

ESQUIZOFRENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS, UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO*

*Luis Jorge Miranda-Nassi¹,
Paola Alejandra Rodríguez-García²*

RESUMEN

Objetivo. Evaluar si la esquizofrenia es un factor de riesgo para diabetes mellitus.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivas. La población de estudio estuvo constituida por los pacientes atendidos en consultorios externos de psiquiatría y medicina interna del Hospital Belén de Trujillo y el Hospital Regional Docente de Trujillo, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2016. La muestra estuvo constituida por 136 pacientes, divididos en dos grupos: con esquizofrenia y sin esquizofrenia; se calculó el riesgo relativo y la prueba chi cuadrado.

Resultados. Las características demográficas de la muestra incluyen: 57% de género masculino y 43% género femenino en la cohorte expuesta y 53% género masculino y 47% femenino en la cohorte no expuesta, siendo el género mas-

* Recibido: 30 de mayo del 2018; aprobado: 20 de junio del 2018.

1 Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

2 Departamento de Psiquiatría, Hospital Belén de Trujillo, Perú.

culino el predominante (55,15%) en comparación con el femenino (44,85%); la edad promedio en la cohorte expuesta fue de $41,7 \pm 14,9$ años y en la cohorte no expuesta fue de $39,3 \pm 15,6$ años. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia fue de 23%. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esquizofrenia fue de 10%. La esquizofrenia es factor de riesgo asociado a diabetes mellitus tipo 2 con un riesgo relativo de 2,68, el cual fue significativo ($p < 0,05$). En el análisis multivariado se verifica a las variables esquizofrenia y obesidad como factores asociados a diabetes mellitus tipo 2.

Conclusiones. La esquizofrenia es un factor de riesgo para diabetes mellitus.

Palabras clave: Esquizofrenia, Factor de riesgo, Diabetes mellitus.

SCHIZOPHRENIA AS A RISK FACTOR FOR DIABETES MELLITUS, A MULTICENTER STUDY

ABSTRACT

Objective. To evaluate if schizophrenia is a risk factor for diabetes mellitus.

Materials and methods. A retrospective cohort study was carried out. The study population consisted of the outpatients consulting the Psychiatry and Internal Medicine of the Belén Hospital of Trujillo and the Regional Teaching Hospital of Trujillo during the period between January 2010 and December 2016. The sample was constituted by 136 patients divided into 2 groups: with schizophrenia and without schizophrenia; the relative risk and the chi square test were calculated.

Results. Demographic characteristics of the sample include: 57% were male and 43% female for the exposed cohort and 53% male and 47% female in the not exposed cohort; the average age was 41.7 ± 14.9 years old for the exposed cohort and 39.3 ± 15.6 years old for the not exposed cohort. The frequency of diabetes mellitus in patients with schizophrenia was 23%. The frequency of diabetes mellitus in patients without schizophrenia was 10%. Schizophrenia is a risk factor associated with type 2 diabetes mellitus with a relative risk of 2.68, which was statistically significant ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, the schizophrenia and obesity variables are verified as factor associated with type 2 diabetes mellitus.

Conclusions. Schizophrenia is a risk factor for diabetes mellitus.

Key words: Schizophrenia, risk factor, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad crónica potencialmente capaz de incapacitar que ocasiona gran impacto para el paciente, familia y sociedad. Además de la experiencia subjetiva de síntomas psicóticos, el trastorno afecta la calidad de vida del individuo y está asociado a un perjuicio funcional significativo.¹⁻³

Los pacientes con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia o trastorno bipolar, presentan mayor morbilidad y una tasa de mortalidad 2 a 3 veces mayor que la población general, atribuible en un 60% a enfermedades somáticas como enfermedad cerebro vascular y síndrome metabólico.⁴⁻⁷

Los tratamientos psicofarmacológicos no son inocuos; pueden tener efectos en múltiples sistemas o procesos, como el hematológico, metabólico y cardiovascular, entre otros. Los efectos colaterales indeseables varían desde un espectro leve hasta un rango de riesgo vital para el paciente. Su aplicación clínica puso de manifiesto que estos fármacos se asociaban con efectos secundarios metabólicos significativos, como el aumento de peso, diabetes mellitus y perfil lipídico aterogénico.⁸⁻¹²

Se ha descrito la presencia de un gen conocido como TCF7L2 que, en un estudio con una familia árabe, marca la susceptibilidad a diabetes mellitus y esquizofrenia. Asimismo, en el Reino Unido, un estudio encontró 9,3% de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia, mientras que los pacientes sin esquizofrenia desarrollaban la enfermedad en 1,5%.¹³

De manera general, la población peruana tiene una dieta muy elevada en carbohidratos, provenientes de cereales y tubérculos, como el arroz y la papa, haciendo que la calidad de nutrición tienda a decaer, lo que nos hace muy propensos a las enfermedades metabólicas. Por este motivo, es importante investigar los riesgos de contraer

diabetes mellitus en el grupo de pacientes psiquiátricos en el Perú, los mismos que han demostrado ser de alto riesgo en otros estudios que se discutirán a continuación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Área del estudio. Este estudio se llevó a cabo en las áreas de psiquiatría y medicina interna del Hospital Belén y del Hospital Regional Docente. Ambos se encuentran en la ciudad de Trujillo, en la región La Libertad del Perú. La investigación fue conducida entre el 1 de enero y el 1 de abril del 2018.

Población y muestra. Se realizó un estudio analítico, observacional de cohorte retrospectiva en pacientes atendidos entre enero del 2010 y diciembre del 2016, ingresando al estudio una muestra de 136 pacientes. El criterio de inclusión fue ser paciente diagnosticado con esquizofrenia, mayor de 15 años, de ambos sexos, en cuyas historias clínicas se puedan identificar las variables de interés para la cohorte expuesta; para la cohorte no expuesta el criterio fue incluir pacientes sin esquizofrenia mayores de 15 años, de ambos sexos, atendidos en los consultorios de medicina interna en el periodo establecido.

Definiciones y mediciones. La definición de esquizofrenia se realizó cuando el paciente cumplió con los criterios diagnósticos expuestos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) y fue evaluado por un médico psiquiatra quien corrobore la identificación de esta valoración clínica.²⁷ Para definir diabetes mellitus se utilizó el registro en la historia clínica por parte del médico internista o endocrinólogo, debidamente codificado con el sistema CIE-10.²⁸

Procedimiento. Ingresaron al estudio los pacientes que fueron atendidos en consultorios externos de psiquiatría y medicina interna

del Hospital Belén de Trujillo y el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre enero 2010 y diciembre 2016 y que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó autorización para recolección de datos por medio de revisión de historias clínicas, la cual fue brindada por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Belén de Trujillo y su homóloga del Hospital Regional Docente de Trujillo. Se identificaron las historias clínicas de los pacientes según la presencia o ausencia de esquizofrenia, a través de muestreo aleatorio simple. Se identificaron diagnósticos de diabetes mellitus consignados en las historias clínicas con la respectiva validación clínica y de laboratorio. Se excluyeron las historias que no cumplieron con los criterios de selección, teniendo en cuenta temporalidad entre los diagnósticos de ambas variables, que fue de 3 años, siendo la esquizofrenia el primer diagnóstico realizado. Se incorporaron los datos en las hojas de recolección de datos.

Aspectos éticos. El presente estudio fue realizado teniendo en cuenta la declaración de Helsinki II y la Ley General de Salud (29,30), con lo que se obtuvo aprobación del Comité de Ética en la Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, para luego obtener permiso de ejecución del proyecto de tesis por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Belén de Trujillo y su homóloga del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Análisis de datos. Se realizaron análisis descriptivos de las características demográficas de la población. La separación de los grupos se realizó según la presencia de esquizofrenia y se analizaron utilizando el Chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística en la asociación de variables, se consideraron como significativas si la posibilidad de equivocarse era menor al 5% ($p < 0,05$). Para el análisis estadístico, se utilizó el software estadístico SPSS V 23 (IBM SPSS Statistics for Windows, versión 23.0).

RESULTADOS

Población basal de pacientes. Esta serie estuvo constituida por 136 pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el periodo antes mencionado. La edad media de la serie total fue de 41,7 +/- 14,9 para la cohorte expuesta; para la cohorte no expuesta fue de 39,3 +/- 15,6; t student: 1,08 $p > 0,05$. En la cohorte expuesta hubo 39 (57%) hombres y 29 (43%) mujeres; en la cohorte no expuesta hubo 36 (53%) hombres y 32 (47%) mujeres; Chi cuadrado 1,42 $p > 0,05$. El género masculino fue predominante (55,15%), en comparación con el

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO Y HOSPITAL REGIONAL DE TRUJILLO PERIODO 2010-2016

Variables intervinientes	Esquizofrenia (n=68)	Sin esquizofrenia (n=68)	Valor de p
Edad	41,7 + 14,9	39,3 + 15,6	p = 0,078
Género			
- Masculino	39 (57%)	36(53%)	p = 0,74
- Femenino	29 (43%)	32 (47%)	
Antecedente familiar DM			
- Sí	7 (10%)	5 (7%)	p = 0,48
- No	61 (90%)	63(93%)	
Obesidad			
- Sí	21 (31%)	10 (15%)	p = 0,042
- No	47 (69%)	58 (85%)	
Tipo de tratamiento			
- Antipsicóticos atípicos	22 (32%)	N.A.	N.A.
- Antipsicóticos típicos	46 (68%)		

FUENTE: Hospital Belén Trujillo - Hospital Regional Trujillo - Archivo historias clínicas: 2010-2016.

femenino (44,85%). De las variables intervinientes, solo la obesidad fue estadísticamente significativa, estando presente en 31% de los pacientes esquizofrénicos y 15% en los no esquizofrénicos; Chi cuadrado 4,98 $p < 0,05$.

Frecuencia de diabetes mellitus en los grupos de estudio. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia (cohorte expuesta) fue de 23%; la frecuencia de diabetes mellitus en los pacientes sin esquizofrenia (cohorte no expuesta) fue de 10%; Chi cuadrado de 4,9; $p < 0,05$; Riesgo relativo de 2,68 e Intervalo de confianza al 95% (1,44;4,96). La esquizofrenia es un factor de riesgo asociado a diabetes mellitus en este estudio.

Tabla 2

ESQUIZOFRENIA COMO FACTOR ASOCIADO A DIABETES MELLITUS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO Y HOSPITAL REGIONAL DE TRUJILLO

Esquizofrenia	Diabetes mellitus tipo 2		Total
	Si	No	
Sí	16 (23%)	52 (77%)	68 (100%)
No	7 (10%)	61 (90%)	68 (100%)
Total	23	113	136

FUENTE: Hospital Belén Trujillo - Hospital Regional Trujillo - Archivo historias clínicas: 2010-2016.

- Chi Cuadrado: 4,9
- Riesgo relativo: 2,68
- $p < 0,05$
- Intervalo de confianza al 95%: (1,44; 4,96).

DISCUSIÓN

Se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos presentan hasta un 30% de antecedentes familiares de diabetes mellitus, una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, su estilo de vida puede ser

sedentario, sus dietas son pocas saludables, pobres en frutas y ricas en grasas saturadas y tienen una predisposición a las adicciones como el tabaco, alcohol y algunas drogas ilegales.¹⁻⁵ Se ha descrito la presencia de un gen conocido como TCF7L2 que, en un estudio con una familia árabe, marca la susceptibilidad a diabetes mellitus y esquizofrenia.¹³ En relación con la sensibilidad a la insulina, los diferentes estudios que han evaluado la tolerancia a la glucosa han mostrado que los pacientes son más resistentes a ésta bajo tratamiento con clozapina, mientras que los resultados con olanzapina y risperidona son inconsistentes.¹⁴ Hay riesgo aumentado de diabetes mellitus con clozapina y olanzapina, resultados discordantes con risperidona y quetiapina y pocos datos del tratamiento a largo plazo con aripripazole y ziprasidona.¹⁵

Los hallazgos del presente estudio son coincidentes con los estudios descritos en Reino Unido y Arabia en el 2013^{13,15}; y en Australia y Nueva Zelanda en 2015¹⁶, que también registran diferencia respecto a frecuencias de obesidad entre los pacientes con o sin esquizofrenia, fenómeno ampliamente descrito en otras bibliografías.¹⁷⁻²⁶

A su vez, un estudio en la India en el 2015 identificó la asociación entre esquizofrenia y diabetes mellitus por medio de una cohorte en 100 pacientes, observando que la frecuencia de diabetes fue 18% en el grupo con esquizofrenia y de 4% en el grupo sin esquizofrenia, que resultó significativa ($p < 0,05$).¹⁷

En otro estudio realizado en los Estados Unidos en el 2015, se reconoce la asociación entre diabetes mellitus y enfermedades mentales severas en un estudio con 457 pacientes, encontrando que la frecuencia de diabetes mellitus fue de 21% y resultó significativamente más elevada, en comparación en el grupo sin enfermedades mentales severas ($p < 0,05$).⁵

Luego realizamos la valoración de las frecuencias de diabetes mellitus tipo 2, en primer lugar en el grupo de pacientes con esquizo-

frenia, observando que de los 68 pacientes de este grupo, el 23% presentó esta alteración. Por otra parte se verifica la frecuencia de diabetes en el grupo de pacientes sin esquizofrenia, en el que se encontró una frecuencia de 9%.

En este estudio se observan hallazgos similares a lo registrado por un estudio en Reino Unido en el 2013, donde se evaluó la asociación entre esquizofrenia y diabetes mellitus en un estudio en 266 pacientes, observándose que la frecuencia de diabetes mellitus fue 9,3% en el grupo de pacientes con esquizofrenia y 1,5% en el grupo sin esquizofrenia, (OR 1.89, CI 1.14–3.13; $p < 0,014$).¹⁵

Finalmente, se reconocen los hallazgos descritos por un estudio en Australia y Nueva Zelanda en el 2015, en que se investigó la asociación entre diabetes mellitus y esquizofrenia, corroborando la asociación con un OR de 1,58 y $p = 0,005$.¹⁶

Debido a algunas limitaciones, como la ausencia de un control de glicemia inicial en los pacientes, el presente estudio tiene como principal finalidad establecer una base de conocimientos en nuestra población, a partir de la cual se puede ampliar la investigación con una población más grande y un estudio prospectivo. Sin embargo, los hallazgos tienen concordancia con estudios más grandes realizados en otros países y son suficientes para adoptar medidas de control de glicemia más estrictos en pacientes con esquizofrenia. Dicho control, a su vez, será de gran utilidad para el punto de partida de un estudio prospectivo en el futuro.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de obesidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto al grupo de pacientes sin esquizofrenia ($p < 0,05$).
2. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia fue de 23%.

3. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esquizofrenia fue de 10%.
4. La esquizofrenia es factor de riesgo asociado a diabetes mellitus con un riesgo relativo de 2,68, el cual fue significativo ($p < 0,05$).

RECOMENDACIONES

1. Todos los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia deben tener un estudio de glicemia en el momento del diagnóstico.
2. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que presenten sospecha clínica de diabetes mellitus o alteraciones en el metabolismo de glucosa, deben ingresar a un protocolo de monitoreo a largo plazo y ser remitidos al servicio de endocrinología para un mejor control.

LIMITACIONES

Algunas historias clínicas tenían información incompleta. Algunos pacientes no cuentan con control adecuado de glicemia, lo cual representa un sesgo importante para este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con personas, institución o intereses no financieros, políticos, personales, religiosos, ideológicos, académicos, intelectuales, comerciales o de cualquier otro tipo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Switaj P, Anczeweska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry*. 2012;9(12):193-205.

2. Silva T., Lovisi G., Verdolin L., Cavalcanti M. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão sistemática da literatura. *J Bras Psiquiatr.* 2012;61(4):242-51.
3. Dilla T, Ciudad A, Alvarez M. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence.* 2013;4(7):275-84.
4. Kauppi K, Välimäki M, Hätönen H, Kuosmanen L, Warwick-Smith K, Adams C. Information and communication technology based prompting for treatment compliance for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;17(6):CD009960.
5. Razzano L. Factors associated with co-occurring medical conditions among adults with serious mental disorders. *Schizophrenia research* 2015; 161(2): 458-464.
6. Samalin L, Blanc O, Llorca P. Optimizing treatment of schizophrenia to minimize relapse. *Expert Rev Neurother.* 2013;10(2):147-50.
7. Sáiz J, Bobes J, Vallejo J, Giner J, García M. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;36(5):251-64.
8. Becker M, Axelrod D, Oyesanmi O, Markov D, Kunkel E. Hematologic problems in psychosomatic medicine. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;30(4):739-59.
9. Nielsen J, Correll C, Manu P, Kane J. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):603-13, quiz 613.
10. Bartoli F, Carrà G, Crocarno C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):927-8.
11. Mendelson S. *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment.* Academic Press; 2013. 221.
12. Beach S, Celano C, Noseworthy P, Januzzi J, Huffman J. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1-13.
13. Alkelai A. Association of the type 2 diabetes mellitus susceptibility gene, TCF7L2, with schizophrenia in an Arab-Israeli family sample. *PLoS One* 2012; 7(1): e29228.

14. Asenjo C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD006633.
15. Cohen D. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *European neuropsychopharmacology*, 16(3), 187-194.
16. Foley D. Common familial risk factors for schizophrenia and diabetes mellitus. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2016; 50(5): 488-494.
17. De Hert M, Vancampfort D, Correll C, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013;199(2):99-105.
18. Mora O, Pérez A, Sánchez R, Mora L, Puente V. Morbilidad oculta de prediabetes y diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con sobrepeso y obesos. *MEDISAN.*2013; 17(10):6095-7001.
19. Pereira O. Diabetesidad: Una epidemia del siglo XXI. *MEDISAN.* 2012; 16(2):295-309.
20. Orlandi N, Álvarez E, Gonzales T, Gonzales Padilla K. Guías de prácticas clínicas. Diabetes Mellitus tipo 2. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
21. Hernández A, Torres O, Carrasco B, Nasiff A, Castelo P. Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Rev Cub Endocrinol.*2013; 22(1):36-45.
22. Prado A, Peralta V, Gaete V, Corona F, Donoso P, Raimann X. Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Bol Ped.* 2014; 53 (1): 37-46.
23. Mata M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García C, Fornos A, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Aten Primar.* 2015;47(7):456-468.
24. Vicente B, Zerquera G, Rivas E, Muñoz J, Gutiérrez Y, Castañeda E. Nivel de conocimientos sobre diabetes mellitus en pacientes con diabetes tipo 2. *Medisur.* 2013; 8(6):412-418.
25. Sanamé R. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico*, 2016; 20(1): 98-121.

26. Bobes J. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(3): 114-28.
27. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition DSM-IV.* Washington DC, EEUU. 2005.
28. Organización Mundial de la Salud. *Guía de Bolsillo de la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión. CIE-10.* Editorial Médica Panamericana. 2000.
29. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.
30. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.