

Cumplimiento de objetivos en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1: tasa estimada de disposición de glucosa como marcador clínico

Achievement of objectives in adult patients with type 1 diabetes mellitus: estimated glucose disposition rate as a clinical marker

Alejandra Cicchitti^{1,2}, Edgardo Trinajstic^{1,2}, Joaquín González^{1,2}, Celina Bertona^{1,2}, Luis Lombardo³, Martín Rodríguez^{1,2}. En representación del Grupo de Estudio MENDODIAB-1*

RESUMEN

Introducción: las guías de práctica clínica en diabetes mellitus (DM) establecen objetivos clínicos precisos sobre el buen manejo de la enfermedad, pero poco se sabe sobre el adecuado cumplimiento en nuestro medio. El sobrepeso y el sedentarismo han generado estigmas de síndrome metabólico en la población con DM1.

Objetivos: evaluar el cumplimiento en cinco de dichos criterios: HbA1c <7%, c-LDL ≤100 mg/dl, actividad física ≥3 veces/semana, tensión arterial sistólica (TAS) <140 mm Hg y no tabaquismo, y su asociación con insulinoresistencia determinada por la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG).

Materiales y métodos: en 415 DM1 ≥18 años, 52% mujer y una edad de 34,8±13,9 años, se evaluó HbA1c, c-LDL, frecuencia semanal de actividad física (AF) estructurada, TAS y tabaquismo actual. Se determinó el grado de asociación a género, edad, antigüedad de la DM, nivel de educación, cobertura médica, índice de masa corporal (IMC) y sensibilidad a la insulina medida a través de la TeDG. Las variables cualitativas se analizaron por test de chi² y las cuantitativas por test de ANOVA I con *post hoc* por test de Tukey. Un valor de p<0,05 se consideró estadísticamente significativo. En todos los casos se utilizó un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: el 94,8% presentó TAS <140 mm Hg, el 82,2% no tabaquismo actual, el 56,5% c-LDL ≤100 mg/dL, el 39% AF ≥3 veces/semana y el 20,3% HbA1c <7%. Solo 26 pacientes (6,2%) alcanzaron en forma combinada los cinco objetivos analizados. El cumplimiento de dichos objetivos se asoció a nivel de educación secundaria o mayor (p=0,002) y cobertura de salud con obra social o prepaga (p=0,002). Hubo asociación significativa entre la TeDG en quienes cumplieron los cinco objetivos (p=0,02) y en forma individual en cuatro de ellos (TAS, c-LDL, HbA1c y AF).

Conclusiones: de los 415 pacientes evaluados, el 6,2% cumplió los cinco objetivos. Solo el control de la TAS, no fumar y un c-LDL <100 mg/dL lo cumplió la mayoría de los pacientes. Una HbA1c <7% fue el objetivo individual que presentó menor grado de cumplimiento.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; objetivos terapéuticos; c-LDL; HbA1c; tabaquismo; actividad física; presión arterial; tasa estimada de disposición de glucosa.

ABSTRACT

Introduction: the clinical practice guidelines in diabetes mellitus (DM) establish precise clinical objectives for the good management of the disease, but little is known about adequate compliance in our environment. Being overweight and sedentary have generated stigmas of metabolic syndrome in the population with DM1.

Objectives: to evaluate the compliance with 5 of these criteria: HbA1c <7%, c-LDL ≤100 mg/dL, physical activity (PA) ≥3 times/week, systolic blood pressure (SBP) <140 mm Hg, and no smoking and its association with insulin resistance determined by the estimated glucose disposition rate (eGDR).

Materials and methods: in 415 DM1 ≥18 years, 52% women, age 34.8±13.9 years, HbA1c, c-LDL, weekly frequency of structured PA, SBP, and current smoking were evaluated. The degree of association with gender, age, age of DM, level of education, medical coverage, BMI, and insulin sensitivity measured through eGDR was determined. Qualitative variables were analyzed by chi-square test and quantitative variables by ANOVA I test and analysis post hoc by Tukey's test for multiple comparisons. A value of p<0.05 was considered statistically significant. A 95% confidence interval was used in all cases.

Results: systolic BP <140 mm Hg presented 94.8%, current non-smoking 82.2%, c-LDL ≤ 100 mg/dL 56.5%, physical activity (PA) ≥3 times a week 39% and HbA1c <7% 20.3%. Only 26 patients (6.2%) achieved the 5 objectives analyzed in combination. The fulfillment of the 5 objectives was associated at the level of ≥ secondary education (p=0.002) and health coverage with social welfare or prepaid (p=0.002). There was a significant association between TeDG in those who fulfilled the 5 objectives (p=0.02) and individually in 4 of them (SPB, c-LDL, HbA1c, and PA).

Conclusions: of the 415 patients evaluated in our study, only 6.2% met the 5 criteria under consideration. Only control of SBP, non-smoking and c-LDL <100 were complied with by the majority of the patients. HbA1c <7% was the individual objective with the lowest degree of compliance.

Key words: type 1 diabetes mellitus; therapeutic targets; c-LDL; HbA1c; smoking, physical activity; blood pressure; estimated glucose disposition rate.

- ¹ Docente, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
- ² Médica/o de Planta, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
- ³ Médico de Planta, Área Sanitaria de Guaymallén, Ministerio de Salud, Mendoza, Argentina.
*Martín Rodríguez, Edgardo Trinajstic, Alejandra Cicchitti, Joaquín González, Celina Bertona, Víctor Previtera, Nelson Rodríguez Papini, Pedro Calella, Pablo Ávila, Soledad Acosta, Inés Argerich, Carolina Dromi, Patricia Lemos, Franco Bellomo, Laura Bidot, Karina Mengoni, Daniel Giorgini, Liliana Abdala, Gabriela Negri, Carla Ponce, Luciano Ortiz, Eligio Negri, Macarena Argumedo, Gabriel Minuchín, Laura

Dimov, Luis Lombardo, Paula Muñoz, Romina Sosa, Zelmira Guntsche, Roxana Abeledo, Laura Cuello, Alfredo Bonadé, Norma Carrasco, Leticia Barrera, Raúl David, Laura Romero, Luis Biliato, Hugo Lavandaio

Contacto de la autora: Alejandra Cicchitti
E-mail: acicchitti@yahoo.com
Fecha de trabajo recibido: 12/07/22
Fecha de trabajo aceptado: 18/11/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Los eventos cardiovasculares son 4 a 10 veces más frecuentes en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), especialmente en mujeres, y se presentan a edades más tempranas¹. Actualmente se recomiendan estrategias preventivas para mitigar el riesgo cardiovascular en los pacientes con DM1 similares a las de aquellos con DM2, pero se desconoce con precisión en qué punto el control de los factores de riesgo puede reducir el riesgo excesivo de muerte y de enfermedad cardiovascular (ECV) en la DM1.

En 2016, Ahlén E et al. publicaron un análisis del *Swedish National Diabetes Registry* (SNDR) de DM1 adultos, y aquellos con HbA1c <7%, normoalbuminuria, filtrado glomerular ≥ 60 mL/min y no fumadores tuvieron una mortalidad por todas las causas y cardiovasculares similar a controles no DM1 (HR 1.11 y 0,89 respectivamente), pero tan solo el 16% cumplió estos objetivos. En el otro extremo, en aquellos con HbA1c $\geq 9,7\%$, hiperalbuminuria y filtrado glomerular <60 mL/min, la mortalidad tuvo un HR de 13.37².

Las guías de la *American Diabetes Association* (ADA) 2020³ recomiendan como objetivo glucémico una HbA1c <7%. En el *T1D Exchange clinic registry* (2019), de Foster et al.⁴, en adultos con DM1 solo el 21% logró el objetivo de HbA1c <7%. El *International Diabetes Management Practices Study* (IDMPS) evalúa en forma periódica el grado de control de diferentes parámetros en países en desarrollo y en la séptima ola (2016-2017) encontró, sobre 2.000 DM1 evaluados, un valor de HbA1c <7% en el 21,8%⁵.

La tensión arterial (TA) objetivo es de <140/90 mm Hg en quienes no presentan complicaciones micro ni macrovasculares y de <130/80 mm Hg en aquellos con complicaciones. El c-LDL

objetivo general es tener <100 mg/dL y en las personas con ECV establecida, <70 mg/dL. En un estudio de Shah et al.⁶, del mismo *T1D Exchange clinic registry*, el 16% de los varones y el 11% de las mujeres no lograron el objetivo de TA sistólica (TAS) <140 mm Hg y/o TA diastólica (TAD) <90 mm Hg. El IDMPS usó como corte de TA <130/80 mm Hg con cumplimiento de dicho objetivo en el 48,6% y de c-LDL <100 mg/dL en el 49,3%⁷.

La actividad física (AF) es otro objetivo en la DM1. Un estudio observacional de Bohn et al. de una base de datos de Alemania y Austria⁸ de adultos con DM1 encontró una asociación inversa entre AF ≥ 3 veces/semana vs. ≤ 2 veces en HbA1c, cetoacidosis diabética, índice de masa corporal (IMC), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), retinopatía y microalbuminuria, pero solo el 18% se hallaba en el grupo más activo y en un 63% la AF fue nula.

El tabaquismo en pacientes con DM1 tiene un efecto multiplicador del riesgo de ECV, muerte prematura, complicaciones microvasculares y mal control glucémico⁹. Otro análisis del SNDR (2014) señaló que el 13,3% de los adultos con DM1 fumaba¹⁰. No hay registros actuales en Argentina de tabaquismo en adultos con DM1. En 2002, en un estudio multicéntrico sobre 306 adultos con DM1 se halló una frecuencia de tabaquismo del 31%¹¹.

Si bien en un principio se consideraba que la insulinoresistencia (IR) no participaba en la fisiopatología de la DM1, desde hace años este concepto se ha modificado y actualmente se entiende que, aunque en menor medida, la IR sí tiene una participación en la fisiopatología de la DM1.

En los últimos años se ha descrito un número creciente de personas con DM1 que asocian criterios del síndrome metabólico (SM), lo cual se ha denominado "diabetes doble". Este término se

utilizó por primera vez en 1991 para describir una combinación de DM1 con características clínicas de la DM2 y la exacerbación de la resistencia a la insulina¹². Se emplea para referirse a personas con DM1 que presentan sobrepeso, antecedentes familiares de DM2 y/o características clínicas de IR¹³. La prevalencia de la DM doble se ha incrementado con la tendencia a la obesidad¹³, y existe evidencia que muestra que individuos con características de DM doble tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, más allá del grado de control metabólico evaluado en términos de hemoglobina glicosilada^{15,16}.

La obesidad induce IR, incrementa la carga sobre las células insulares y potencialmente inicia y acelera los procesos de autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos, por lo cual se la ha llamado "hipótesis del acelerador". La obesidad también contribuye a la inflamación sistémica crónica, lo que conduce al daño de la célula beta y su apoptosis, favoreciendo la progresión a las diferentes etapas clínicas de la DM1¹⁷.

Merger et al., en 31.119 adultos con DM1, encontraron un 25,5% con SM y estos pacientes presentaron mayor frecuencia de complicaciones macro y microvasculares, independientemente del control metabólico¹⁸. La prueba estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina es el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, pero su uso no es factible en estudios extensos ni para aplicar en la práctica clínica porque es complejo. La tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), de Williams y Orchard, es un método para evaluar la IR que utiliza variables clínicas (circunferencia de cintura -CC-, HbA1c y presencia de HTA) y que ha sido validada con el *clamp* de insulina¹⁹.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue conocer el cumplimiento de cinco objetivos clínicos en adultos con DM1 claramente relacionados con el riesgo cardiovascular y la asociación del cumplimiento con la TeDG.

MATERIALES Y MÉTODOS

Por interrogatorio, examen físico y registro de historias clínicas, entre junio de 2017 y abril de 2018, se evaluaron pacientes con DM1 ≥ 18 años, de 14 departamentos de la provincia de Mendoza, con la participación de 38 médicos con formación diabetológica (Grupo de Estudio MENDODIAB-1).

Los profesionales participantes, junto con los pacientes, previa conformidad oral, completaron una base de datos con registros anonimizados, de manera que las respuestas no se asociaran a ningún individuo. El análisis de los datos se realizó con metodología estadística y las conclusiones no fueron trasladadas a ninguna situación clínica individual. Se respetó la confidencialidad de todos los participantes. Por tratarse de una encuesta con anonimización de las respuestas, no se contó con la aprobación de un Comité de Ética de investigación. Cada médico incorporó de manera consecutiva a pacientes con diagnóstico de DM1, según criterio clínico y en tratamiento con insulinización intensiva (basal/bolo o bomba de infusión) iniciada dentro del año del debut.

En la consulta se determinaron: edad, antigüedad de la DM, TA, peso, IMC, CC entre cresta ilíaca y última costilla, frecuencia semanal de AF ≥ 3 veces/semana (sin incluir tareas del hogar ni forma de transporte), educación secundaria completa, cobertura de salud (pública, obra social o prepaga), y se tomó el último registro de HbA1c y c-LDL de los últimos 12 meses.

Se estableció el cumplimiento de cinco objetivos en base a los siguientes criterios: HbA1c $< 7\%$, c-LDL < 100 mg/dl, AF ≥ 3 veces/semana, TAS < 140 mm Hg y no tabaquismo. Se determinó la asociación entre el cumplimiento y otras variables clínicas y socioculturales.

La sensibilidad a la insulina se evaluó según la TeDG por fórmula de Williams y Orchard:

$$\text{TeDG (mg/kg/min)} = 21,158 + (-0,09 \times \text{CC}) + (-3,407 \times \text{HTA}) + (-0,551 \times \text{HbA1c}) \text{ (donde CC es circunferencia de cintura en cm; HTA sí 1, No 0).}$$

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se analizaron por test de χ^2 y las cuantitativas por test de ANOVA I, con análisis *post hoc* por test de Tukey. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. En todos los casos se utilizó un intervalo de confianza del 95%.

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR 2013), la prevalencia de DM en Mendoza era de 8,9% en mayores de 18 años²⁰. Esta provincia tiene un total de 1.886.000 habitantes y el 80% de la población es mayor de 20 años, lo cual hace una estimación de ≈ 130.000 adultos con

DM. Si del 5 al 10% corresponde a DM1, podría considerarse una cifra de entre ≈6.500 y 13.000 adultos con DM1. Para un universo con ese número de DM1, se definió el tamaño muestral en 363 a 374 sujetos, con un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron 415 sujetos con DM1 ≥18 años, 52% mujeres, con una edad media de 34,8±13,9 años y una antigüedad media de la DM de 16,6±12,2 años. Las características de la población se presentan en la Tabla 1.

El 94,8% presentó TAS <140 mm Hg. La prevalencia de HTA (TAS ≥140 mm Hg en la consulta o medicados previamente) fue del 21,4%, y similar en mujeres y varones (19,9% vs. 22,9%; p=0,47). Cuando se consideró HTA a una TAS >130 mm Hg, la prevalencia de HTA fue del 24,8%. La TAS <140 mm Hg fue significativamente más frecuente en mujeres, sujetos más jóvenes, con menor antigüedad de la DM, menor IMC, menor CC y mayor TeDG (Tabla 2).

El 82,4% no fumaba. De los fumadores (17,6%), los varones lo hacían más que las mujeres (23,2% vs. 12,5%; p=0,0045). Los fumadores tuvieron significativa menor edad y realizaban auto-monitoreo de glucemia capilar (AMGC) con menor frecuencia. Los no fumadores mostraron mayor tendencia, no significativa, a tener HbA1c <7% y a realizar AF 3 veces/semana (Tabla 3).

El c-LDL se analizó en 369 pacientes con datos dentro del último año. El 56,5% presentó c-LDL <100 mg/dL y fue más frecuente en mujeres que en varones (61,8 vs. 50,8%; p=0,035). Los sujetos con c-LDL <100 mg/dL eran más jóvenes, con menor IMC, menor CC y mayor TeDG. El 20,3% recibía estatinas (Tabla 4).

Un 39,1% realizaba AF ≥3 veces/semana y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a género, edad, antigüedad de la enfermedad, IMC, ni cobertura de salud. En los más activos hubo una mayor TeDG (8,98 vs. 8,22 mg/kg/min; p=0,001) y mayor porcentaje de nivel de escolaridad secundaria o superior (84,6% vs. 74,3%; p=0,0146) (Tabla 5).

El 20,3% de los pacientes presentó HbA1c <7%. No hubo diferencias significativas por género, edad, IMC, CC, AMGC ≥3/días ni en la antigüe-

dad de la DM. En estos sujetos el nivel de educación secundaria o superior fue del 89% vs. 75,7% (p=0,0092), y quienes lograron HbA1c <7% tenían más frecuentemente cobertura de salud privada con obra social o prepaga (92,4 % vs. 76,9%; p=0,0021) y mayor TeDG (9±2 vs. 8±2 mg/kg/min; p<0,0001) (Tabla 6).

Solo 26 sujetos (6,3%) cumplieron los cinco objetivos propuestos, y fueron el 7,5% de los varones y el 5,1% de las mujeres (no significativo, NS). Aquellos que cumplieron los cinco objetivos, tenían mayor frecuencia de educación secundaria completa o más (96,1% vs. 69,4%; p=0,0027), obra social o prepaga (100% vs. 77,7%; p=0,027) y una mayor TeDG (9,16±2,51 vs. 8,2±2,1 mg/kg/min; p=0,0264) No hubo diferencias significativas en cuanto al IMC, CC, edad ni en la antigüedad de la DM (Tabla 7).

En forma individual, hubo asociación significativa en la TeDG en cuatro de ellos (TAS <140 mm Hg, c-LDL <100 mg/dL, HbA1c <7% y AF ≥3 veces/semana) y una tendencia en fumadores (Tabla 8).

n	415
Sexo femenino	52%
Edad media (años)	34,8±13,9
Antigüedad de la DM1(años)	16,6±12,2
IMC kg/m ²	24,9±4,3
Nivel de educación ≥secundaria	78,3%
Cobertura obra social o prepaga	77%

DM1: diabetes mellitus tipo 1; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 1: Características generales de la población.

	TA <140 (con o sin medicación)	TA >140 mm Hg	p
Total	94,8%	5,1%	
Mujeres	97,2%	2,8%	0,027
Varones	92,3 %	7,7%	
Edad	34,3±13,4	46,6±18,9	0,0002
Antigüedad de la DM	16,2±11,7	24,8±14,1	0,0019
Nivel estudio ≥secundaria	78,5%	71,4%	NS
Obra social o prepaga	77,5%	80,9%	NS
IMC	27,7±4,3	26,2±4,2	NS
Cintura	84,8±13,4	88,8±12,3	NS
TeDG	8,78±2,6	5,04±0,98	<0,0001
AF >3 veces/semana	39%	42,8%	NS

TA: tensión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; AF: actividad física; NS: no significativo.

Tabla 2: Sujetos con tensión arterial < o ≥ 140 mm Hg.

	No fumadores	Fumadores	p
Total	82,4%	17,6%	
Mujeres	87,5%	12,5%	0,045
Varones	76,8%	23,2%	
Edad (años)	34,5±14,2	36,2±12,5	NS
Antigüedad de la DM (años)	17±12,1	14,2±11	0,03
Escolaridad >secundaria	79,7%	72,6%	NS
Obra social o prepaga	80,6%	71,8%	NS
IMC mg/kg ²	2,9±4,4	24,6±3,8	NS
AF > 3/semana	40,5%	32,8%	NS
AMGC >3/día	76,4%	64%	0,03
HbA1c <7%	21,1%	13,8%	NS
TeDG	8,32±2,11	8,1±2,0	NS

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; AF: actividad física; AMGC: automonitoreo de glucemia capilar; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; NS: no significativo.

Tabla 3: Características de fumadores actuales vs. no fumadores.

	c-LDL <100	c-LDL >100 mg/dl	p
Total n=369	56,5%	43,5%	-
Mujeres n=194	61,8%	38,2%	0,035
Varones n=175	50,8%	49,2%	
Edad (años)	33,8±14	37,6±14,5	0,011
Antigüedad de la DM (años)	16,8±11,8	18,1±12,6	NS
Nivel escolaridad >secundaria	77,9%	80,1%	NS
Obra social o prepaga	79,4%	85,7%	NS
IMC (Kg/m ²)	24,6±4,6	25,5±3,9	0,047
Cintura (cm)	83,8±14	87±12,3	0,011
TeDG mg/kg/min	8,6±2,1	7,7±2,1	<0,0001
AF ≥3/semana	43,5%	35,4%	NS
TeDG	8,32±2,11	8,1±2,0	NS

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; AF: actividad física; NS: no significativo.

Tabla 4: Características según c-LDL < y > de 100 mg/dL.

	AF ≥3/semana	AF <3/semana	p
Total	39,1%	60,9%	
Mujeres	40%	60%	
Varones	38%	62%	NS
Edad (años)	34,4±13,7	35,2±14	NS
Antigüedad de la DM (años)	16±11,1	16,9±12,5	NS
IMC (kg/m ²)	25±3,8	24,82±4,61	NS
Cintura	86,2±13,62	85,1±14,4	NS
TeDG (mg/kg/min)	8,98±2,61	8,22±2,3	0,0010
Escolaridad >secundaria	84,6%	74,3%	0,0146
Obra social o prepaga	82,2%	77,1%	NS

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; AF: actividad física; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; NS: no significativo.

Tabla 5: Características en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que realizan actividad física ≥ o < 3 veces/semana.

	HbA1c <7%	HbA1c >7%	p
Población total	20,3%	79,7%	
Sexo femenino	46,3%	53,1%	NS
Edad media años	36±14	34,6±14	NS
Antigüedad de la DM años	15,9±12,5	17±11,9	NS
Nivel de educación >secundaria	89%	75,7%	0,0092
Obra social o prepaga	92,4%	76,9%	0,0021
TeDG (mg/Kg/min)	9±2	8±2	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	25,2±3,6	24,8±3,3	NS
Cintura (cm)	87,1±11,9	84,5±13,7	NS
AMGC 3 veces o más	74,3%	74,8%	NS

DM: diabetes mellitus; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; IMC: índice de masa corporal; AMGC: automonitoreo de glucemia capilar; NS: no significativo.

Tabla 6: Características en relación a HbA1c > o < 7%.

	Cinco objetivos cumplidos	No cumplidos	p
Total 415	6,3%	93,7%	
Mujeres	5,1%	94,9%	NS
Varones	7,5%	92,5%	
Edad media (años)	31,6±10,7	35±14,1	NS
Antigüedad de la DM1 (años)	13±10,1	16,9±12	NS
Nivel de educación >secundaria	96,1%	69,4%	0,0027
Obra social o prepaga	100%	77,7%	0,0027
TeDG (mg/kg/min)	9,16±2,51	8,2±2,1	0,0264
IMC (Kg/m ²)	24,7±3,5	24,9±3,4	NS
Cintura (cm)	85,9±12	85±13,5	

DM: diabetes mellitus; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

Tabla 7: Cinco objetivos cumplidos por género, edad, antigüedad de la enfermedad, nivel de educación, tasa estimada de disposición de glucosa, índice de masa corporal y circunferencia de cintura.

Objetivo clínico	TeDG mg/kg/min	p
TAS <140 / ≥140 mm Hg	8,78±2,6 / 5,04±0,98	<0,0001
c-LDL <100 / >100 mg/dL	8,60±2,1 / 7,7±2,1	<0,0001
AF ≥3/semana / <3/semana	8,98±2,6 / 8,22±2,3	<0,001
HbA1c <7 / >7%	9,0±2,0 / 8,0±2,0	<0,0001
No fumadores/fumadores	8,32±2,11 / 8,1±2,0	NS
Todos cumplidos/no todos cumplidos	9,16±2,51 / 8,2±2,1	0,0264

TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa; TAS: tensión arterial sistólica; AF: actividad física; NS: no significativo.

Tabla 8: Tasa estimada de disposición de glucosa según cumplimiento de criterios clínicos.

DISCUSIÓN

El estudio STENO 2 señaló claramente que el abordaje de los pacientes con DM2 debe ser multifactorial, dirigido al logro concomitante de múltiples objetivos. Dicho estudio demostró que una intervención intensiva, con múltiples combinaciones de fármacos y modificación del estilo de vida, tuvo efectos beneficiosos sostenidos con respecto a las complicaciones vasculares y las tasas de muerte por cualquier causa y por causas cardiovasculares²¹.

El enfoque del tratamiento de los pacientes con DM1 suele ser glucocéntrico, con menor énfasis en el resto de los factores de riesgo cardiovascular. Hasta la década de 1980 la principal causa de mortalidad fue la enfermedad renal²², pero esto ha mejorado en parte debido al mejor control glucémico, y es actualmente la ECV la principal causa de morbimortalidad²³. Si bien la expectativa de vida de las personas con DM1 ha mejorado, aún es menor que la de la población general. Un estudio sueco de 2018 señala que haber sido diagnosticado con DM1 antes de los 10 años representó una reducción de la expectativa de vida de 16 años, y entre los sujetos diagnosticados entre los 26 y 30 años, esta reducción fue de 10 años y la causa principal de mortalidad fue cardiovascular²⁴. Con información de grandes bases de datos, se ha analizado y establecido el cumplimiento conjunto de diversos factores de riesgo en la población adulta con DM1. En Suecia, Rawshani et al., en 2014, encontraron que tan solo el 11% cumplía con un total de cinco objetivos (TAS <140 mm Hg, c-LDL <115 mg/dL, no fumar, no tener presencia de macro ni microalbuminuria y una HbA1c <7%)⁹ y Ahlén E et al., en 2016, sobre 33.915 DM1 adultos, hallaron que el 16% presentaba simultáneamente HbA1c <7%, normoalbuminuria, filtrado glomerular ≥ 60 mL/min y no fumaba². En nuestro análisis, sobre 415 adultos con DM1 de 14 departamentos de Mendoza, encontramos que solo el 6,2% cumplía a la vez con una HbA1c <7%, TAS <140 mm Hg, c-LDL <100 mg/dL, no fumar y hacer AF estructurada ≥ 3 veces/semana.

La frecuencia de HTA (paciente medicado o no medicado con TAS >140 mm Hg en la consulta) en nuestra población fue de 21,4%, similar en mujeres y varones (19,9% vs. 22,9%; $p=0,47$). Según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR 2019)²⁵, la prevalencia de HTA (TA $\geq 140/90$ mm Hg) en la población >18 años de Argentina, por autorreporte, medicación y/o presión

arterial elevada por medición, fue de 46,6%, con una alta tasa de control inadecuado. La edad media de nuestro estudio fue de $34,8 \pm 13,9$ años, y en dicha ENFR para los grupos etarios de 25 a 34 y 35 a 49 años la prevalencia de HTA fue de 23,8 y 41,2% respectivamente. En nuestra evaluación, la TAS <140 mm Hg se observó en un 94,8%. La recomendación de TAS <130 mm Hg la cumplió el 85,5%. El objetivo fue más frecuentemente logrado en mujeres y en sujetos más jóvenes y con menor antigüedad de la enfermedad. Similares resultados describieron Mc Carthy et al.²⁶ en cuanto a género y antigüedad de la DM.

La prevalencia de tabaquismo en la Argentina, según la 4ª ENFR, fue del 22,2% (mayor en Mendoza, con un 26,8%), siendo del 25,7% al 26,9% entre los 25 y 49 años. En nuestra población de adultos con DM1 fue del 17,6%. En 2002, cuando la prevalencia nacional en adultos de 17 a 65 años era del 39%, en un relevamiento nacional en 306 adultos con DM1 encontramos que fumaba el 31%¹⁰. Observamos que la prevalencia de tabaquismo en personas con DM1 ha disminuido, pero aún es importante. Una de cada ocho mujeres con DM1 fuma (12,5%) y casi uno de cada cuatro varones (23,2%). Además, los fumadores mostraron menor frecuencia de AMGC y una tendencia a menor frecuencia de HbA1c <7% y de AF. En otro análisis previo detectamos entre los fumadores una menor frecuencia de vacunación antigripal y antineumocócica²⁷. Observamos que los fumadores con DM1 suelen asociar un contexto clínico desfavorable y, por lo tanto, representan una población vulnerable en la que se debe trabajar con énfasis en muchos aspectos, además de inducir fuertemente el abandono del hábito tabáquico.

En lípidos descubrimos que el objetivo de c-LDL <100 mg/dL lo alcanzó el 56,5%, más frecuentemente en mujeres que en varones (61,8% vs. 50,8%; $p=0,035$), en sujetos más jóvenes, con menor IMC y menor CC. En un estudio de 7.223 pacientes con DM1, Lyons et al.²⁸ encontraron que el 43% de entre 18 y 40 años presentaron valores de c-LDL >100 mg/dL, similar a nuestro trabajo.

Los pacientes con DM1 menores de 40 años tienen un bajo riesgo cardiovascular en un horizonte de 10 años, sin embargo, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar eventos prematuros y muerte cardiovascular es muy alto. Los *Standards of Medical Care in Diabetes 2020* de la ADA recomiendan que para sujetos con DM1 menores de 40

años y con otro factor de riesgo cardiovascular (por ejemplo, tener c-LDL >100 mg/dL) sería recomendable el inicio de una terapia de moderada intensidad con estatinas²⁹. En nuestra población, aquellos sujetos con c-LDL >100 mg/dL, solo el 22,9% se encontraba en tratamiento con estatinas, similar a lo descrito por Abed et al.³⁰, donde solo el 25% de los adultos jóvenes con DM1 de 18 a 25 años con criterio de uso de estatinas estaba medicado.

El 39% cumplía una AF estructurada ≥ 3 veces/semana. Los sujetos activos tenían mayor nivel de educación y mayor sensibilidad a la insulina. En un reciente informe hallamos que, comparando a DM1 con tres o más sesiones de ejercicios semanales vs. aquellos que no hacían ninguna, los activos demostraron mejor HbA1c, menor frecuencia de obesidad y menor frecuencia de tabaquismo³¹.

El parámetro que presentó un menor porcentaje de cumplimiento fue la HbA1c <7%, siendo el 20,3% de la muestra. En un análisis secundario de salud cardiovascular del *T1D Exchange clinic registry*¹⁹ en 7.153 DM1 adultos, McCarthy et al. encontraron que 27% alcanzaba una HbA1c <7%, siendo este el objetivo menos cumplido, seguido por la AF >150 minutos/semana (33% de la muestra), similar a nuestros hallazgos.

Solo el 6,2% de nuestra población adulta con DM1 cumplió con los cinco objetivos y esto se asoció a un mayor nivel de instrucción, cobertura de salud por obra social o prepaga y una mayor TeDG. Nystrom et al., en un estudio sueco con 17.053 individuos con DM1 en un seguimiento por 7,1 años, encontraron que aquellos con DM1 y TeDG >8 mg/kg/min tenían la misma supervivencia esperada comparada con la población general sueca, a pesar de tener HbA1c 7,7%. También describieron una asociación continua entre la TeDG y la mortalidad, y sugirieron que la TeDG es un excelente predictor de sobrevida en la DM1³².

Epstein et al. encontraron que el tercil inferior de la TeDG analizada en una muestra de pacientes con DM1 se asociaba a obesidad, carga genética de DM2 y etnia (raza negra). Además, los valores más bajos de TeDG se asociaban a una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)³³. Olson et al. encontraron que la TeDG fue un predictor de mortalidad en la DM1 de la misma magnitud que la presencia de signos de isquemia en el electrocardiograma³⁴. Y en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se encontró que el valor basal

de TeDG fue un mejor predictor del desarrollo de enfermedad coronaria que la presencia de elementos de SM o la dosis diaria total de insulina³⁵. En nuestro estudio hallamos asociación significativa entre la TeDG en quienes cumplían los cinco objetivos (TeDG 9,16 mg/kg/min) y en forma individual en cuatro de ellos (TAS <140 mm Hg, c-LDL <100 mg/dL, HbA1c <7% y AF ≥ 3 /semana), además de una tendencia en fumadores.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La muestra de 415 DM1 la conformaron pacientes que estaban en seguimiento por médicos con experiencia en la atención de personas con DM1. Por ello no podemos generalizar nuestros resultados al total de DM1 de Mendoza, sin embargo, el sistema provincial estatal de salud provee asistencia a las personas con DM1 por profesionales capacitados. El 77% de la muestra correspondió a pacientes con cobertura médica por obra social o prepaga, y el 23% con cobertura por parte de la Seguridad Pública. En Argentina se estima que el 36% de la población corresponde a la Seguridad Pública³⁶. Desde el punto de vista metodológico, no contamos con un análisis de regresión logística de los datos, aunque esto no modificaría las conclusiones de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

En 415 adultos con DM1 y una edad media de 34,8 años, encontramos TAS <140 mm Hg en el 94,8%, no tabaquismo en el 82,5%, c-LDL <100 mg/dL en el 56,5%, AF estructurada ≥ 3 veces a la semana en el 39% y HbA1c <7% en el 20,3%, y tan solo el 6,2% cumplía todos los criterios a la vez. La TeDG se comportó como un fuerte predictor positivo de potencial beneficio, como herramienta en la práctica clínica, para orientar medidas preventivas al mejorar la evaluación de riesgos en personas con DM1.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Ferranti S, de Boer IH, Fonseca V, Fox C, Golden S, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2843-2863.
2. Ahlén E, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control, renal complications, and current smoking in relation to excess risk of mortality in persons with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016;10:1006-1014.
3. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl.1):S1-S212.
4. Foster N, Beck R, Miller K, Clements M, Rickels M, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66-72.

5. Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, et al. Non achievement of glycemic target. Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). Poster 1030 ADA Meeting, Orlando, FL, 2018.
6. Shah V, Wu M, Polsky S, Snell-Bergeon J, Sherr J, et al. Gender differences in diabetes self-care in adults with type 1 diabetes. Findings from the T1D Exchange clinic registry. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2018;32:961-965.
7. Gagliardino JJ, Aschner, Ilkova H, et al. Frequency of high blood pressure and dyslipidemia in T1D and T2D. Results from the International Diabetes Management Practices (IDMPS). Poster 621. ADA Meeting, Orlando FL, 2018.
8. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, et al; for the DPV Initiative. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes. A cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 2015;38:1536-1543.
9. Sliwiska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:265-276.
10. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Range of risk factor levels/control, mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes. *Circulation* 2017;135:1522-1531.
11. Fazio L, Rodríguez M, Trinajstic E, et al. Estudio DIACONTA. *Rev Arg Diab* 2002; 88-89, póster 57.
12. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes" *Lancet* 1991; 337:361-362.
13. Kietsiriroje N, Sam Pearson S, Matthew Campbell M, Ariens R, Ajjan R. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab* 2019 Dec;21(12):2609-2618. doi: 10.1111/dom.13848.
14. Cicchitti A, Bertona C, González J, Carrasco N, Barrera L, David R, Romero L, Biliato L, Trinajstic E, Rodríguez M; en representación del Grupo de Estudio MENDODIAB-1. Sobrepeso y obesidad en adultos con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Arg Diab* 2019; 53:110-117.
15. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 2013; 56:1462-1470.
16. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus. When two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:476-485.
17. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front Immunol* 2021 Oct 1;12:737964. doi: 10.3389/fimmu.2021.737964.
18. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, Holl RW. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;119:48-56.
19. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49:626-632.
20. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. 10 de Julio de 2015. Buenos Aires, Argentina. ISBN: 978-950-38-0218-2. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf.
21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
22. Dorman J, Laporte R, Kuller L, et al. The Pittsburgh Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. *Diabetes* 1984;33:271-276.
23. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407-18.
24. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392:477-86.
25. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. 1° Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. ISBN 978-950-896-554-7. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.
26. McCarthy MM, Funk M, Grey M. Cardiovascular health in adults with type 1 diabetes. *Prev Med* 2016;91:138-143.
27. González J, Bertona C, Cicchitti A, Previtara V, Calella P, Ávila P, Rodríguez-Papini N, Acosta S, Trinajstic E, Rodríguez M; en representación del Grupo de Estudio MENDODIAB-1. Tabaquismo en adultos con DM1. *Rev Arg Diab* 2018; XXI Congreso Argentino de Diabetes, poster 61.
28. Lyons S, Boyle C, DeSalvo D, Rickels M, Wood Heickman L, Miller K. Dyslipidaemia and statin use in individuals aged 10 to <40 years in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Obes Metal* 2019;21(1):170-172. doi:10.1111/dom.13475.
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* January 2020;Vol 43, Supp 1.
30. Abed E, LaBarbera B, Dvorak J, Zhang Y, Beck J, Talsania M. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes: evaluation of statin prescribing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(4):327-334. doi:10.1515/jpem-2018-0383.
31. Cicchitti A, Bertona C, González J, Bellomo F, Bidot L, Mengoni K, Giorgini D, Abdala L, Negri G, Trinajstic E, Rodríguez M. Actividad física y control glucémico, complicaciones agudas, complicaciones microvasculares, y factores de riesgo cardiovascular en adultos con diabetes tipo 1. *Rev ALAD* 2019;9:111-7.
32. Nyström T, Holzman M, Eliasson B, Svensson A, Sartipy, U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:556-563.
33. Epstein E, Osman J, Cohen H, et al. 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;36:2280-2285.
34. Olson J, Erbey J, Williams K, et al. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol* 2002;12:331-3.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
36. Organización Mundial de la Salud. Informe Argentina 2017. Disponible en: <http://administracionsalud.com.ar/organizacion-mundial-de-la-salud-informe-argentina-2017>.