

ARTÍCULO ORIGINAL

Actividad física y control glucémico, complicaciones agudas, complicaciones microvasculares y factores de riesgo cardiovascular, en adultos con diabetes tipo 1

Alejandra Cicchitti^{2,3}, Celina Bertona^{2,3}, Joaquín González^{1,2,3}, Franco Bellomo⁴, Laura Bidot⁵, Karina Mengoni⁶, Daniel Giorgini⁴, Liliana Abdala⁷, Gabriela Negri⁸, Carla Ponce⁹, Edgardo Trinajstić² y Martín Rodríguez^{1,2*}

¹Consulta privada, Instituto de Clínica Médica y Diabetes; ²Facultad de Ciencias Médicas; ³Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo; ⁴Consulta privada, San Rafael; ⁵Facultad de Medicina, Universidad del Aconcagua; ⁶Consulta privada, Hospital Antonio Scaravelli; ⁷Consulta privada, Centro de Salud 53; ⁸Consulta privada, Hospital Central de Mendoza; ⁹Consulta privada, Hospital Ramón Carrillo. Mendoza, Argentina

RESUMEN

Objetivos: Investigar la asociación entre actividad física (AF) y el control glucémico, complicaciones agudas y crónicas, y con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **Pacientes y métodos:** Se incluyeron 415 adultos DM1 \geq 18 años. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la frecuencia de AF estructurada (0, 1 a 2 veces/semana y \geq 3 veces/semana). **Resultados:** Hubo asociación inversa significativa entre AF y hemoglobina glucosilada ($p = 0.04$), índice de masa corporal ($p = 0.008$), frecuencia de obesidad ($p = 0.03$), circunferencia de cintura ($p = 0.04$) y tabaquismo ($p = 0.02$), y una relación positiva con el grado de instrucción. Hubo una tendencia porcentual no significativa, en el grupo AF \geq 3 veces vs. 0 veces, en colesterol unido a lipoproteína de baja densidad

ABSTRACT

Objectives: To investigate the association between physical activity (PA) and glycemic control, acute and chronic complications and CVRF in people with type 1 diabetes mellitus (DM1). **Patients and methods:** 415 adults with DM1 \geq 18 years were included. Patients were stratified according to the frequency of structured PA (0, 1 to 2 times/week and \geq 3 times/week). **Results:** There was a significant inverse association between PA and glycosylated hemoglobin (HbA1c) ($p = 0.04$), body mass index (BMI) ($p = 0.008$), frequency of obesity ($p = 0.03$), waist circumference ($p = 0.04$) and smoking ($p = 0.02$), and a positive relationship with the level of instruction. There was a percentage trend not statistically significant, especially in the group PA \geq 3 times vs. 0 times, in cholesterol linked to low density lipoprotein (LDL-C) \leq 100 mg/dL (61 vs. 51%),

Correspondencia:

*Martín Rodríguez

E-mail: clindiab@gmail.com

Fecha de recepción: 12-02-2019

Fecha de aceptación: 21-07-2019

DOI: 10.24875/ALAD.19000377

(C-LDL) \leq 100 mg/dl (61 vs. 51%), menor frecuencia de cetoacidosis diabética en el último año (5.5 vs. 8.3%), HTA (16.9 vs. 25.8%), microalbuminuria (9.8 vs. 19.8%), retinopatía (16.3 vs. 26.4%). La hipoglucemia severa no difirió en los grupos de AF (18.5 vs. 20.5%). Los sujetos activos fueron más jóvenes que los inactivos ($p < 0.001$). **Conclusiones:** La AF se asoció a mejor control glucémico y a menor frecuencia de comorbilidades y FRCV, sin aumento de hipoglucemias severas. Nuestros datos reafirman la recomendación para que las personas con DM1 realicen AF con la mayor frecuencia posible.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Actividad física. Ejercicio. Complicaciones microvasculares. Factores de riesgo cardiovascular.

lower frequency of diabetic ketoacidosis in the last year (5.5 vs. 8.3%), high blood pressure (HBP) (16.9 vs. 25.8%), microalbuminuria (9.8 vs. 19.8%), retinopathy (16.3 vs. 26.4%). Severe hypoglycemia (assistance required) did not differ in the PA groups (18.5 vs. 20.5%). The active subjects were younger than the inactive subjects ($p < 0.001$). **Conclusions:** PA was associated with better glycemic control and a lower frequency of comorbidities related to diabetes and CVRF, without an increase in severe hypoglycemia. Therefore, our data reaffirm the recommendation for people with DM1 to perform PA as often as possible. (Rev ALAD. 2019;9:111-7)

Corresponding author: Martín Rodríguez, clindiab@gmail.com

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Physical activity. Exercise. Microvascular complications. Cardiovascular risk factors.

INTRODUCCIÓN

Hay suficiente evidencia de que la actividad física (AF) regular genera numerosos beneficios. Las recientes guías publicadas en la revista *JAMA The Physical Activity Guidelines for Americans* reafirman que una mejor condición física se asocia a menor riesgo de mortalidad por todas las causas, de mortalidad cardiovascular, de hipertensión arterial (HTA), de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de dislipidemia; también menor riesgo de cáncer, como el de mama, colon y otros; mejora cognitiva con reducción del riesgo de demencia, de ansiedad y de depresión, y mejora del sueño; mayor pérdida de peso cuando se asocia a dieta, mejora de la salud ósea y menor riesgo de caídas en adultos mayores¹. En comparación con la población general, las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar y morir por complicaciones relacionadas a enfermedades

cardiovasculares (ECV)². Los estudios indican que en los pacientes con DM2, el riesgo de ECV se puede mejorar por medio de AF regular. Leves incrementos del *fitness* cardiorrespiratorio (FCR) en 1 a 2 equivalente metabólico (MET) se asocia con considerable reducción de mortalidad cardiovascular (10 a 30%). En un estudio³ realizado por Blair, et al. en 1,263 varones con DM2 seguidos durante 15 años, cada 1 MET de aumento del FCR se asoció con un 25% de menor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas ($p < 0.001$). Además, varios metaanálisis muestran un efecto reductor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con DM2 que realizan AF regular⁴⁻⁶.

La bibliografía actual proporciona escasa evidencia sobre las mejoras relacionadas con la AF en el control glucémico y el perfil de riesgo de ECV para pacientes con DM1. Algunos resultados de metaanálisis

son contradictorios. Mientras que uno mostró beneficios en el control glucémico en niños y adolescentes DM1⁷, otro no encontró una asociación entre la AF y el control metabólico⁸. En ambos metaanálisis, el tamaño de la muestra de los estudios incluidos fue bajo. Con respecto a las complicaciones microvasculares, los estudios son escasos y no consistentes. Los resultados del estudio de morbilidad y mortalidad en DM1 de Pittsburg sugirieron una asociación inversa entre la aparición de complicaciones microvasculares y la AF⁹. Por el contrario, los hallazgos del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) no indicaron efectos beneficiosos: del total de 1,441 participantes, 271 sujetos tuvieron desarrollo o progresión sostenida en la retinopatía diabética, lo cual no tuvo una relación significativa con el nivel de AF¹⁰. Además de las ventajas potenciales de la AF, también deben considerarse los efectos adversos, como la frecuencia de eventos hipoglucémicos. Un reciente estudio observacional en 18.028 adultos con DM1 halló una asociación inversa entre AF y HbA1c, cetoacidosis diabética, índice de masa corporal (IMC), dislipidemia e HTA, así como entre AF y retinopatía o microalbuminuria. La hipoglucemia grave (asistencia requerida) no difirió en los grupos de AF, mientras que la hipoglucemia grave con coma se asoció inversamente con la AF¹¹.

El objetivo de este estudio, transversal y multicéntrico, fue examinar la asociación de la AF con el control glucémico, complicaciones microvasculares, complicaciones metabólicas agudas y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes DM1 de la provincia de Mendoza, Argentina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Por interrogatorio, examen físico y registro de historias clínicas, entre junio de 2017 y abril de 2018, se evaluó a sujetos con DM1 ≥ 18 años, habitantes de

14 departamentos de la Provincia de Mendoza y con la participación de 38 médicos con formación diabetológica (Grupo de Estudio MENDODIAB). Los médicos participantes, junto al paciente, previa conformidad oral, completaron una base de datos que cargaron, en forma anónima. 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 de inicio. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la frecuencia de AF estructurada (0 vez/semana, 1 a 2 veces/semana y ≥ 3 veces/semana), sin incluir tareas del hogar ni tiempo de transporte cotidiano a pie. Se registró y comparó entre los tres grupos: IMC, circunferencia de cintura entre cresta ilíaca y última costilla, nivel de HbA1c \leq o $>7.9\%$, C-LDL \leq o > 100 mg/dl, tabaquismo actual, cetoacidosis diabética dentro del último año, hipoglucemia severa (asistencia por un tercero) dentro de los últimos tres meses, excreción urinaria de albúmina (microalbuminuria) > 30 mg de albuminuria/g de creatininuria, retinopatía diabética de cualquier grado, HTA medicada o presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg, y nivel de instrucción \geq a secundario completo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas fueron analizadas por test de Chi cuadrada. Las variables cuantitativas fueron analizadas por test de ANOVA I corregidas por test de Turkey para comparaciones múltiples. En todos los casos se utilizó un intervalo de confianza del 95%. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Para tener en cuenta los posibles efectos de confusión como edad, duración de la diabetes, edad al inicio de la diabetes, circunferencia de cintura y presión arterial sistólica, se realizó análisis de regresión logística con el programa MedCalc.

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) de 2013, la prevalencia de diabetes en la provincia de Mendoza fue del 8.9% en mayores de 18 años¹². Mendoza 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 aproximadamente 130,000 adultos con diabetes. Si del 5 al 10% corresponde a DM1 se podría considerar una cifra entre 6,500 y 13,000 adultos con DM1. Para un universo con ese número de DM1 se definió el tamaño muestral, a través del *sample size calculator* MedCalc, en 363 a 374 sujetos, con un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyó a 415 sujetos con DM1 \geq 18 años, el 52% mujeres, edad media de 36.2 años, con una antigüedad media de la diabetes de 16.6 años. Las características de la población y resultados se muestran en la tabla 1. El 39% reportó hacer AF \geq 3/sem, el 29% 1 a 2 veces por semana y el 32% eran inactivos, sin diferencias entre hombres y mujeres. Los sujetos activos fueron más jóvenes que los inactivos ($p < 0.001$). La antigüedad de la diabetes en toda la población fue de 16.6 años sin diferencias significativas entre los tres grupos. El 51% de la población total presentó HbA1c \leq 7,9%, siendo significativamente más frecuente en los sujetos con AF \geq 3/semana (59%) que en los inactivos (45%) ($p = 0.04$). El IMC fue discreta pero significativamente menor en los activos (24 y 25 kg/m²) que en los inactivos (25.6 kg/m²) ($p = 0.008$). Hubo más frecuencia de obesos en los inactivos (15%) que en los activos (6 y 8.6%) ($p = 0.03$). El tabaquismo en la población general fue del 17.6%, menos frecuente en los activos (15%) que en los inactivos (23.5%) ($p = 0.02$). Hubo una tendencia porcentual no estadísticamente significativa, sobre todo en el grupo AF \geq 3 veces vs. 0 veces, en C-LDL \leq 100 mg/dl (61 vs. 51%), menor

frecuencia de cetoacidosis diabética en el último año (5.5 vs. 8.3%), HTA (16.9 vs. 25.8%), microalbuminuria (9.8 vs. 19.8%), retinopatía (16.3 vs. 26.4%). La hipoglucemia severa (asistencia requerida) no difirió en los grupos de AF (18.5 vs. 20.5%). El grado de formación académica «colegio secundario completo» se observó con mayor frecuencia en los sujetos activos que en los inactivos (84.6 vs. 71.9%) ($p = 0.03$).

En el análisis de regresión logística para ver si la antigüedad, la edad, la edad al inicio de la diabetes, la circunferencia de cintura y la presión sistólica representaban un factor de confusión significativo sobre la variable de respuesta HbA1c, ninguna dio riesgo, es decir que la HbA1c con corte en \geq 7.9% fue independiente de dichos factores.

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico analizamos la asociación entre la frecuencia de AF y la HbA1c, complicaciones relacionadas con la diabetes y factores de riesgo cardiovascular. Nuestro análisis mostró una asociación inversa entre AF y HbA1c (HbA1c \leq 7.9% en el 59% de los activos vs. 45% en los inactivos; $p = 0.04$). Esto está en línea con un metaanálisis reciente⁷, sin embargo, también hay estudios que no pudieron determinar el efecto de la AF sobre la HbA1c⁸. Más recientemente Bohn, et al.¹¹ en un estudio transversal de 18.028 adultos con DM1 de Alemania y Austria encontraron una diferencia significativa de HbA1c entre sujetos activos (HbA1c: 7.84%) e inactivos (HbA1c: 8.2%) ($p < 0.0001$).

Los sujetos con DM1 muestran frecuente tendencia al sobrepeso/obesidad. Esto es probablemente debido a los cambios de hábitos que afectan a la población general y como consecuencia de los enfoques más intensivos para el manejo de la

TABLA 1. Datos demográficos y resultados comparativos por grupos de actividad física (AF)

	Total	AF 0/sem	AF 1 a 2/sem	AF ≥ 3/sem	p
Población total	415 (100%)	32%	29%	39%	–
Sexo femenino	52%	31%	31%	38%	NS entre F y M
Sexo masculino	48%	33%	27%	40%	
Edad años	36.2	38.4	31.5	34.4	p < 0.0001 [†]
Antigüedad diabetes años	16.6	18.0	15.8	16.0	NS
HbA1c ≤ 7.9%	51%	45%	49%	59%	p = 0.04*
LDL < 100 mg/dl	57%	51%	56%	61%	NS
IMC kg/m ²	24.9	25.6	24.0	25.0	p = 0.008 [†]
Obesidad ≥ 30 kg/m ²	9.9%	15%	6.0%	8.6%	p = 0.03 [†]
Circunferencia de cintura, cm	85.0	87.4	83.1	84.9	p = 0.047 [†]
Tabaquismo actual	17.6%	23.5%	15%	14.8%	p = 0.02 [†]
Cetoacidosis último año	7.5%	8.3%	9.0%	5.5%	NS
Hipoglucemias severas últimos 3 meses	18.6%	20.5%	16.5%	18.5%	NS
Microalbuminuria	15.1%	19.8%	17.4%	9.8%	NS
Retinopatía	21.1%	26.4%	21.7%	16.3%	NS
PAS ≥ 140 mmHg	20.2%	25.8%	18.5%	16.9%	NS
Instrucción ≥ 2. ^o	78.3%	71.9%	76.8%	84.6%	p = 0.03*

*Entre 0 y ≥ 3.

[†]Entre 0 y 1 a 2 y entre 0 y ≥ 3.[‡]Entre 0 y 1 a 2.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; NS: no significativa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica.

hiperglucemia. Rao, et al. analizaron datos de 3,602 participantes de 17 ensayos controlados aleatorizados e informaron que, aunque el ejercicio y los fármacos redujeron notablemente la grasa visceral, el ejercicio indujo una reducción más sustancial (50%) que las intervenciones farmacológicas^{12,13}. En nuestra población la inactividad se asoció al doble de obesidad (15 vs. 6 y 8.6%).

Se afirma que la AF puede aumentar el riesgo de hipoglucemias severas en sujetos con DM1. Una adecuada educación puede prevenir esta complicación. Nuestros datos no mostraron impacto de la AF en la tasa de hipoglucemia grave en los últimos tres meses (20.5% en inactivos y 18.5% en activos ≥ 3 veces/sem; no significativo). En el mismo estudio de

Bohn, et al.¹¹ tampoco encontraron mayor frecuencia de hipoglucemias severas e incluso hallaron menor incidencia de hipoglucemias severas con coma en los sujetos más activos.

Según los estudios, es plausible afirmar que el ejercicio puede usarse tanto para la prevención de fumar como para dejar de fumar¹⁴. En este sentido encontramos que nuestra población DM1 activa fumaba significativamente menos que la inactiva (15 vs. 23.5%; p = 0.02).

Encontramos también asociaciones con tendencias favorables, estadísticamente no significativas, en cetoacidosis en el último año, C-LDL, HTA, albuminuria y retinopatía diabética.

Debido al diseño transversal de nuestro análisis, no se puede demostrar causalidad. Además, existen otras variables probablemente condicionantes como el grado de instrucción (mayor en los más activos), ingresos económicos y cobertura médica.

Nuestra muestra de 415 sujetos con DM1 está compuesta por pacientes que están 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 prepago y el 23% con cobertura por la seguridad pública. En Argentina se estima que el 36% de la población corresponde a la seguridad pública¹⁵.

Como conclusión, nuestros datos señalan que la AF se asoció a mejor control glucémico y a menor frecuencia de comorbilidades relacionadas con la diabetes y factores de riesgo cardiovascular (FRCV), sin aumento de hipoglucemias severas, y, por lo tanto, reafirman la recomendación para que las personas con DM1 realicen AF con la mayor frecuencia posible.

Si bien los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la salud son incontrovertibles, actualmente no se enfatiza suficientemente en la necesidad de integrar los regímenes de ejercicio apropiados a la prestación de asistencia médica¹⁶.

GRUPO DE ESTUDIO MENDODIAB

Los componentes del grupo de estudio MENDODIAB se listan a continuación:

Martín Rodríguez, Edgardo Trinajstic, Alejandra Cichitti, Joaquín González, Celina Bertona, Víctor Previtiera, Nelson Rodríguez P., Pedro Calella, Pablo Ávila, Soledad Acosta, M. 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 y Hugo Lavandaio.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320:2020-8.
2. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:585-91.
3. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with T2DM. *Ann Intern Med*. 2000;132:605-11.
4. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized

- controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med.* 2010;170:1794-803.
5. Chudyk A, Petrella R. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34:1228-37.
 6. Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98:349-60.
 7. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31:1163-73.
 8. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews RC, et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e58861.
 9. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: The Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:1207-14.
 10. Makura CB, Nirantharakumar K, Girling AJ, Saravanan P, Narendran P. Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:37.
 11. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al.; 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;38:1536-43.
 12. 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.
 13. Rao S, Pandey A, Garg S. The impact of exercise and pharmacological interventions on visceral adiposity: a systematic review and meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94:211-24.
 14. Hassandra M, Goudas M, Theodorakis Y. Exercise and smoking: a literature overview. *Health.* 2015;7:1477-91.
 15. Organización Mundial de la Salud - Informe Argentina 2017 [Internet]. Argentina: Administración Salud [fecha de publicación: 26/septiembre/2017]. Disponible en: <http://administracionsalud.com.ar/organizacion-mundial-de-la-salud-informe-argentina-2017>
 16. Ruiz JR, Lavie CJ, Ortega FB. Editorial exercise versus pharmacological interventions for reducing visceral adiposity and improving health outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:182-5.