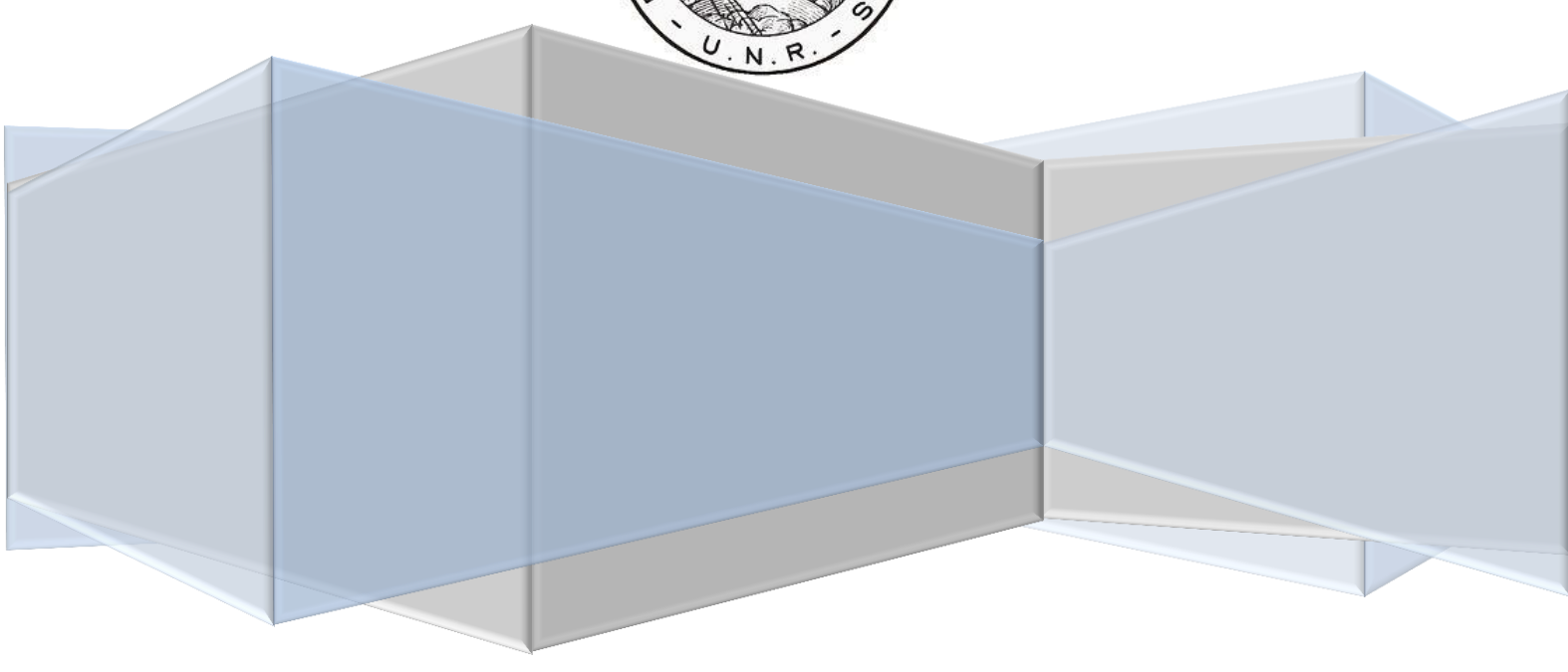


**ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL
COMO PREDICTOR DE SÍNDROME
METABÓLICO Y COMPLICACIONES
MICRO Y MACROVASCULARES EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

LUCIANA PALADINI

2019





TRABAJO FINAL DE CARRERA DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

Título: *“Índice de adiposidad visceral como predictor de síndrome metabólico y complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2”*

Autor: Luciana Paladini. Médica egresada de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Residencia completa en el servicio de Clínica Médica del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez (HECA).

Tutor: Luis Agustín Ramírez Stieben. Médico egresado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Especialista en Clínica Médica y Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Alumno del Doctorado de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR.

Contacto: paladiniluciana@gmail.com. **Teléfono celular:** (0341) 153404813.



Índice

Abreviaturas	3
Introducción	4
Objetivos.....	8
Materiales y Métodos	9
Análisis Estadístico	11
Resultados.....	12
Discusión	18
Conclusiones	20
Anexo 1	21
Anexo 2	22
Referencias	23



ABREVIATURAS

SM: Síndrome Metabólico

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

RI: Resistencia a la insulina

PA: Perímetro abdominal

IMC: Índice de masa corporal

TG: Triglicéridos

HDL: Colesterol HDL

VAI: Índice de adiposidad visceral

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que a nivel mundial 415 millones de personas padecen diabetes. Esta cifra podría duplicarse para el año 2040 debido al incremento en la incidencia tanto de diabetes tipo 1 como tipo 2.¹

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 25% de los adultos mayores en Estados Unidos (incluyendo casos diagnosticados y no diagnosticados)² y, a nivel mundial, se estima que afecta a más del 15% de la población mayor a 55 años. En América Central y del Sur, se calcula que 26 millones de personas tienen diabetes en 2017. De estos, 10.4 millones no están diagnosticados. Por otra parte, las estimaciones indican que otras 32,5 millones de personas, lo que equivale a un 10% de la población adulta de 20 a 79 años de edad, padecen alteración de la tolerancia a la glucosa. Para el 2045, se espera que el número de personas con diabetes aumente a 42.3 millones.¹ En nuestro país y en consonancia con estos datos, la 3^o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo demostró que la prevalencia de diabetes en la población mayor de 18 años fue de 9.8% en 2013 y que el tratamiento fue más frecuente entre las personas con obra social o prepaga que entre las personas cubiertas por el sistema público (65.8% vs. 44.9%).³ Del mismo modo, 4 de cada 10 personas presentaron sobrepeso, 2 de cada 10 obesidad y 2 de cada 10 personas evaluaron su salud como mala o regular.

Entre las *complicaciones* crónicas producidas por la diabetes se encuentran las *microvasculares*, como la retinopatía, neuropatía y nefropatía, y las *macrovasculares*, que constituyen la principal causa de mortalidad. De acuerdo a datos del estudio *Interheart*, podría atribuirse a la diabetes el 12.9% de los infartos de miocardio ocurridos en América Latina.⁴

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo. Su problemática en salud está determinada por su creciente prevalencia⁵ y su directa relación con enfermedades cardiovasculares (ECV)⁶, DM2,⁷ síndrome metabólico (SM), etc.⁸ El tejido adiposo es considerado como un verdadero órgano endocrino debido a que secreta una serie de proteínas conocidas como *adipoquinas*. Estas presentan varias funciones según la interacción con el sistema nervioso central u otros órganos.⁹ Entre las más conocidas se encuentran: leptina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina-6, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), angiotensinógeno, adiponectina, visfatina, resistina, entre otras. Además se secretan enzimas tales como la aromatasa y *11- β -hidroxiesteroide-dehidrogenasa* (11- β -HSD. La obesidad visceral¹⁰ se asocia directamente con una mayor producción de adipocitocinas, mayor actividad proinflamatoria,¹¹

mayor deterioro de la sensibilidad a la insulina,¹² mayor riesgo de desarrollar diabetes, dislipemia aterogénica, hipertensión, aterosclerosis y mayor mortalidad.^{13,14,15,16}

El SM es un conjunto de enfermedades o factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular o DM2. Este concepto fue propuesto por *Gerald Reaven* en su conferencia de *Banting* en 1988 donde sugirió, por primera vez, que ciertos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó X.¹⁷ Los componentes fueron: resistencia en la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad, disminución del colesterol tipo HDL e hipertensión arterial. En 1998, la OMS propuso que se denominara SM y sugirió la primera definición unificada del mismo, estableciendo criterios diagnósticos específicos que, con algunas modificaciones, utilizamos hasta el día de hoy.¹⁸ La prevalencia depende en parte de la edad y la composición étnica de las poblaciones estudiadas, y de los criterios diagnósticos aplicados. No obstante, independientemente del concepto que se aplique se ha encontrado una progresión ascendente de las tasas de prevalencia en todo el mundo.¹⁹

No existe un criterio único para definir el SM mostrando diferencias en los componentes que se proponen para su diagnóstico y en los puntos de corte fijados para cada uno de ellos. En la actualidad se ha tratado de unificar de tal manera que el SM sea una herramienta útil y práctica para evaluar riesgo cardiovascular y DM2. Los criterios propuestos por *el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)* son unos de los más utilizados en las diferentes publicaciones.²⁰ Sin embargo, se han realizado actualizaciones para diferentes poblaciones según la etnia y ubicación geográfica. La *Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)* define un perímetro abdominal determinado para la región América Latina (>94 cm en hombres y >88 cm en mujeres).²¹

En el año 2009, la publicación *Harmonizing the Metabolic Syndrome* sugirió un consenso para el diagnóstico de SM tratando de unificar los criterios de las diferentes organizaciones, postulando los siguientes criterios diagnósticos: incremento de la circunferencia abdominal (específica para la población y país), elevación de triglicéridos (≥ 150 mg/dl o bajo tratamiento hipolipemiente), disminución del colesterol HDL (<40 mg/dl en hombres <50 mg/dl en mujeres o bajo tratamiento con efecto sobre el HDL), elevación de la presión arterial (PAS \geq a 130 mmHg y/o PAD \geq a 85 mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo), elevación de la glucosa de ayunas (≥ 100 mg/dl o bajo tratamiento con fármacos hipoglucemiantes). El diagnóstico de SM se realizará con la presencia de tres de los cinco componentes propuestos.⁸

Si bien la fisiopatología del SM ha sido cuestionada en su definición, la *resistencia a la insulina* (RI) sería el componente fisiopatogénico fundamental. La obesidad central sería el responsable de esta resistencia a la insulina, siendo las adipoquinas producidas por el tejido adiposo visceral las que actuarían directa o indirectamente en el desarrollo de los componentes del SM.²² Aunque no todos los sujetos con RI desarrollan diabetes, se sabe que la RI es el factor predictivo más seguro para el desarrollo de la DM2.²³ Por este motivo y debido a que la presencia de SM en pacientes con DM2 incrementa el riesgo cardiovascular y coronario,²⁴ es de gran importancia la evaluación y tamizaje de SM en pacientes DM2. Los estados que preceden a la DM2, reconocidos como *prediabetes* (alteración de la glucosa en ayunas y, fundamentalmente, la intolerancia glucémica),²⁵ ejercen una acción deletérea sobre diferentes órganos debido a la glucotoxicidad. Esto explicaría la presencia de lesiones macrovasculares y microvasculares en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, justificando su diagnóstico precoz.

El diagnóstico de SM debe ser considerado una herramienta de uso clínico que nos ayude en el seguimiento, control y evaluación de riesgo cardiovascular del paciente diabético. Nos permitirá aplicar intervenciones que promuevan un estilo de vida saludable y tratamientos preventivos que disminuyan las complicaciones de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular, modificando el paradigma glucocéntrico del tratamiento de la DM2.

El reconocimiento de la *grasa perivisceral* es de suma importancia ya que se demostró que se asocia a enfermedad cardiovascular, DM2 y cáncer.²⁶ Si bien los estudios por imágenes (tomografía computada, resonancia magnética o absorciometría dual de rayos X)²⁷ son los métodos más certeros para determinar la composición corporal, existen varios métodos clínicos que nos permiten evaluar la composición corporal y la distribución de grasa corporal total. En el ámbito clínico, el *índice de masa corporal* (IMC),²⁸ calculado como peso (kg)/talla (m²), es el más utilizado por ser rápido, económico y muy accesible. Sin embargo, no contempla la complexión de la persona ni proporciona información acerca del porcentaje y distribución de la grasa corporal.

Otro conocido indicador indirecto de adiposidad central es la medición del *perímetro abdominal* (PA).²⁹ Es una herramienta fácil y rápida de obtener en la práctica clínica y permite evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes con sobrepeso u obesidad y, de este manera, implementar medidas terapéuticas o preventivas destinadas a disminuir este riesgo.⁶ Presenta la ventaja adicional que muestra una mejor relación con la grasa intra-abdominal medida por imágenes que el IMC.³⁰ El PA muestra una buena asociación con los factores de riesgo cardiovascular y con el riesgo de desarrollar

cardiopatía isquémica, hiperinsulinismo, DM2, SM y con mortalidad cardiovascular de forma independiente al IMC.²

Debido a que ambas herramientas presentan algunas limitaciones que podrían conducir a clasificar a ciertos individuos con elevada masa muscular como portadores de sobrepeso u obesidad, *Amato y col.*³¹ desarrollaron un modelo matemático específico de sexo basado en el perímetro abdominal (PA), índice de masa corporal (IMC), triglicéridos (TG) y colesterol (HDL) denominado *índice de adiposidad visceral (VAI)*. El VAI expresa indirectamente la disfunción adiposa visceral y correlaciona positivamente con la adiposidad visceral determinada por resonancia magnética. Altos valores de VAI se asocian a una menor sensibilidad a la insulina y a un mayor riesgo de anormalidades metabólicas, aterogénicas, protrombóticas e inflamatorias, por lo que sería un indicador para evaluar la función de la adiposidad visceral, con mayor sensibilidad y especificidad que los parámetros clásicos, como el PA y el IMC.

Estudios transversales y prospectivos demostraron que el VAI se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica), con independencia de otras variables.³² Este índice ha sido validado y usado en población obesa³³ y en individuos sin riesgo cardiovascular en países como Estados Unidos,^{34,35} Brasil,³⁶ España^{37,38} y, recientemente, en atletas de alto rendimiento deportivo.³⁹ La simplicidad de la medición del PA y del IMC, así como el fácil acceso para medir TG y HDL, lo convierten en un índice fácilmente aplicable para la evaluación de la disfunción de grasa visceral..

El VAI, al presentar en su fórmula el IMC y el PA, presentaría mayor precisión diagnóstica para predecir el contenido de grasa corporal total y adiposidad visceral. La adiposidad central se asocia a resistencia a la insulina, presencia de SM, complicaciones metabólicas, inflamación y enfermedad cardiovascular. De esta manera, el VAI podría predecir de manera más fiable el riesgo de padecer SM, complicaciones microvasculares y enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Evaluar los valores del VAI en pacientes con DM2 según la presencia de SM, complicaciones microvasculares y enfermedad cardiovascular establecida, correlacionar sus valores con el control glucémico y la dislipidemia aterogénica y comparar su precisión diagnóstica para SM con el IMC y el perímetro abdominal.

Objetivos Específicos

1. Determinar los valores de VAI en pacientes con DM2 en función de la presencia de SM.
2. Determinar los valores de VAI en pacientes con DM2 en función de la presencia de ECV.
3. Determinar los valores de VAI en pacientes con DM2 en función de la presencia de complicaciones microvasculares.
4. Correlacionar los niveles de VAI con la glucemia y HbA1c en pacientes con DM2.
5. Correlacionar los niveles de VAI con el cociente HDL/TG en pacientes con DM2.
6. Comparar la precisión diagnóstica del VAI con el IMC y el PA para SM en pacientes con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo a partir del registro de historias clínicas de pacientes con DM2 evaluados en el servicio de Endocrinología del Sanatorio Rosendo García y del centro médico IPAM, ambos de la ciudad de Rosario, durante los meses de Octubre y Noviembre de 2017 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de DM 2 según los criterios de la ADA (American Diabetes Association).^a

Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años y aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Se obtuvieron datos demográficos (lugar de residencia), antropométricos (peso [kg], talla [cm], IMC [kg/m²], perímetro abdominal [cm]), sexo y edad. Se clasificaron a los pacientes según la presencia o no de SM (grupo SM y grupo sin SM) según criterios diagnósticos de la ATPIII.⁸

La presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y las complicaciones microvasculares se definieron teniendo en cuenta los antecedentes y exámenes complementarios registrados en las historias clínicas. Se definió enfermedad cardiovascular (como variable categórica dicotómica= SI – NO) como la presencia de cardiopatía isquémica (angina estable, angina inestable e isquemia aguda de miocardio), enfermedad cerebrovascular (accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico) y/o arteriopatía periférica. Se definió complicaciones microvasculares (como variable categórica dicotómica= SI – NO) como la presencia de neuropatía diabética, retinopatía diabética y/o nefropatía diabética. Se definió nefropatía diabética en función de la evidencia de daño clínico (albuminuria [mg]) o según el aclaramiento de creatinina (fórmula MDRD-4) y se subclasificará a los pacientes en los estadios de enfermedad renal crónica (ausencia de enfermedad renal crónica [ERC], estadios I-V). Se clasificó a la retinopatía diabética en no proliferativa (RNP) y proliferativa (RP).

Se obtuvieron los siguientes datos de laboratorio: glucemia (mg/dl), HbA_{1c} (%), creatininemia (mg/dl), TG (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl) y albuminuria (mg). Para evaluar la dislipidemia aterogénica se utilizó el índice aterogénico (*índice aterogénico*= TG/HDL [TG en mg/dl, HDL en mg/dl]).

^a Criterios diagnósticos de DM2 (Hemoglobina glicosilada \geq 6,5 %, Glucemia plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl en dos determinaciones, Glucemia plasmática dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) \geq 200 mg/dl, Glucemia plasmática al azar \geq 200 mg/dl asociado a síntomas clásicos de hiperglucemia).

El VAI se calculó utilizando ecuaciones específicas de sexo:

$$\text{Hombres: VAI} = \left(\frac{\text{Perímetro abdominal}}{39,68 + (1,88 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Mujeres: VAI} = \left(\frac{\text{Perímetro abdominal}}{36,58 + (1,89 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{\text{HDL}} \right)$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba de *Shapiro-Wilk*. Se aplicó un análisis de la variancia para evaluar la homogeneidad de las variables en los diferentes grupos. Las variables continuas se expresaron como $\text{media} \pm \text{desvío estándar (DE)}$ o como *medianas (percentilos 25-75%)*, según hayan exhibido distribución normal o no normal. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje. Las variables continuas se compararon con la prueba t de Student o de *Mann-Whitney* según corresponda, mientras que las categóricas con *prueba de χ^2* o *test exacto de Fisher* cuando resultase apropiado. Se calcularon los cuartiles de VAI y se elaboraron tablas de contingencia para el análisis de frecuencia de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica. Se realizaron pruebas de correlación para evaluar la interdependencia de VAI con la glucemia y la HbA_{1c}.

Se calculó el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad del VAI, IMC y perímetro abdominal para identificar la presencia de SM. La capacidad de cada variable para predecir SM se mostró como áreas bajo las curvas ROC e intervalos de confianza (IC). Los puntos de corte fueron determinados por el índice de Youden.

Las diferencias se consideraron significativas cuando el error α fue menor a <0.05 .

El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 3.4.4.

RESULTADOS

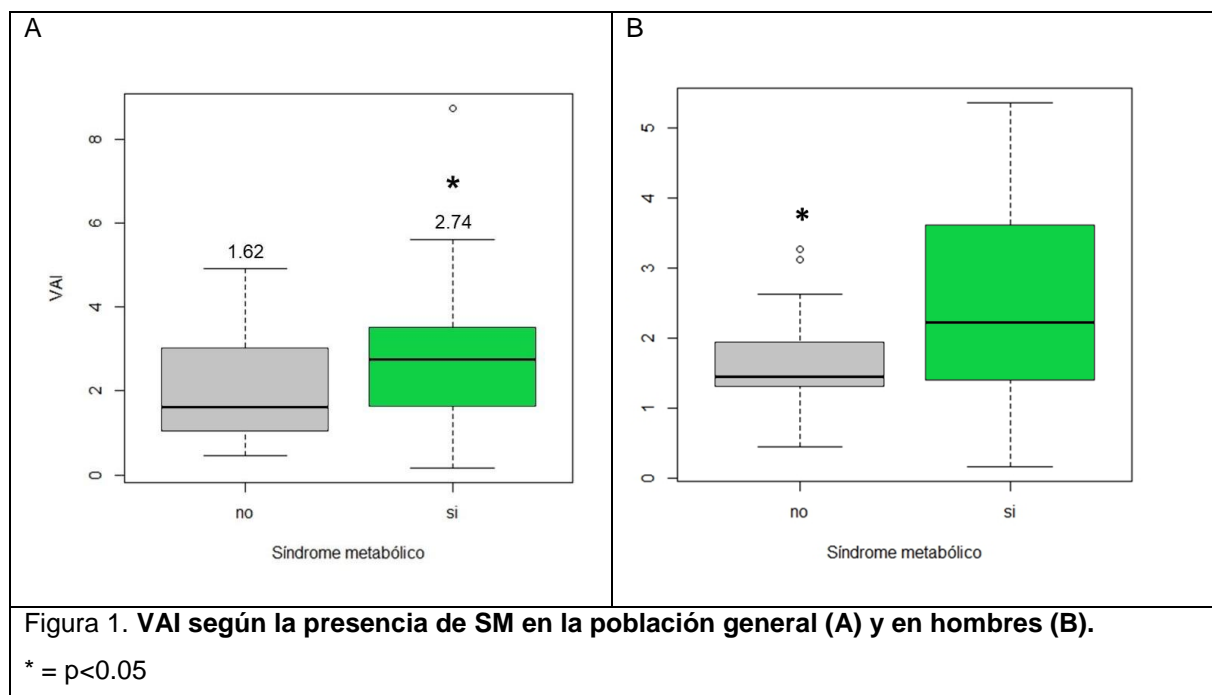
En la Tabla 1 se exponen las características de la muestra de estudio según cumplimiento de los criterios de SM o no.

Tabla 1. Características de la población			
	<i>DM2 con SM (79)</i>	<i>DM2 sin SM (34)</i>	<i>p- value</i>
Sexo femenino (%)	40 (50.64)	17 (50)	ns
Edad (años)	61.0 (56.00-66)	59.5 (49.75-64)	ns
IMC (kg/m²)	34.367±5.1457	27.975±4.942	<0.00000001
VAI mujeres	3.05 (2.23-3.40)	2.41 (1.06-3.54)	ns
VAI hombres	2.22 (1.40-3.62)	1.44 (1.31-1.94)	0.03959
Perímetro abdominal (mujeres) (cm)	106 (99-113.5)	91 (80-97)	0.00004432
Perímetro abdominal (hombres) (cm)	107 (100-114)	94 (90-98)	0.0001928
Años de diabetes (años)	9 (5-15)	4 (2-8)	0.007395
Antidiabéticos (%)	68 (86.08)	29 (85.29)	ns
Insulinoterapia (%)	28 (35.44)	7 (20.59)	ns
Hipolipemiantes (%)	26 (31.65)	2 (5.88)	0.003224
Enfermedad macrovascular (%)	15(18.99)	3 (8.82)	ns
Cardiopatía isquémica (%)	11 (13.92)	0 (0)	0.03221
Accidente cerebrovascular (%)	4 (5.06)	0 (0)	ns
Enfermedad microvascular (%)	30 (38)	10 (29.4)	ns
HTA (%)	55 (69.62)	10 (29.41)	0.0001959
Glucemia (mg/dl)	136 (117.75-169.5)	123.5 (113.00-147.5)	ns
HbA_{1c} (%)	7.30 (6.4-8.30)	6.75 (6.3-8.23)	ns
Clearance de creatinina (ml/min(1.73m²))	76.65 (65.8-86.38)	83.10 (73.7-98.13)	0.0376
Colesterol total (mg/dl)	189.1 (161.50-216.5)	201.5 (186.25-213.5)	ns

HDL en mujeres (mg/dl)	45 (40.5-50)	53 (44-60)	ns
HDL en hombres (mg/dl)	40 (35.5-45)	46 (42-54)	0.01642
TG (mg/dl)	151.0 (109-193.5)	127.5 (89.25-167.0)	0.08344
TG/HDL en mujeres	3.50 (2.74-4.21)	2.84 (1.31-3.96)	ns
TG/HDL en hombres	3.46 (2.69-4.96)	2.64 (2.24-3.34)	0.03302

Índice de adiposidad visceral y síndrome metabólico

El grupo SM presentó mayores valores de VAI (2.74 vs 1.62, $p=0.011$) a expensas, preferentemente, del subgrupo de hombres con SM [2.22 (1.40-3.62) vs 1.44 (1.31-1.94), $p=0.039$] (Figura 1 A y B).



Se elaboró una curva ROC y se calculó, mediante el índice de Youden, el punto de corte de VAI con mayor precisión diagnóstica para SM (Figura 2). Se realizó una regresión logística para el cálculo de odds ratio (e IC95%) en la muestra total, en mujeres y hombres (Tabla 2)

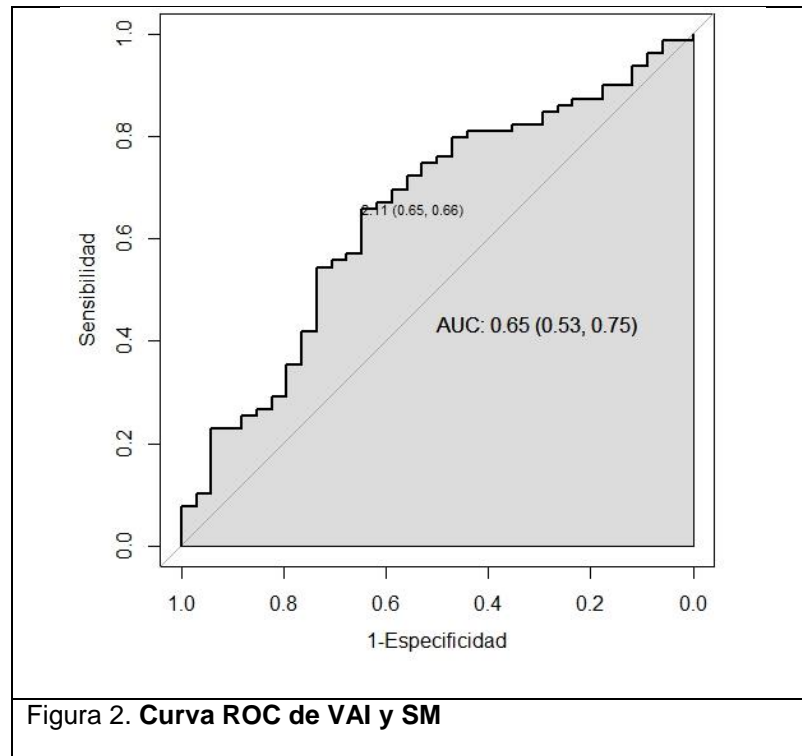


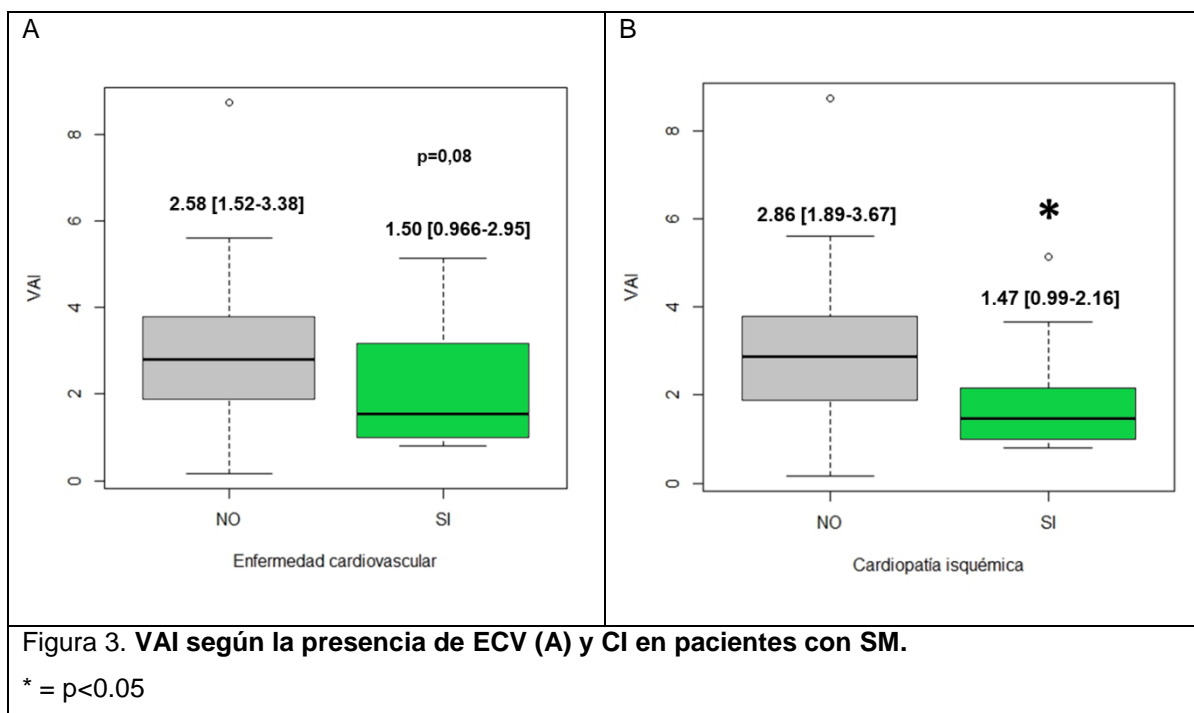
Tabla 2. Puntos de corte óptimos de VAI para detectar SM y regresión logística.

	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC curva ROC	IC95%	p	OR (IC95%)
<i>Ambos sexos</i>	2.11	65	66	0.65	0.53-0.75	p<0.05	3.53 (1.52-8.20)
<i>Hombres</i>	2.15	82	51	0.67	0.52-0.81	p<0.05	4.91 (1.22-19.8)
<i>Mujeres</i>	1.62	47	85	0.60	0.41-0.78	p<0.05	5.04 (1.39-18.30)

Índice de adiposidad visceral y enfermedad cardiovascular

Al analizar VAI en función de la presencia de enfermedad cardiovascular encontramos que los pacientes con ECV presentaron menores niveles de VAI, sin significancia estadística [*no ECV* (n=98): 2.587 (1.518- 3.378); *si ECV* (n=18): 1.503 (0.966-2.956), p=0.08224]. Esta tendencia se mantuvo en el subgrupo de pacientes con SM [*no ECV* (n=64): 2.812 (1.891-3.679); *si ECV* (n=15): 1.532 (1.000-

3.181), $p=0.08566$] (Figura 3A). En el grupo SM, los pacientes con CI presentaron menor VAI [1.47 (0.99-2.16) vs 2.86 (1.89-3.67), $p=0.026$] (Figura 3B).



Al subdividir a los pacientes con SM según los cuartiles de VAI, analizar las frecuencias y realizar un test de independencia, encontramos mayor prevalencia de ECV en los pacientes que se encontraban en los cuartiles menores de VAI (prueba exacta de Fisher, $p=0.08459$) aunque sin diferencias significativas (Tabla 3).

	No ECV	Si ECV	n
Q1 (<1.638)	12	8	20
Q2 (1.639:2.740)	17	2	19
Q3 (2.741:3.524)	18	2	20
Q4 (>3.524)	17	3	20
	64	15	79
Test exacto de Fisher, p-value = 0.08459.			

Cuando analizamos la frecuencia de CI según los cuartiles de VAI, hallamos una mayor frecuencia de CI en los pacientes del Q1 (test exacto de Fisher, $p=0.0092$) (Tabla 4).

	No CI	Si CI	n
Q1 (<1.638)	13	7	20
Q2 (1.639:2.740)	17	2	19
Q3 (2.741:3.524)	20	0	20
Q4 (>3.524)	18	2	20
	68	11	79
Prueba exacta de Fisher, p-value = 0.0092.			

Índice de adiposidad visceral y complicaciones microvasculares

No encontramos diferencias significativas en el VAI en función de la presencia de complicaciones microvasculares en la muestra total de pacientes [NO (n=73): 2.390 (1.358-3.204); SI (n=40): 2.636 (1.456 -3.497), p=0.3567] ni en el subgrupo de pacientes con SM [NO (n=49): 2.661 (1.532-3.303); SI (n=30); 2.867 (1.865-3.936), p=0.3681].

Tampoco encontramos diferencias en los valores de VAI en función de los diferentes estadios de la nefropatía diabética. Sin embargo, no contamos con pacientes en estadio V (No ERC: 2.427, estadio I: 1.300, estadio II: 1.874, estadio III: 3.023, estadio IV: 1.625; p=0.5887).

Índice de adiposidad visceral y control glucémico

En el grupo SM se encontró una correlación positiva entre glucemia y VAI ($r=0.2685$, $p=0.001$) y entre HbA_{1c} y VAI ($r=0.2862$, $p=0.011$) (Figura 4 A y B).

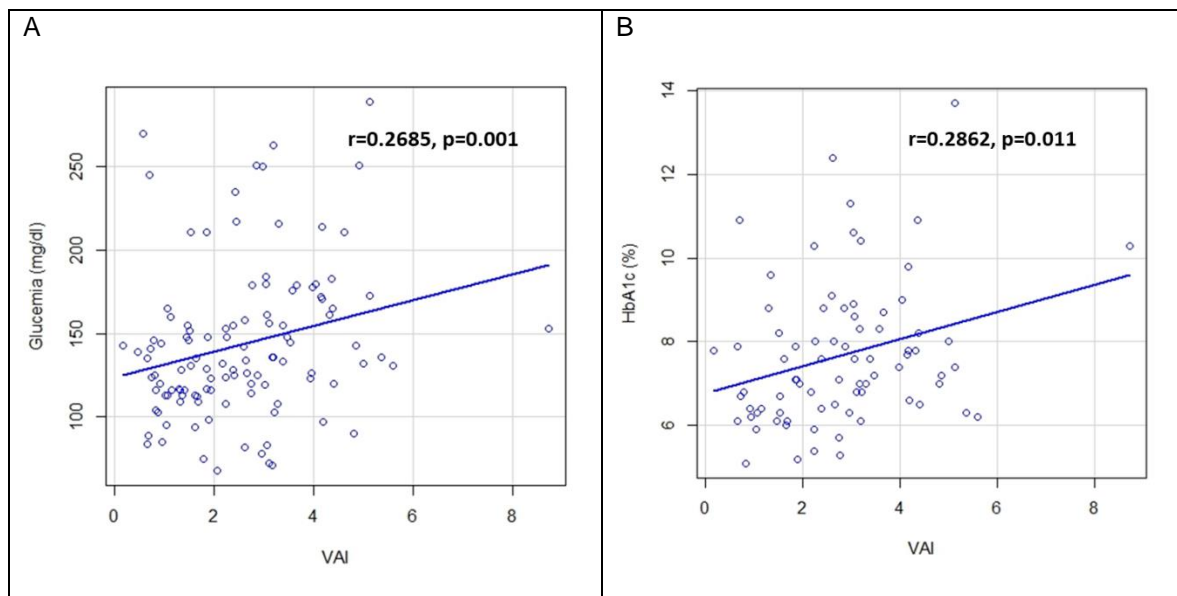


Figura 4. Diagrama de dispersión entre VAI y glucemia (A) y VAI y HbA_{1c}.

Índice de adiposidad visceral y dislipidemia aterogénica

Tanto en el grupo con SM como el grupo sin SM se encontró una correlación positiva entre VAI y dislipidemia aterogénica (con SM: $r = 0.864$, $p < 0.001$; sin SM: $r = 0.965$, $p < 0.001$).

Índice de adiposidad visceral versus otros índices antropométricos y SM

Se realizó una comparación del VAI contra perímetro abdominal e IMC mediante la elaboración de curvas ROC. La precisión diagnóstica del VAI fue inferior al IMC (AUC 0.82, IC95% 0.73-0.91, $p = 0.0019$) y al perímetro abdominal (AUC 0.83, IC95% 0.74-0.91) para predecir SM en pacientes con DM2 ($p = 0.0037$) (Figura 5).

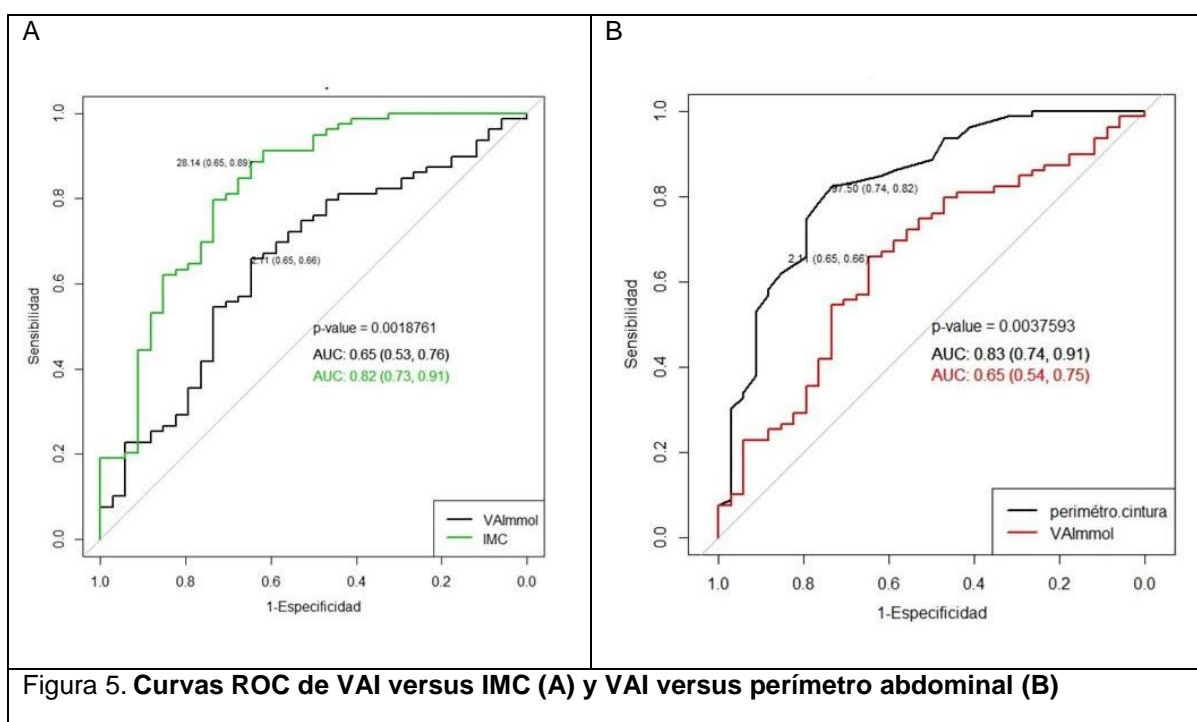


Figura 5. Curvas ROC de VAI versus IMC (A) y VAI versus perímetro abdominal (B)

DISCUSIÓN

La obesidad asociada a alteraciones metabólicas y la resistencia a la insulina son patologías muy frecuentes que aumentan la prevalencia de DM2 y ECV.⁴⁰ Se demostró que el almacenamiento excesivo de triglicéridos en los adipocitos induce una disfunción adipocitaria⁴¹. El VAI ha demostrado relacionarse con este nivel de adiposidad y disfunción.

Cuando analizamos los pacientes con DM2 y SM encontramos mayores niveles de VAI en comparación al subgrupo DM2 sin SM, coincidiendo con el mayor IMC y PA. Las diferencias fueron más acentuadas entre los pacientes de sexo masculino. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que demostraron que el VAI se correlaciona con los factores involucrados con el SM.³¹

Paradójicamente, cuando evaluamos el VAI en pacientes DM2 y SM según la presencia de ECV observamos mayores niveles de VAI entre aquellos pacientes sin ECV prevalente sin alcanzar diferencias estadísticas. Sin embargo, sí encontramos diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica quienes presentaron menores valores de VAI. Estos datos contradicen estudios previos donde se observó que el VAI se asoció con elevado riesgo cardiovascular a 10 años.³² Nuestro hallazgo podría explicarse por el menor IMC de los pacientes con SM y ECV prevalente (SM con ECV: 31.968 ± 4.219 vs SM sin ECV: 34.929 ± 5.209 ; $p=0.441$) debido a que tampoco observamos una mayor frecuencia de posibles factores de confusión, como el tabaquismo y/o sedentarismo, en el subgrupo de pacientes con SM y ECV que expliquen una mayor morbilidad a pesar de menores valores de VAI (datos no mostrados). En concordancia con nuestros resultados, un estudio prospectivo sobre 6407 pacientes asiáticos demostró que el VAI no se asoció con un aumento significativo del riesgo de ECV.⁴² Además, aunque la evidencia actual señala la importancia del uso de mediciones clínicas de obesidad abdominal para identificar personas con mayor riesgo de aterosclerosis,⁴³ los datos no son lo suficientemente convincentes como para recomendar una determinada medición de la masa adipocitaria visceral para predecir ECV.⁴⁴

No encontramos diferencias en los valores de VAI en función de la presencia de complicaciones microvasculares. Tampoco encontramos diferencias en función de los diferentes estadios de la nefropatía diabéticas. Como factor limitante debe considerarse que no incluimos pacientes con nefropatía diabética en estadio V. Debe tenerse en cuenta que la patogenia de las complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes es multifactorial, viéndose

involucrados factores hemodinámicos, genéticos, étnicos y, principalmente, la hiperglucemia crónica.⁴⁵ Nuestros hallazgos indicarían que la adiposidad visceral no ejercería un rol preponderante en este tipo de complicaciones.

Al analizar el control glucémico teniendo en cuenta la glucemia en ayunas (mg/dl) y la HbA_{1c}, observamos una correlación positiva del VAI con estas variables. El mecanismo subyacente sería la resistencia a la insulina ocasionado el exceso de tejido adiposo a nivel visceral. Lamentablemente, no contamos con determinaciones de insulinemia y/u HOMA que nos permitan analizar una posible correlación entre el VAI y estas variables.

Asimismo, encontramos una correlación positiva entre VAI y índice TG/HDL, marcador de dislipidemia aterogénica. Este hallazgo es esperable teniendo en cuenta que tanto TG como HDL forman parte de la formulación matemática del VAI.³¹

Tras realizar un análisis mediante la elaboración de curvas ROC, observamos que el punto de corte de VAI con mayor precisión diagnóstica para SM fue de 2.11 (sensibilidad: 65%, especificidad 66%, AUC 65%), similar al obtenido por Amato y col. (1.93 para personas entre 52 y 66 años).⁴⁶ Al comparar la precisión diagnóstica del VAI con el IMC y el PA constatamos que estos últimos presentaron mayor precisión para identificar pacientes con DM2 y SM. Esto es coincidente con estudios previos.⁴²

Como principales limitaciones de nuestro trabajo se encuentran su diseño transversal y el tamaño de la muestra. Asimismo, no consideramos el uso de antidiabéticos orales con efectos sensibilizadores sobre los mecanismos de señalización de la insulina en nuestro análisis.

CONCLUSIONES

Los valores elevados de VAI predicen SM en pacientes adultos con DM2. Sin embargo, su capacidad para identificar pacientes con SM es menor respecto a otros índices antropométricos (IMC y PA) de cálculo y/o medición más sencillos, reduciendo su utilidad en la práctica clínica diaria. Asimismo, valores elevados de VAI se asociaron a peor control glucémico en pacientes con DM2 y SM. No hallamos utilidad del VAI para predecir ECV. Serán necesarios futuros estudios de diseño prospectivo y con mayor tamaño muestral para definir de manera más acertada la utilidad del VAI en nuestra población.



ANEXO 1

Dr. Claudio Pistono

Jefe de Servicio de Endocrinología

Sanatorio Rosendo García

S _____ / _____ D

Tengo el agrado de dirigirme a usted en calidad de investigadora principal del trabajo científico titulado “ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL COMO PREDICTOR DE SÍNDROME METABÓLICO Y COMPLICACIONES MICRO Y MACROVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2” a fin de solicitar su autorización para el desarrollo del mismo.

Sin otro particular y a la espera de una respuesta favorable, saludo atentamente.

Luciana Paladini
DNI: 33485249
Mat. 21856



ANEXO 2

Dr. José Luis Del Rio

Director Médico

Sanatorio Rosendo García

S / D

Tengo el agrado de dirigirme a usted en calidad de investigadora principal del trabajo de Investigación científica titulado “ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL COMO PREDICTOR DE SÍNDROME METABÓLICO Y COMPLICACIONES MICRO Y MACROVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2” a fin de solicitar su autorización para el desarrollo del mismo.

Sin otro particular y a la espera de una respuesta favorable, saludo atentamente.

Luciana Paladini
DNI: 33485249
Mat. 21856

REFERENCIAS

-
- ¹ International Diabetes Federation. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- ² Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults—United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(35):833-7.
- ³ Ministerio de Salud de la Nación. 3º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 2013.
- ⁴ Lanas F, Avezum A, Bautista L, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115(9):1067-74.
- ⁵ Church TS. Why obesity should be treated as a disease. *Curr Sports Med Rep* 2004;13,205-6.
- ⁶ O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
- ⁷ Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength. *World J Diabetes* 2014;5:444-70.
- ⁸ Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- ⁹ Sharma A. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes* 2002;26:5-7.
- ¹⁰ Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* 1999;22:1471-1478.
- ¹¹ Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy* 2003;23:15-39.
- ¹² DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001;24:925-932.
- ¹³ Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-1058.

-
- ¹⁴ Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(1):S12-S18.
- ¹⁵ Després JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006;29(3):77-82.
- ¹⁶ Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, et al. Grasa visceral en la hipertensión: influencia sobre la resistencia a la insulina y la función de las células beta. *Hipertensión* 2004;44:27-133.
- ¹⁷ Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595.
- ¹⁸ Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539–553.
- ¹⁹ Rojas S, Lopera JS, Cardona J, et al. Síndrome metabólico en la menopausia: conceptos clave. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(2):121-128.
- ²⁰ Talbert RL, National Cholesterol Education Program Adult treatment panel III. Role of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines in managing dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(13 Suppl 2):S3-8; quiz S25.
- ²¹ Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc Latinoam Diab* 2010;18(1):25-44.
- ²² Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia insulínica y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular RBK Factores* 2003;12:89-95.
- ²³ Axelseri M, Smith U, Eriksón JW, et al. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999;131:27-31.
- ²⁴ Gimeno JA, Lou Arnal LM, Molinero E, et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:507-13.
- ²⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2018.
- ²⁶ Lee C, Huxley R, Wildman R, et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646-53.

-
- ²⁷ St-Onge MP, Wang J, Shen W, Wang Z, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry-measured lean soft tissue mass: differing relation to body cell mass across the adult life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(8):796-800.
- ²⁸ Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-96.
- ²⁹ López de la Torre M, Bellido Guerrero D, Vidal Cortada J, et al. Distribution of waist circumference and waist-to-height ratio by categories of body mass index in patients attended in endocrinology and nutrition units. *Endocrinol Nutr* 2010;57:479-85.
- ³⁰ Poulriot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-9.
- ³¹ Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index. *Diabetes Care* 2010;33: 920-922.
- ³² Kouli G, Panagiotakos D, Kyrou I, et al. Visceral adiposity index and 10-year Cardiovascular disease incidence: the ATTICA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(10):881-889.
- ³³ Geliebter A, Atalayer D, Flancbaum L, et al. Comparison of body adiposity index (BAI) and BMI with estimations of % body fat in clinically severe obese women. *Obesity* 2013;21:493-8.
- ³⁴ Kuhn PC, Vieira JP, Dal Fabbro A, et al. Evaluation of body adiposity index (BAI) to estimate percent body fat in an indigenous population. *Clin Nutr* 2014;33:287-90.
- ³⁵ Lichtash CT, Cui J, Guo X, et al. Body adiposity index versus body mass index and other anthropometric traits as correlates of cardiometabolic risk factors. *PLoS One* 2013;8:e65954.
- ³⁶ Cerqueira M, Amorim P, Magalhães F, et al. Validity of adiposity index in predicting body fat in a sample of Brazilian women. *Obesity* 2013;21:E696-9.
- ³⁷ Bannasar-Veny M, Lopez-Gonzalez AA, Tauler P, et al. Body adiposity index and cardiovascular health risk factors in caucasians: A comparison with the body mass index and others. *PLoS One* 2013;8:e63999.
- ³⁸ López AA, Cespedes ML, Vicente T, et al. Body adiposity index utilization in a Spanish mediterranean population: Comparison with the body mass index. *PLoS One* 2012;7:e3528.

-
- ³⁹ Esco MR. The accuracy of the body adiposity index for predicting body fat percentage in collegiate female athletes. *J Strength Cond Res* 2013;27:1679-83.
- ⁴⁰ De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14: 173–194
- ⁴¹ Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et. al. Visceral Adiposity Index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9(3): e91969.
- ⁴² Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, et. al. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 20.
- ⁴³ Kramer CK, von Muhlen D, Gross JL, et. al. A Prospective Study of Abdominal Obesity and Coronary Artery Calcium Progression in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5039–5044.
- ⁴⁴ Knowles KM, Paiva LL, Sanchez SE, et. al. Waist circumference, body mass index, and other measures of adiposity in predicting cardiovascular disease risk factors among Peruvian adults. *Int J Hypertens* 2011; vol. 2011, Article ID 931402, 10 pages.
- ⁴⁵ Klein R, Klein B, Moss S, et. al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
- ⁴⁶ Amato MC, Giordano C, Pitrone M, et. al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011;10:183.