

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Órgano de expresión de la Sociedad Española de  
 Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



**NÚMERO MONOGRÁFICO**

**“Diabetes (II)”**

*Sumario*

- |  |  |
|--|--|
| ORIGINALES   | TEMAS A DEBATE   |
| 255 Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1<br><i>L. Golmayo Gaztelu</i>         | 298 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Prevalencia y sus causas. Consideraciones generales<br><i>R.A. Lama More</i> |
| 264 Diabetes mellitus tipo 1 y función pulmonar<br><i>M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos</i>                                 | 300 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Posibilidades de suplementar hierro<br><i>A. Moráis</i>                      |
| 271 Pubertad e hiperandrogenismo en niñas y adolescentes con diabetes tipo 1<br><i>M.B. Roldán Martín, H.F. Escobar-Morreale</i> | 302 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Suplementación con calcio y vitamina D<br><i>J.M. Moreno Villares</i>        |
| 282 Diabetes tipo 1 y autoinmunidad<br><i>M. Alonso Blanco</i>   | CONFERENCIA DE CLAUSURA  |
| X CONGRESO SEINAP  | 304 Síndrome metabólico en Pediatría<br><i>M. Moya, M. Juste, J. Caturla</i>   |
| 294 Programa científico  | 306 INVESTIGACIONES EN CURSO. RESÚMENES DE PRESENTACIONES  |
| ACTUALIZACIONES EN ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA   | 322 NOTICIAS   |
| 295 Nutrición en los errores innatos del metabolismo<br><i>J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana</i>                                |  |
| 297 Ciencias “ómicas” y futuro de la investigación en nutrición pediátrica<br><i>A. Gil</i>                                      |  |

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Septiembre-Octubre 2010

Volumen 66 - Número 5

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A.E. Cedrato (Buenos Aires)  
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
J. Salazar de Sousa (Lisboa)  
J.F. Sotos (Columbus)

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Milagros Alonso Blanco  
Juan M Aparicio Meix  
Julio Ardura Fernández  
Josep Argemí Renom  
Jesús Argente Oliver  
Javier Arístegui Fernández  
Raquel Barrio Castellanos  
Emilio Blesa Sánchez  
Josep Boix i Ochoa  
Luis Boné Sandoval  
Augusto Borderas Gaztambide  
Juan Brines Solanes  
Cristina Camarero Salces  
Ramón Cañete Estrada  
Antonio Carrascosa Lezcano  
Enrique Casado de Frías  
Juan Casado Flores  
Manuel Castro Gago  
Manuel Cobo Barroso  
Joaquín Colomer Sala  
Manuel Crespo Hernández  
Manuel Cruz Hernández  
Alfonso Delgado Rubio  
Ángel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragozano  
José M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez  
José González Hachero

Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafín Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Ángel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> Pérez-González  
Juan Luis Pérez Navero  
Jesús Pérez Rodríguez  
Joaquín Plaza Montero  
Manuel Pombo Arias  
Antonio Queizán de la Fuente  
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez  
Mercedes Ruiz Moreno  
Santiago Ruiz Company  
Francisco J Ruza Tarrío  
Valentín Salazar Villalobos  
Pablo Sanjurjo Crespo  
Antonio Sarría Chueca  
Juan Antonio Tovar Larrucea  
Adolfo Valls i Soler  
José Antonio Velasco Collazo  
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

Alfredo Blanco Quirós  
Emilio Borrajo Guadarrama  
Manuel Bueno Sánchez  
Cipriano Canosa Martínez  
Juan José Cardesa García  
Eduardo Domenech Martínez  
Miguel García Fuentes  
Manuel Hernández Rodríguez  
Rafael Jiménez González  
Juan Antonio Molina Font  
Manuel Moya Benavent  
José Quero Jiménez  
Juan Rodríguez Soriano  
Armando Romanos Lezcano  
Rafael Tojo Sierra  
Alberto Valls Sánchez de la Puerta  
Ignacio Villa Elízaga

© 2010 ERGON  
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda  
<http://www.ergon.es>

SopORTE Válido: 111-R-CM  
ISSN 0034-947X  
Depósito Legal Z. 27-1958  
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

**Periodicidad**  
6 números al año

**Suscripción anual**  
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;  
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

**Suscripciones**  
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. [suscripciones@ergon.es](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**  
ERGON. Revista Española de Pediatría.  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)  
[carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)

**NÚMERO MONOGRÁFICO**

**“Diabetes (II)”**

*Sumario*

ORIGINALES

- 255 Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1  
*L. Golmayo Gaztelu*
- 264 Diabetes mellitus tipo 1 y función pulmonar  
*M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos*
- 271 Pubertad e hiperandrogenismo en niñas y adolescentes con diabetes tipo 1  
*M.B. Roldán Martín, H.F. Escobar-Morreale*
- 282 Diabetes tipo 1 y autoinmunidad  
*M. Alonso Blanco*

X CONGRESO SEINAP

---

294 Programa científico

ACTUALIZACIONES EN ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

- 295 Nutrición en los errores innatos del metabolismo  
*J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana*
- 297 Ciencias “ómicas” y futuro de la investigación en nutrición pediátrica  
*A. Gil*

TEMAS A DEBATE

- 298 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Prevalencia y sus causas. Consideraciones generales  
*R.A. Lama More*
- 300 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Posibilidades de suplementar hierro  
*A. Moráis*
- 302 Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Suplementación con calcio y vitamina D  
*J.M. Moreno Villares*

CONFERENCIA DE CLAUSURA

- 304 Síndrome metabólico en Pediatría  
*M. Moya, M. Juste, J. Caturla*

306 INVESTIGACIONES EN CURSO. RESÚMENES DE PRESENTACIONES

322 NOTICIAS

MONOGRAPHIC ISSUE

“Diabetes (II)”

*Contents*

- ORIGINALS
- 255 Cardiovascular risk factors in pediatric patients with diabetes mellitus type 1  
*L. Golmayo Gaztelu*
- 264 Diabetes mellitus type 1 and pulmonary function  
*M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos*
- 271 Puberty and hyperandrogenism in girls and adolescents with diabetes type 1  
*M.B. Roldán Martín, H.F. Escobar-Morreale*
- 282 Diabetes type 1 and autoimmunity  
*M. Alonso Blanco*
- X CONGRESS OF SEINAP
- 
- 294 Scientific program
- UP-DATES IN PEDIATRIC NUTRITION AND FOOD
- 295 Nutrition in innate errors of metabolism  
*J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana*
- 297 “Omic” sciences and future of research in pediatric nutrition  
*A. Gil*
- SUBJECTS FOR DEBATE
- 298 Vitamin and mineral deficiencies in childhood and adolescence. Prevalence and its causes. General considerations  
*R.A. Lama More*
- 300 Vitamin and mineral deficiencies in childhood and adolescence. Possibilities of supplementing iron  
*A. Moráis*
- 302 Vitamin and mineral deficiencies in childhood and adolescence. Supplementation with calcium and vitamin D  
*J.M. Moreno Villares*
- CLOSING SPEECH
- 304 Metabolic syndrome in Pediatrics  
*M. Moya, M. Juste, J. Caturla*
- 306 ON-GOING INVESTIGATIONS. SUMMARIES OF PRESENTATIONS
- 322 NEWS

# Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1

L. Golmayo Gaztelu

*Hospital Madrid Norte Sanchinarro. Madrid.*

## RESUMEN

En los últimos años, la diabetes tipo 1 (DM1) está siendo reconocida como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV) y para el aumento en la tasa de muerte por ECV en pacientes de 20 a 39 años. Los niños y adolescentes con DM1 son propensos a desarrollar lesiones arterioescleróticas tempranas. La diabetes en la infancia y en la adolescencia está asociada además a otros factores de riesgo adicionales, como la obesidad, la HTA y la dislipidemia.

El síndrome metabólico (SM) es una categorización clínica que se caracteriza por un grupo de FRCV y está asociado a un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria prematura y en el riesgo de muerte por todas las causas y, por último, se cree también vinculado a un aumento de la mortalidad por ECV en adultos. En adultos, el papel del SM en la DM1 es controvertido. En los pacientes pediátricos, la mayor parte de los estudios son transversales y se centran en el estudio de los FRCV sin hablar de SM. En los pacientes pediátricos con DM 1 es fundamental el despistaje de cada FRCV de forma individual y tratar sus alteraciones cuando proceda, puesto que dicha intervención puede evitar la aparición de enfermedades cardiovasculares.

*Palabras clave:* Síndrome metabólico; Diabetes mellitus tipo 1; Factores de riesgo cardiovascular; Edad pediátrica.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is increasingly recognized as an independent risk factor for premature cardiovascular disease (CVD) and elevated cardiovascular death

rate in patients aged 20 to 39 years. Dyslipidemia and atherosclerotic changes are more common in children with T1DM than in healthy children. Childhood and adolescent diabetes is commonly associated with additional risk factors such as obesity, dyslipidemia and hypertension. The metabolic syndrome is a clinical construct characterized by a clustering of cardiovascular disease (CVD) risk factors and is associated with an increased risk of premature coronary heart disease incidence, and an increased risk of all-cause and CVD mortality in adults. While in adults with T1DM the role of metabolic syndrome remains controversial, in pediatric patients most of the studies are cross-sectional and focus their attention into individual CVRF.

Early identification and treatment of cardiovascular risk factors seem to be necessary, particularly in light of the high incidence of future cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.

*Key words:* Metabolic syndrome; Type 1 DM; Cardiovascular risk factors; Pediatric age.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años y de forma creciente, la diabetes tipo 1 (DM1) está siendo reconocida como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV) y para el aumento en la tasa de muerte por ECV en pacientes de 20 a 39 años<sup>(1)</sup>. En el estudio de Soedamah-Muthu SS y cols. llevado a cabo en el Reino Unido en la década de los noventa<sup>(2)</sup> ha documentado un aumento del riesgo para ECV cuatro veces mayor en los adultos varones con DM1 y ocho veces mayor en mujeres adultas con DM1 en comparación con individuos sanos.

Estudios *post mortem* en niños y jóvenes que han fallecido sin causa patológica han mostrado que el desarrollo de las lesiones de aterosclerosis en la pared de los vasos sanguíneos empieza en la infancia, y éstas tienen una relación estre-

*Correspondencia:* Dra. Luz Golmayo Gaztelu. Hospital Madrid Norte Sanchinarro. C/ Oña, 10. 28050 Madrid.  
*E-mail:* luzgolmayo@hotmail.com.

cha con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). El estudio de Bogalusa Heart<sup>(3)</sup> y el PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*)<sup>(4)</sup>, que evalúan los factores de riesgo existentes *pre mortem* [hemoglobina glicada (HbA1c) >8%, aumento de lípidos, hipertensión, obesidad y el hábito tabáquico] han verificado su influencia desfavorable en la progresión de la aterosclerosis.

Los niños y adolescentes con DM1 son propensos a desarrollar lesiones arterioescleróticas tempranas<sup>(5)</sup>. Järvisalo MJ y cols.<sup>(6)</sup>, en su estudio en 50 niños con DM1 y 35 niños sanos controles, utilizaron el grosor de la íntima-media de la carótida (IMT) medido mediante ultrasonidos de alta resolución como un índice de los cambios arterioescleróticos. El IMT estaba aumentado de forma significativa en los niños con diabetes. En un análisis multivariante, la diabetes, el aumento de LDLc y el aumento de la tensión arterial sistólica (TAS) se asociaron a un aumento en el IMT.

La diabetes en la infancia y en la adolescencia está asociada además a otros factores de riesgo adicionales. Uno de ellos es la obesidad, cuya prevalencia está aumentando de forma alarmante en todos los grupos etarios<sup>(7-9)</sup>. Su definición sigue siendo controvertida<sup>(10,11)</sup>. En España, la prevalencia de la obesidad aumentó de un 13% a un 35% en varones y de un 16% a un 32% en mujeres en el periodo comprendido entre 1985 y 2002<sup>(12)</sup>.

La obesidad, particularmente la obesidad abdominal, se asocia a una resistencia a los efectos de la insulina sobre la glucosa y a la utilización de ácidos grasos, lo que conduce con frecuencia a diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La insulinoresistencia, la hiperinsulinemia asociada, la hiperglucemia y las adipocinas (citoquinas del adipocito) pueden llevar a una disfunción endotelial, a un perfil lipídico anormal, hipertensión e inflamación vascular, todo lo cual favorece el desarrollo de ECV cardiovascular arterioesclerótica (ECV)<sup>(12-16)</sup>. La obesidad en la edad pediátrica también predispone hacia una ECV temprana<sup>(17-19)</sup>.

## SÍNDROME METABÓLICO Y ECV

El síndrome metabólico (SM) es una categorización clínica que se caracteriza por un grupo de FRCV cuya fisiopatología se cree relacionada con la insulinoresistencia y está asociado a un aumento del riesgo de DM2<sup>(20)</sup>, a un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria prematura y en el riesgo de muerte por todas las causas<sup>(21,22)</sup> y, por último, se cree también vinculado a un aumento de la mortalidad por ECV en adultos<sup>(23)</sup>.

Posteriormente, en algunos estudios se argumenta que no se ha conseguido demostrar el poder predictivo del SM en comparación con las variables que lo componen. Por tanto, se ha sugerido que el SM debería ser considerado, más que como una categorización fisiopatológica, como una aproximación pragmática que conduzca a la valoración de cada variable para obtener mejores resultados<sup>(24)</sup>, enfo-

cando el tratamiento a cada uno de los componentes, es decir, para cada FRCV<sup>(25)</sup>.

Aunque el SM se utiliza ampliamente en la investigación y en la práctica clínica, su definición es imprecisa. Las definiciones de la WHO (*World Health Organization*)<sup>(26)</sup>, la NCEP-ATP III (*The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*)<sup>(27)</sup>, el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinorresistencia<sup>(28)</sup> y el Colegio Americano coinciden en los componentes esenciales del síndrome, pero difieren en algunos criterios diagnósticos<sup>(29)</sup>. La posición del NCEP ha sido revisada posteriormente por la *American Heart Association* (AHA) y por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, NHLBI)<sup>(30)</sup>. La Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF)<sup>(31)</sup> ha propuesto posteriormente otros criterios diagnósticos para el SM<sup>(32)</sup>.

No hay una definición estándar para el SM en la edad pediátrica. Cook y cols.<sup>(33)</sup> y de Ferranti y cols.<sup>(34)</sup> modificaron los criterios de adultos del NCEP-ATP III adaptándolos para los adolescentes. Viner y cols.<sup>(35)</sup> definen el SM adaptando los criterios WHO a la edad pediátrica. Los criterios de la IDF para pacientes pediátricos<sup>(36)</sup> han cobrado importancia en los últimos años, en dichos criterios se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura específicos de la población europea y de otras poblaciones. La nueva definición agrupa a la población pediátrica en tres grupos etarios: por debajo de 10 años no se habla de síndrome metabólico, de 10 a 16 años existen criterios diagnósticos específicos y por encima de los 16 años se utilizan los criterios de la IDF para adultos. Todos los trabajos iniciales sobre el SM en la edad pediátrica originalmente fueron aplicados a la población obesa. Así, en España, en niños entre 4 y 18 años con obesidad moderada se encuentra una prevalencia del SM del 18% (utilizando los criterios de Cook et al)<sup>(37)</sup>, y en otros estudios en niños entre 6 y 14 años se encuentra una prevalencia del 18,6%, con una frecuencia mayor en niños puberales<sup>(38)</sup>.

## SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON DM1

Como ya hemos reseñado anteriormente, el hecho de que no haya unos criterios uniformes para definir el SM en la edad pediátrica dificulta el poder comparar las prevalencias del SM entre los distintos trabajos. Por el momento, no hay trabajos españoles que estudien la prevalencia del SM en niños con DM1. Como veremos a continuación, en la literatura internacional los trabajos que hablan de SM y DM1 incluyen pacientes adultos jóvenes.

En el Estudio transversal Finlandés sobre la Nefropatía Diabética (estudio FinnDiane)<sup>(39)</sup>, llevado a cabo en adultos jóvenes con DM1 (media de edad de 37±1 años, media de duración de la diabetes de 22±1 año), el SM, definido según los criterios NCEP, fue un hallazgo frecuente (con una



prevalencia del 40%). En dicho estudio se comprobó que tanto la prevalencia del SM como la prevalencia de cada componente de dicho síndrome de forma independiente se asociaban a la nefropatía diabética. También se vio que la prevalencia del SM era mayor en los pacientes con peor control glucémico. Por último, la prevalencia global del SM fue tres veces superior a la descrita para la población control pero menor que la observada en pacientes con DM2.

Alberti KG y cols.<sup>(40)</sup> estudian la presencia de insulino-resistencia (utilizando el eGDR, score que ha demostrado una alta correlación con el *clamp* euglucémico en pacientes con DM1) y el SM (definido según criterios IDF) para ver si predicen eventos micro o macrovasculares en los pacientes con DM1 que participaron en el DCCT. Encuentra que una insulinoresistencia elevada en el momento basal del DCCT (estimada según el eGDR) se asocia a un aumento subsiguiente del riesgo, tanto de complicaciones microvasculares como macrovasculares. Por el contrario, la dosis de insulina y el SM, definido según el IDF, fueron pobres predictores.

El grupo australiano de Mc Gill<sup>(41)</sup> estudia la prevalencia del SM siguiendo los criterios WHO en 427 pacientes adultos con DM1, así como su relación con la insulinoresistencia y las complicaciones. Encuentran que el grupo con SM tiene mayor prevalencia de insulinoresistencia, y en dicho grupo la edad es mayor, tienen una mayor duración de la diabetes y cuentan con más complicaciones (infartos, ECV periférica y retinopatía severa).

En el año 2006, un estudio multicéntrico italiano concluye que el SM, siguiendo los criterios diagnósticos de la AHA e IDF, es un indicador de riesgo independiente para ciertas complicaciones microvasculares (neuropatía y nefropatía) en la DM1<sup>(42)</sup>. Así, se piensa que el SM tiene una función causal en las complicaciones clínicas del paciente con DM1<sup>(43,44)</sup>.

En los últimos dos años, hay dos estudios que representan las dos caras del SM en la DM1. El primero de ellos concluye que los componentes individuales del SM predicen mejor las complicaciones a largo plazo que el SM, siguiendo tres clasificaciones: WHO, NCEPATPIII e IDF<sup>(45)</sup>. El segundo, por el contrario, afirma que el SM (criterios WHO, no NCEPATPIII ni IDF), además de la albuminuria, es un factor de riesgo para la morbilidad cardiovascular en DM1<sup>(46)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1

En la edad pediátrica, dado que el SM es menos frecuente en la DM1, e incluso controvertido, los trabajos publicados hablan de los FRCV de forma independiente, para poder extraer conclusiones. La mayor parte de estos estudios son transversales y tampoco siguen criterios uniformes para definir cada FRCV, por lo que compararlos entre sí es difícil.

El primer estudio sobre la prevalencia de FRCV en DM1 es el de Lenna Liu y cols.<sup>(47)</sup> encuentra una prevalencia de obesidad y sobrepeso para los blancos no hispanos del 11,9% y 21,5%; en los negros no hispanos del 31,9% y 23,6%; y en los hispanos del 18,3% y 28,5, respectivamente. Asimismo, encuentra que los jóvenes con DM1 tienen una prevalencia similar de obesidad y una mayor prevalencia de sobrepeso que los jóvenes sin diabetes.

Rodríguez y cols.<sup>(48)</sup> encuentran, en menores de 20 años con DM1, una prevalencia de tener al menos dos FRCV del 14%. Los FRCV considerados son: HDLc < 40 mg/dl, circunferencia de cintura > p90 para la edad y sexo, TA sistólica o diastólica (TAS ó TAD) > p90 para la edad, sexo y altura (o tomar medicación para la TA), y triglicéridos (TG) >110 mg/dl. Este estudio fue el primero en definir una prevalencia de FRCV en niños con DM1, y evidenció que esta prevalencia era mayor de la previamente publicada para la población general.

El Grupo Alemán de trabajo sobre Diabetes Pediátrica (*The German Working Group for Pediatric Diabetology*)<sup>(49)</sup> ha estudiado de forma transversal los FRCV en 27.358 niños, adolescentes y adultos jóvenes con DM1. Ha considerado como factores de riesgo: HbA1C > 9% ó HbA1C >7,5%, IMC p90-97 (sobrepeso) ó IMC > p97 (obesidad), HTA (TA  $\geq$  p90 utilizando las tablas de la *Task Force*), el hábito de fumar, colesterol total > 200 mg/dl, LDLc >130 mg/dl ó LDLc > 160 mg/dl, HDLc < 35 mg/dl. Ha encontrado que más de la mitad de dichos pacientes tienen al menos un FRCV y que, conforme aumenta la edad, aumenta el número de pacientes con FRCV observados. Además encuentra una discrepancia entre la alta prevalencia de FRCV encontrada y el bajo porcentaje de pacientes que reciben medicación hipolipemiente y antihipertensiva.

Reinehr y cols.<sup>(50)</sup> evidenciaron que los niños de 5 a 20 años con DM1 con insulinoresistencia basada en la dosis de insulina por kilogramo de peso no tienen más sobrepeso que los niños con DM1, que son insulinosensibles. La dosis de insulina por metro cuadrado de superficie corporal y por peso ideal parece ser una mejor herramienta que la dosis de insulina por kilogramo para describir la influencia del sobrepeso en la insulinoresistencia en la DM1.

El Grupo de Estudio Noruego de Diabetes en la Edad Pediátrica define los FRCV según los criterios de la ADA<sup>(51)</sup>. Encuentra una prevalencia de 86% de al menos un FRCV, 45% de al menos dos FRCV y 15% de al menos tres FRCV, respectivamente. Los autores concluyen que hay una prevalencia alta de FRCV. Lo peculiar de este estudio radica en que además de los FRCV convencionales han considerado la historia familiar con ECV temprana o DM como un FRCV adicional. Asimismo, este estudio hace hincapié en que muy pocos pacientes son tratados de estos factores de riesgo, lo que supone un reto para los diabetólogos pediátricos.

## ANÁLISIS DE LOS FRCV DE FORMA INDIVIDUALIZADA

### 1. Control glucémico

Sabemos que la morbilidad en la diabetes es una consecuencia de la enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovascular (aterosclerosis). Los primeros estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre el pobre control glucémico y las complicaciones microvasculares<sup>(52-55)</sup>. Esta asociación se confirmó en el “*prospective Diabetes Control and Complications Trial*” (DCCT)<sup>(56)</sup>, en el que se demostró que el tratamiento intensivo con niveles menores de glucemia tenía como resultado una disminución en el porcentaje de retinopatía, nefropatía y neuropatía en la DM tipo 1. También se ha demostrado la importancia de un estricto control glucémico en la DM1 como protector contra la enfermedad cardiovascular en el estudio DCCT/EDIC. En el estudio EDIC, continuación del DCCT, el tratamiento intensivo con insulina en los pacientes con DM1 disminuyó los eventos cardiovasculares fatales y no fatales<sup>(57)</sup>.

Un trabajo posterior<sup>(58)</sup> estudia una cohorte de 879 individuos con DM1 seguidos durante 20 años. En este estudio, los individuos con peor control glucémico (HbA1c en el rango mayor, >12%) tienen un aumento de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en comparación con los individuos con mejor control glucémico (HbA1c en el rango menor, <9,4%). Un trabajo previo del estudio EDIC demostró que la progresión de la arteriosclerosis, medida mediante el grosor de la íntima-media carotídea, era significativamente menor en el grupo que había recibido tratamiento intensivo en comparación con el grupo con tratamiento convencional durante el DCCT<sup>(59)</sup>.

### 2. Dislipidemia

Las anomalías en los niveles séricos de lípidos y en su composición se asocian con frecuencia a la DM1 y DM2 y se cree que contribuyen al aumento del riesgo de ECV en adultos con diabetes<sup>(60,61)</sup>. Estudios en niños sin DM demuestran que el proceso arterioesclerótico comienza a una edad temprana y que niveles altos de lípidos durante la infancia se asocian a arterioesclerosis coronaria en la edad adulta<sup>(62-65)</sup>. Disponemos de evidencia científica que indica que el proceso arterioesclerótico comienza pronto en niños y jóvenes con DM1<sup>(66-68)</sup>.

El grupo del *Search for Diabetes in Youth Study*<sup>(69)</sup> estudia de forma transversal la prevalencia de alteraciones lipídicas en niños y adolescentes con DM1 y DM2. Encuentra que, en niños mayores de 10 años con DM1, el 19% tienen colesterol total (CT) > 200 mg/dl, el 15% tienen LDLc >130 mg/dl, el 10% tienen TG >150 mg/dl y el 12% tienen HDL < 40 mg/dl, las cuales no son cifras desdeñables. Sólo el 1% de jóvenes con DM 1 ó 2 reciben tratamiento para la dislipidemia.

El estudio observacional de Maahs y cols.<sup>(70)</sup> compara el perfil lipídico de 682 niños con DM1 con el de niños sanos. Un CT > 200 mg/dl fue un hallado de manera más frecuente en los niños con DM1 en comparación con la población general. También, un CT o HDL anormales fueron vistos con mayor frecuencia en pacientes con DM1. Los niveles de HbA1c se correlacionaron de forma significativa con el CT y los valores de no-HDL colesterol. En el estudio observacional de 141 niños ingleses<sup>(71)</sup>, en el que se obtuvo el perfil lipídico tres años tras el diagnóstico de la diabetes, se evidenció en un 15% de pacientes niveles aumentados de CT y un 18% de pacientes con TG aumentados. El 6% de los pacientes tenían elevados tanto el CT como los TG. En análisis de regresión múltiple, el CT y los niveles de TG se correlacionaron con la HbA1c aumentada y con la media del nivel de CT de ambos progenitores. Maahs y cols.<sup>(72)</sup> estudian de forma longitudinal el perfil lipídico de 360 niños con DM1. Encuentran una variabilidad en los valores de lípidos que subraya la importancia de hacer mediciones seriadas.

### Despistaje de la dislipidemia

Para el screening de la dislipidemia en los niños con DM1, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>(51)</sup> recomienda obtener un perfil lipídico en ayunas en:

1. Niños prepuberales (de 2 a 10 años) si hay antecedentes familiares de hipercolesterolemia (definidos como CT >240 mg/dl, un evento cardiovascular antes de los 55 años o si los antecedentes familiares son desconocidos). También lo recomienda si el niño tiene sobrepeso u obesidad. Se debe repetir el análisis para confirmar la alteración cuando los valores son anormales o se encuentran en niveles límite. Si el perfil se encuentra dentro del nivel de riesgo aceptado (LDL <100 mg/dl), se debe repetir el análisis cada 5 años.
2. Adolescentes (niños púberes o mayores de 10 años) en el momento del diagnóstico. Se debe repetir el análisis para confirmar la alteración cuando los valores son anormales o se encuentran en niveles límite. Si el perfil se encuentra dentro del nivel de riesgo aceptado (LDL <100 mg/dl), se debe repetir el análisis cada 5 años. Si embargo, si el control glucémico es muy pobre, parece clínicamente prudente repetirlo con más frecuencia.

### Tratamiento de la dislipidemia

Las recomendaciones para el tratamiento de la dislipidemia son las recomendaciones de la ADA, NCEP y AHA<sup>(51,73-75)</sup>.

El tratamiento adecuado para la dislipidemia comienza con dieta, ejercicio y una mejora en el control glucémico. Como en otros niños, el paso inicial en el tratamiento es limitar la grasa de la dieta conforme a la *American Heart Association* (colesterol en la dieta < 200 mg/día y gra-



sa saturada < 7% del total de calorías)<sup>(76)</sup>. Además, hay que optimizar el control glucémico y el peso. Se debe repetir el perfil lipídico a los tres y a los 6 meses del inicio del tratamiento.

El objetivo lipídico en los niños con diabetes es igual que el recomendado para todos los niños<sup>(77)</sup>, aunque en cierto modo es más restrictivo al tener en cuenta el aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. La ADA recomienda los siguientes objetivos lipídicos para niños con DM1: LDL < 100 mg/dl; HDL >35 mg/dl; triglicéridos <150 mg/dl.

Para los niños que tienen valores fuera de estos objetivos, se debe repetir el análisis en ayunas para confirmar la alteración.

La intervención terapéutica está basada fundamentalmente en los niveles de LDL. El tratamiento farmacológico con agentes hipolipemiantes está indicado en niños con DM 1 mayores de 10 años de edad con LDL  $\geq$  160 mg/dl o LDLc 130-159 mg/dl y fracaso del tratamiento con dieta y cambios en el estilo de vida.

Hay que considerar la medicación cuando hay otros FRCV asociados, es decir, otras alteraciones lipídicas, el hábito de fumar, HTA, colesterol total parental > 240 mg/dl o antecedentes familiares de ECV en un progenitor antes de los 55 años, HDL <35 mg/dl.

El objetivo del tratamiento es conseguir un LDLc < 100 mg/dl. Como tratamiento de primera línea se recomiendan los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).

### 3. Microalbuminuria

Se define microalbuminuria como una excreción de albúmina persistente entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 µg por minuto). Si no se trata de forma adecuada, la microalbuminuria puede evolucionar a una proteinuria franca, definida como excreción de albúmina >300 mg/día (>200 µg/minuto). El despistaje precoz de la microalbuminuria permite su detección y tratamiento en el momento en el que el tratamiento puede revertir, retrasar o prevenir una progresión en el daño renal. Cuando la nefropatía evoluciona hacia una proteinuria franca, se producen daños irreversibles y hay un aumento en el riesgo de insuficiencia renal terminal. Una mayor duración de la diabetes y un peor control glucémico están asociados a un aumento en el riesgo de desarrollar nefropatía.<sup>(79-82)</sup> El tabaco aumenta el riesgo de progresión de la microalbuminuria a la neuropatía franca<sup>(83)</sup>. Como veremos después, la HTA aumenta el riesgo y la severidad de la nefropatía.

Múltiples estudios realizados en diferentes poblaciones demuestran que, además de su asociación con la enfermedad renal, la microalbuminuria es un importante FRCV y de mortalidad cardiovascular temprana en pacientes con o sin DM y/o HTA<sup>(84-87)</sup>. A pesar de esto, la microalbuminuria no está incluida en los criterios del SM, ni en el análisis de los FRCV en los estudios pediátricos.

### Despistaje de la microalbuminuria

Seguindo las directrices de la ADA, se recomienda un despistaje anual de la microalbuminuria cuando el niño es mayor de 10 años o la duración de la diabetes es superior a cinco años.

### Tratamiento de la microalbuminuria

Si se confirma la microalbuminuria, en primer lugar hay que descartar otras causas de enfermedad renal no relacionadas con la DM1, como la proteinuria ortostática.

Se debe intentar mejorar el control glucémico, tratar de forma agresiva la HTA cuando exista para normalizar la TA y tratar de mejorar el perfil lipídico cuando exista dislipidemia.

El tratamiento de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), que revierten de forma eficaz la microalbuminuria y la nefropatía incipiente<sup>(88)</sup>.

## 4. Hipertensión arterial

Los adolescentes con DM tienen con frecuencia TAS y TAD más altas que los adolescentes sanos. Dos estudios que utilizaron monitorización ambulatoria de la TA durante 24 horas encontraron un aumento de la TAS y TAD en niños con DM1, en comparación con los controles sanos<sup>(89)</sup>. Las elevaciones en la TA se asociaban a un desarrollo posterior de microalbuminuria<sup>(90)</sup>, y los pacientes con microalbuminuria tenían una TA más alta que los pacientes sin microalbuminuria.

La HTA se define como TAS y/o TAD mayor del p 95 para la edad, sexo y altura detectada en al menos tres ocasiones<sup>(91)</sup>. Pre-hipertensión se define como TAS y/o TAD entre el p90 y el p 95. Ante la presencia de HTA, siempre se deben descartar otras causas de HTA.

Knerr MD y cols.<sup>(92)</sup> han seguido de forma longitudinal a 868 pacientes de 6 a 20 años con DM1 y han encontrado un 4% de pacientes en el grupo prepuberal y un 13,9% de pacientes en el grupo puberal y postpuberal con TA  $\geq$  p97. Los niveles de TA se correlacionaron con los niveles de HbA1C e IMC. El seguimiento de la TA mostró que los niños con TA alta tenían valores superiores de TA en la adolescencia y la edad adulta temprana. Concluyen que es fundamental el diagnóstico de HTA en pacientes pediátricos con DM1 para estudiar la eficacia de una intervención temprana.

### Tratamiento de la HTA

La pre-HTA debe tratarse inicialmente con dieta y ejercicio.

Está indicado el tratamiento farmacológico con IECAs en los pacientes con HTA o pre-HTA que no ha respondido al tratamiento no farmacológico. Estos niveles considerados para el tratamiento de la HTA son menores que los

que se utilizan para niños sin diabetes. El lisinopril y el enalapril<sup>(93)</sup> son fármacos que se han mostrado seguros y eficaces en niños, y se ha demostrado que protegen frente al desarrollo de nefropatía. El objetivo del tratamiento debe ser disminuir la TA a valores menores del p90 para la edad, sexo y altura. Si estos fármacos no logran su objetivo o no son bien tolerados, se pueden utilizar otros fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999; 16: 466-71.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K. a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care.* 2006; 9: 798-804
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650-6.
- Zieske AW, Malcolm GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21: 213-37.
- Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, Dipchand A, Daneman A, Daneman D. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2000; 137: 465-9
- Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jarri L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51: 493-8.
- Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J of Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4211-8.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
- International Obesity Task Force and the European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe: a case for action <http://www.ionf.org/media/euobesity.pdf>
- Speiser PW, Rudloff MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Consensus Statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1871-87.
- Rudolf MC, Hochberg Z, Speiser P. Perspectives on the development of an international consensus on childhood obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 994-6.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A et al. The AVENA study group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2005; 49: 71-6.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14: 173-94.
- Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2004; 4: 63-8.
- Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1978-85.
- Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, Kelnar CJ. Health consequences of obesity. *Archives of Disease in Childhood.* 2003; 88: 748-52.
- Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention and treatment. *Circulation.* 2005; 111: 1999-2012.
- Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US preventive services task force. *Pediatrics.* 2005; 116: e125-e144.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM, the San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3153-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288: 2709-16.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1066-76.
- Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 309-14.
- Reaven G. The metabolic syndrome: requiems cat in pace. *Clin Chem.* 2005; 51: 931-8.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2289-2304
- 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: 539-53.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16: 442-3.
- Eckel RH, Grunfeld SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365: 1415-28.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the meta-

- bolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21: 1-6.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059-62.
  32. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1157-9.
  33. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the third National Health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821-7.
  34. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American Adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004; 110: 2494-7.
  35. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hidmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 10-4.
  36. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 299-306.
  37. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 313-9.
  38. Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 352-61.
  39. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, Björkstén CG, Taskinen MR, Groop PH; FinnDiane Study Group. Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes. Association with diabetic nephropathy and glycaemic control. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2019-24.
  40. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469-80.
  41. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter?. *J Diabetes Complications.* 2008; 22: 18-23.
  42. The Metabolic Syndrome Is a Risk Indicator or Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes. The Metascreen Writing Committee. *Diabetes Care* 2006; 29: 2701-2707
  43. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med.* 2004; 21: 52-8.
  44. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52: 1210-4.
  45. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1248-54.
  46. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, Group PH; Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 950-2.
  47. Liu L, Lawrence J, Liese A, Pettitt D, Pihoker C, Dabelea D et al. for The Search for Diabetes In Youth Study Group. Prevalence or Overweight among US Diabetic Youth. Abstract number 1875-P. ADA Annual Meeting. 2005
  48. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1891-6.
  49. Otfried K, Doerfer J, Hecker W, Grulich.Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al. Spectrum and Prevalence of Atherogenic Risk Factors in 27358 Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 218-25.
  50. Reinehr T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, et al. DPV-Wiss Study Group. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatr Diabetes.* 2005; 6: 5-12.
  51. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. American Diabetes Association Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 186-212.
  52. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 318: 140-5.
  53. Molitch ME, Steffes MW, Cleary PA, Nathan DM. Baseline analysis of renal function in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [corrected]. *Kidney Int.* 1993; 43: 668-74. Erratum in: *Kidney Int* 1993; 43: 1196.
  54. Dahl-Jørgensen K, Bjørø T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1992; 41: 920-3.
  55. Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LM, Canessa M, Krolewski AS. Predisposition to hypertension: risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int.* 1992; 41: 723-730.
  56. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.



57. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643-53.
58. Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol.* 2007; 66: 393-402.
59. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2294-303.
60. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 55i-61i.
61. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2005; 111: 3489-93.
62. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1998-2004.
63. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003; 290: 2271-6. Erratum in: *JAMA.* 2003; 290: 2943.
64. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003; 290: 2277-83.
65. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 277-84.
66. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2004; 145: 452-7.
67. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care.* 1998 21: 1004-7.
68. Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist HJ, Björk E, Blohmé G, Bolinder J, et al. Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care.* 2003; 26: 2903-9.
69. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Pettitt DB, Pettitt DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2006; 149: 314-9.
70. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2005; 147: 544-546.
71. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med.* 1999; 16: 598-604.
72. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, Nadeau K, Williams MR, Eckel RH, Klingensmith GJ. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007; 150: 146-50.
73. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992; 89: 495-501.
74. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003; 107: 1562-6.
75. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberger J, Paridon S, Dennison BA, McCrindle BW; Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Cardiovascular health promotion in the schools: a statement for health and education professionals and child health advocates from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004; 110: 2266-75.
76. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007; 115: 1948-67.
77. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr.* 2003; 142: 368-72.
78. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care.* 1999; 22: 495-502.

79. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004; 27: 955-62.
80. Boggetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonfanti R, Chiumello G. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type 1 diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997; 10: 587-92.
81. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1991; 119: 178-82.
82. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1555-60.
83. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Debatin KM. Objective assessment of smoking habits by urinary cotinine measurement in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Reliability of reported cigarette consumption and relationship to urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1998; 21: 787-91.
84. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hogwerf B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286: 421-6.
85. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 901-6.
86. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106: 1777-82.
87. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2001; 103: 3057-61.
88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008; 31 Suppl 1: S12-54.
89. Theochari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Bartsocas CS. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1996; 129: 667-70.
90. Guntzche Z, Saraví FD, Reynals EA, Rauek B, Rauek M, Guntzche EM. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 157-164
91. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 Suppl 4<sup>th</sup> Report): 555-76.
92. Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW; Diabetes Data Acquisition System for Prospective Surveillance (DPV) Scientific Initiative Germany and Austria. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2008; 31: 726-7.
93. Hilgers KF, Dötsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 956-61.



# Diabetes mellitus tipo 1 y función pulmonar

M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en la edad pediátrica y una de las principales causas de enfermedad crónica. La diabetes conlleva un riesgo elevado de complicaciones crónicas. Son bien conocidas las complicaciones microvasculares y macrovasculares, así como las alteraciones cutáneas y del tejido conectivo. Sin embargo, se conoce poco acerca de las implicaciones de la diabetes en la función pulmonar. Aunque los resultados de los distintos estudios son contradictorios, en general, apoyan la idea de una afectación de la función pulmonar en los pacientes con DM1, incluso desde momentos precoces de la enfermedad.

*Palabras clave:* Diabetes mellitus tipo 1 (DM1); Función pulmonar; Pulmón.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is one of the most common metabolic and chronic diseases in paediatric population. Patients with DM1 have high risk of develop long-term complications. Microvascular and macrovascular complications are perfectly known, as well as the skin and connective tissue abnormalities. Nevertheless, few data are available on lung function in patients with diabetes. Although the studies of pulmonary function in patients with DM1 yielded conflicting results, data support the view that pulmonary function is affected in patients with DM1, even that the lung is functionally involved early on in the course of the disease.

*Key words:* Type 1 diabetes mellitus (DM1); Pulmonary function; Lung.

*Correspondencia:* Dra. María Martín-Frías. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera Colmenar, Km 9,1. 28034 Madrid.  
*E-mail:* mmartinfr.hrc@salud.madrid.org

REV ESP PEDIATR 2010; 66(5): 264-270

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es, junto con la obesidad, la alteración metabólica más frecuente en la edad pediátrica y una de las principales causas de enfermedad crónica en este grupo de edad<sup>(1)</sup>. Los pacientes con diabetes son susceptibles de padecer una serie de complicaciones crónicas. Entre éstas, son bien conocidas las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas) de desarrollo más precoz, y las macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) de desarrollo más tardío y más relacionadas con la mortalidad. También pueden ocurrir complicaciones cutáneas (necrobiosis lipídica diabética, dermatopatía diabética y atrofia del tejido adiposo) y del tejido conectivo (contracturas articulares, engrosamiento cutáneo y esclerodermia). Sin embargo, las implicaciones de la diabetes en la función pulmonar son poco conocidas. Se han realizado pocos estudios de función pulmonar en adultos con DM1, siendo éstos aún más escasos en la edad pediátrica. Los hallazgos de los mismos son contradictorios. En esta revisión analizamos los datos publicados de los estudios de función pulmonar en DM1 así como los posibles mecanismos implicados en las alteraciones encontradas.

## FUNCION PULMONAR Y DM1

Se han evidenciado anomalías en la función pulmonar en pacientes con DM1. Schuyler y cols.<sup>(2)</sup>, en 1976, fueron los primeros que evaluaron la función pulmonar en DM1, incluyendo el análisis de volúmenes pulmonares, resistencia al flujo aéreo, capacidad pulmonar de transferencia gaseosa/difusión de monóxido de carbono (DLCO) y elasticidad pulmonar. Esta valoración la hicieron en 11 jóvenes con DM1 (entre 21 y 28 años) en comparación con 12 controles sanos. El estudio evidenció una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), sin encontrar alteraciones en otros volúmenes pulmonares, pero sí una pérdida de retracción elástica en los pacientes con diabetes. Como sus sujetos no eran fumadores, ni alérgicos ni tenían otras en-

fermedades pulmonares, los hallazgos fueron interpretados como un efecto reflejo de la diabetes en las proteínas elásticas pulmonares. Ésta es la primera sugerencia en la literatura de que el pulmón es también un órgano diana de la diabetes, postulando que las anomalías en el comportamiento elástico pulmonar eran una manifestación de las alteraciones del colágeno y la elastina. Posteriormente, Schernt-haner y cols.<sup>(3)</sup>, en su estudio en 20 pacientes jóvenes con DM1 vs 20 controles, no encontraron diferencias en la función pulmonar entre ambos grupos por lo que no pudieron corroborar los hallazgos previos de Schuyler. Más tarde, Sandler y cols.<sup>(4)</sup>, en 1987, en 40 pacientes con DM1, de edades comprendidas entre 15 y 60 años vs un grupo control, detectaron también una menor retracción elástica pulmonar sin encontrar diferencias en los volúmenes pulmonares. Además, evidenciaron una alteración de la capacidad de difusión de CO (menor DLCO) con un descenso del volumen sanguíneo capilar pulmonar, alteración no objetiva por Schuyler. Teniendo en cuenta que la DLCO está influenciada significativamente por la integridad del endotelio capilar pulmonar, los hallazgos de Sandler centraron la atención en los cambios de la vascularización pulmonar, sugiriendo la existencia de una microangiopatía. Esto fue corroborado posteriormente por otros autores, con una clara alteración de la difusión alveolo-capilar<sup>(5-8)</sup> y un descenso del volumen sanguíneo capilar pulmonar en pacientes con DM1<sup>(9)</sup>.

Por lo tanto, existen suficientes evidencias que apoyan la teoría del pulmón como un órgano diana de la microangiopatía diabética. Sin embargo, los estudios de las alteraciones de la mecánica pulmonar en DM1 son menos convincentes y aportan resultados contradictorios. La mayoría de los estudios que valoran la función mecánica pulmonar han analizado este aspecto utilizando los parámetros espirométricos, que son comúnmente interpretados como indicativos de afectación de la vía aérea periférica. El estudio de Asamuna y cols.<sup>(5)</sup> en 50 pacientes con DM1 mostró un descenso de la capacidad vital forzada -FVC- y la capacidad vital -VC-, junto con una menor DLCO. Estos resultados fueron confirmados por Schnack y cols.<sup>(10)</sup>, quienes detectaron, además de una menor DLCO, un descenso de la capacidad pulmonar total (TLC), volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y VC; también, encontraron un leve aumento de la resistencia aérea (Raw), aspecto no estudiado previamente. La disminución de volúmenes pulmonares ha sido evidenciada por varios autores en adultos<sup>(6-8,11,12)</sup> y también en adolescentes<sup>(12)</sup> con DM1 aunque otros estudios no encontraron diferencias en todos o algunos de los parámetros espirométricos, tanto en adultos<sup>(13-19)</sup> como en adolescentes<sup>(3)</sup>. Hay autores que describen un patrón restrictivo en pacientes con limitación de la movilidad articular, atribuyendo la disfunción pulmonar al engrosamiento y rigidez de la piel y del tejido conectivo, incluyen-

do el parénquima pulmonar<sup>(12,20-22)</sup>. Estas observaciones sugieren que la alteración de la mecánica pulmonar y la disminución de los volúmenes pulmonar en sujetos con diabetes podría deberse al daño del tejido conectivo (colágeno y elastina) inducido por la glicosilación no enzimática<sup>(23)</sup>. La enfermedad restrictiva pulmonar también se ha descrito en pacientes jóvenes con DM1<sup>(2)</sup> y puede ser debida a los cambios en la *compliance* de la pared torácica o a cambios en la elasticidad del tejido pulmonar.

Las diferencias de los resultados obtenidos en los distintos estudios pueden ser, en parte, debidas a que los estudios se han realizado en grupos pequeños de pacientes. Además, hay diferencias en las poblaciones estudiadas en lo referente a la edad, raza, tiempo de evolución de la diabetes, grado de control metabólico y presencia o no de complicaciones, como la presencia de limitación de la movilidad articular<sup>(12)</sup>. Algunos estudios antiguos, incluso, incluyen a pacientes fumadores y/o con patología pulmonar previa<sup>(16,17,22,24)</sup>. Por otro lado, también hay variaciones en los métodos de medición de la función pulmonar y valores de referencia utilizados.

#### FUNCIÓN PULMONAR Y DM1 EN EDAD PEDIÁTRICA

Existen pocos estudios donde se valore la función pulmonar en los pacientes con diabetes en la edad pediátrica y, como en el caso de los adultos, los resultados son contradictorios. El primero fue realizado por Buckingham y cols. en 1986<sup>(22)</sup> en 375 niños con DM1; los autores detectaron una VC inferior a 2 desviaciones estándar en el 19% de los pacientes, sin detectar relaciones significativas entre el descenso de la capacidad pulmonar y la edad, raza, duración de la diabetes, dosis de insulina, número de inyecciones de insulina diarias, cambios en la piel, limitación de la movilidad articular, retinopatía, proteinuria e historia de asma; sólo detectaron relación entre el descenso de VC y el sexo femenino. El FEV<sub>1</sub> era normal en los pacientes con diabetes. En el año 1987, Primhak y cols.<sup>(25)</sup> estudiaron a 88 niños con DM1 y ya encontraron una función pulmonar anómala en aquellos pacientes con duración media de la diabetes de 4 años. Estos niños tenían un menor FVC en comparación con los controles y con los valores de referencia. No hubo evidencia de que el descenso de FVC se relacionara con la duración o grado de control metabólico de la enfermedad. En este estudio, el FEV<sub>1</sub> también fue normal. El seguimiento durante 3 años de 27 de estos niños no mostró un deterioro progresivo de los parámetros de función pulmonar. Los autores sugirieron dos posibles explicaciones: la primera, un episodio agudo aislado de daño no progresivo del pulmón que ocurriría durante los meses tempranos de la enfermedad; y otra, que la reducción de los volúmenes pulmonares en la DM1 fuera el resultado de un factor genético, posiblemente involucrando una anomalía de la es-

**TABLA 1.** Estudios de función pulmonar en DM1 en edad pediátrica.

	n	Espirometría	DLCO	Raw	Otros	Correlaciones
Buckingham <sup>(22)</sup> , 1986	375	Menor VC	–	–	–	Sexo femenino
Primhak <sup>(25)</sup> , 1987	88	Menor FVC	–	–	–	No
Villa <sup>(26)</sup> , 1988	46	Menor FVC y FEV1	–	–	Menor reactividad bronquial	Duración DM1
Heimer <sup>(27)</sup> , 1990	31	Menor VC	–	–	Menor resistencia muscular. Menor TLC*	Duración DM1*
Verroti <sup>(28)</sup> , 1993	68	Normal	–	Mayor*	–	Duración DM1*
Van Gent <sup>(29)</sup> , 2002	27	Normal	Normal	Mayor	–	No
Cazzato <sup>(30)</sup> , 2004	38	Menor FVC y FEV1	Menor	–	Mayor VR	No
Villa <sup>(31)</sup> , 2004	39	Normal	Menor	–	–	HbA1c

VC: capacidad vital; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo; TLC: capacidad pulmonar total; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; Raw: resistencias pulmonares; VR: volumen residual; HbA1c: hemoglobina glicosilada; \*: correlación.

estructura del colágeno, ligada con una predisposición genética de la diabetes. Plantean que el diagnóstico temprano de la diabetes podría permitir que el sistema respiratorio adoptase mecanismos adaptativos que mantuvieran estable la función pulmonar durante años. Villa y cols.<sup>(26)</sup> detectan un descenso, tanto de FVC como de FEV<sub>1</sub>, en niños con DM1. En 1990 Heimer y cols.<sup>(27)</sup>, basándose en el estudio de función pulmonar en 31 pacientes con DM1, encuentran una relación de la alteración de la TLC, VC y ventilación voluntaria máxima en los pacientes con diabetes con la duración de la enfermedad. Además, estudiaron la fuerza y resistencia de la musculatura respiratoria sin notar diferencias entre el grupo con diabetes *vs* el grupo control en la fuerza, pero sí una menor resistencia muscular en los pacientes con diabetes. Posteriormente, Verroti y cols.<sup>(28)</sup>, en 1993, en el estudio realizado en 68 niños con DM1 y microalbuminuria persistente, sin otros signos de microangiopatía, encontraron que todos los valores espirométricos fueron normales, por lo que concluyeron que la microalbuminuria no era un marcador de riesgo para la alteración de la función pulmonar. Tampoco encontraron diferencias en relación con el tiempo de evolución de la diabetes ni de los niveles de HbA1c<sup>(6,25)</sup>. Objetivaron un aumento de las Raw en relación con el tiempo de evolución de la diabetes, sin relación con los niveles de microalbuminuria. Van Gent y cols.<sup>(29)</sup>, en 2002, corroboraron el aumento de Raw, descrito por Verroti<sup>(28)</sup>, con volúmenes pulmonares normales en 27 niños con DM1. No detectaron relación entre alteraciones en la función pulmonar y edad, duración de la enfermedad o niveles HbA1c. Este grupo fue el primero en estudiar la difusión de CO en los niños con DM1, sin encontrar alteraciones. Los últimos estudios reportados de función pulmonar en niños con DM1 han sido los de Cazzato<sup>(30)</sup> y Villa<sup>(31)</sup> en 2004. Cazzato y cols.<sup>(30)</sup> encontraron disminución

de FVC y FEV1, al igual que Villa<sup>(26)</sup>, y un mayor volumen residual (VR) en un grupo de 31 niños con DM1 (34% estudiados en el momento del diagnóstico). Cazzato, que tuvo en cuenta el estadio puberal al analizar los resultados de las pruebas de función pulmonar, encontró como hallazgo más relevante el descenso de DLCO en los pacientes con diabetes. No encontró diferencias en diabéticos en cuanto a factores o complicaciones diabéticas. Finalmente, Villa y cols.<sup>(31)</sup> objetivaron una disminución de DLCO en los pacientes con mal control metabólico, sin objetivar variaciones en volúmenes y flujos pulmonares en 39 niños con DM1.

En resumen, los resultados de los estudios en la edad pediátrica son discordantes, encontrándose desde valores disminuidos de FVC y FEV1<sup>(26,30)</sup>, disminución exclusiva de FVC<sup>(22,25)</sup>, a valores normales de ambos<sup>(28,29,31)</sup> pero con aumento en Raw<sup>(28,29)</sup>. Los estudios sobre capacidad de difusión de CO (DLCO) han mostrado también resultados discordantes<sup>(29-31)</sup>. La razón de esta diversidad de resultados no está clara. Los estudios de función pulmonar en DM1 en edad pediátrica muestran que, incluso con una relativa corta historia de evolución de la DM (en algún estudio ya en el momento del debut<sup>(30)</sup>), puede existir una alteración de la función pulmonar sin repercusión clínica (Tabla 1).

#### MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LA DISFUNCIÓN PULMONAR

La DM es una enfermedad metabólica en la que se afecta el tejido conectivo de varios órganos<sup>(32,33)</sup>. Hay evidencias bioquímicas, morfológicas y funcionales de la existencia de anomalías del colágeno y la elastina en pacientes con DM1<sup>(34-39)</sup>. Los estudios histopatológicos, tanto en el pulmón experimental como de humanos, sugieren que el sistema respiratorio está afectado en los pacientes con DM1 como parte de la historia natural de la enfermedad<sup>(40-44)</sup>. Se ha

evidenciado engrosamiento de la membrana basal del capilar del glomérulo renal, los capilares del músculo esquelético y también la lámina basal alveolar debido a una acumulación de colágeno<sup>(40,45,46)</sup>. Como mecanismo determinante, se ha propuesto la anomalía en la síntesis y recambio del tejido conectivo pulmonar, secundaria a cambios de composición del colágeno por la glicosilación no enzimática de las proteínas inducida por la hiperglucemia crónica.

La glicosilación no enzimática interferiría con el colágeno, la elastina y entre las uniones de ambas en el pulmón, promoviendo el desarrollo de la alteración de la elasticidad del tejido pulmonar. En este sentido, fue Schuyler<sup>(2)</sup> el que primero postuló que la anomalía en el comportamiento elástico pulmonar eran una manifestación de los defectos del colágeno y la elastina. Asimismo, la glicosilación no enzimática de las proteínas y péptidos inducida por la hiperglucemia crónica se ha propuesto como uno de los mecanismos determinantes en la microangiopatía diabética<sup>(42)</sup>. Los cambios de la composición del colágeno, secundarios a la glicosilación no enzimática, provocan anomalías en la síntesis y recambio del tejido conectivo pulmonar e inducen el engrosamiento de la membrana basal de los capilares. Estudios *post mortem* demostraron evidencias de microangiopatía pulmonar, incluido el engrosamiento de las paredes de los capilares alveolares y arteriolas pulmonares, en personas con diabetes<sup>(47)</sup>. También, en estos enfermos, se ha encontrado engrosamiento del epitelio alveolar, de la lámina basal capilar pulmonar y enfisema centrolobulillar<sup>(43)</sup>.

En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, se han descrito alteraciones de los neumocitos<sup>(48)</sup> y del epitelio bronquial<sup>(49)</sup>. Otros autores, en estudios también en ratas, encuentran, además, un engrosamiento del intersticio alveolar y de las proteínas del tejido conectivo<sup>(50)</sup>.

La DLCO se afecta por la alteración de la integridad del endotelio capilar pulmonar. La alteración de DLCO, encontrada por primera vez por Sandler<sup>(4)</sup>, centra la atención en los cambios de la microvascularización pulmonar. Se asume que la disminución de la DLCO se debe a dos factores: al descenso del flujo sanguíneo pulmonar<sup>(11,51)</sup> y a una patología intersticial debida al engrosamiento de la membrana basal de los alvéolos, alveolo-capilar y de las paredes de los capilares<sup>(42-44,51)</sup> debido a la glicosilación no enzimática.

La causa del aumento de la resistencia aérea pulmonar (Raw) en DM1, detectada en algunos estudios, no está clara. En adultos con DM1 se ha descrito el aumento de la glicosilación de las proteínas tisulares que podría llevar a un aumento de las uniones del colágeno y la elastina<sup>(23)</sup> y a un engrosamiento de la membrana basal<sup>(52)</sup>. Ello puede explicar el comportamiento más rígido de la vía aérea y el aumento de las resistencias. No se conoce si este fenómeno juega un papel en la alteración evidenciada en niños con DM1.

Otro dato a tener en cuenta en los pacientes con diabetes es la presencia de una inflamación sistémica. La infla-

mación sistémica está asociada con una disfunción del endotelio en estos pacientes<sup>(53)</sup> que puede contribuir, de manera independiente, a la obstrucción de la vía aérea de manera similar a la inflamación aérea periférica que producen otras patologías, como el asma. En la actualidad, la medición directa de marcadores de inflamación en los fluidos del epitelio pulmonar es posible gracias al análisis del aire exhalado, pero no hay datos publicados en pacientes con DM1 que analicen este aspecto.

El engrosamiento de la lámina basal alveolar parece no correlacionarse con la duración de la DM<sup>(42,44)</sup>. La causa por la cual la duración de la enfermedad no influye en el engrosamiento de la lámina basal pulmonar no está aclarada. Se piensa que es una alteración que aparece de repente y que no cambia con la evolución de la enfermedad. Se ha sugerido que la glicosilación del colágeno es un proceso precoz y muy activo en el pulmón de los pacientes con diabetes antes del diagnóstico y tratamiento, y que cuando la enfermedad se detecta y controla, el recambio del colágeno entra en un nuevo equilibrio y, consecuentemente, la función pulmonar se estabiliza<sup>(30)</sup>.

## RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN PULMONAR Y FACTORES Y COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

En este punto, igualmente, los resultados de los distintos estudios son dispares.

Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, Sandler<sup>(4)</sup> detectó que las anomalías de la elasticidad pulmonar, capacidad de difusión y reducción del flujo capilar en los pacientes con diabetes eran dependientes de la duración de la enfermedad. Asanuma<sup>(5)</sup> también encontró que la transferencia gaseosa se afecta por la duración de la diabetes. Heimer<sup>(27)</sup>, en su estudio realizado en población pediátrica, evidencia una disminución de los volúmenes pulmonares en relación con la mayor evolución de la diabetes. Verroti<sup>(28)</sup> detectó una relación directa entre Raw y duración de la enfermedad, aunque sin significación estadística.

También se ha relacionado el grado de control metabólico de la diabetes con las alteraciones de la función pulmonar. Schnack<sup>(10)</sup> documenta una relación clara entre espirometría y los niveles de HbA1c. Villa<sup>(31)</sup> observó en niños con diabetes una relación inversa entre HbA1c y DLCO, en consonancia con resultados previos encontrados en adultos<sup>(54)</sup>. Sin embargo, otros estudios fallaron en demostrar diferencias en los parámetros espirométricos en la relación entre el control o la duración de la diabetes<sup>(9,19,55)</sup>.

En los pacientes con DM1, el descenso de la capacidad de transferencia de CO se ha documentado en asociación con otras microangiopatías diabéticas<sup>(5,7,10,14,16)</sup>. Así, Asanuma<sup>(5)</sup> detectó que la alteración de la capacidad de difusión dominaba en los pacientes con retinopatía; Weir<sup>(16)</sup> mostró una asociación entre los cambios en la membrana alveolo-



capilar y la microangiopatía ocular (retinopatía y maculopatía). Schnack<sup>(10)</sup> refiere que la disfunción pulmonar es mayor en pacientes con microalbuminuria. Innocenti<sup>(7)</sup>, en su estudio refiere que, mientras que en el grupo de pacientes con retinopatía o neuropatía autonómica diabética no encuentra modificación de los resultados de los tests, en aquellos con excreción de albúmina en orina aumentada la DLCO estaba significativamente alterada, concluyendo que el descenso de DLCO puede ser considerado selectivamente asociado a complicación diabética renal.

Barta<sup>(20)</sup> fue el primero que describió a un paciente con DM1, un niño, con contracturas articulares y reducción de capacidad vital pulmonar. Posteriormente, otros autores<sup>(12,21,22)</sup> han sugerido que la limitación de la movilidad articular puede tener una influencia importante en la función pulmonar.

Estudios epidemiológicos recientes<sup>(56,57)</sup> han detectado asociaciones entre espirometría simple y complicaciones o duración de la diabetes. Así, Klein y cols.<sup>(56,57)</sup> midieron el pico-flujo espiratorio (PEF) sin encontrar asociación con la progresión de retinopatía, la incidencia de retinopatía proliferativa, edema macular, úlceras, amputación de extremidades inferiores o enfermedad cardiovascular en un análisis univariante. Sin embargo, el modelo multivariante, que permitió el ajuste por sexo, edad e IMC, mostró una asociación del PEF con la historia de enfermedad cardiovascular, HbA1c, enfermedad renal, úlceras/amputación de MMII y la supervivencia a 6 años.

## IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

Aunque hay estudios que confirman el deterioro de la función pulmonar y sugieren posibles mecanismos fisiopatológicos, pocos evalúan las potenciales implicaciones clínicas de esta disfunción. En este sentido, Sandler<sup>(23)</sup> concluyó que el pulmón se debería considerar un órgano diana de la diabetes, pero señaló que las anomalías documentadas eran de grado moderado, y que las implicaciones clínicas de estos hallazgos no estaban claramente definidas en términos de enfermedad respiratoria.

Más recientemente, Goldman y cols.<sup>(58)</sup> hacen énfasis en las posibles limitaciones funcionales de la vida diaria atribuibles a la enfermedad pulmonar de los pacientes con diabetes. La experiencia clínica sugiere que los defectos pulmonares en pacientes con DM1 son insuficientes para causar una complicación pulmonar significativa. Sin embargo, es posible que esta disfunción pueda predisponer a las infecciones respiratorias recurrentes, que con frecuencia padecen estos pacientes.

Hasta ahora, la terapia intensiva de la DM1 requerida para el control adecuado de la enfermedad precisa la administración de múltiples dosis de insulina o un sistema de infusión continua de la misma vía subcutánea. Se están buscando vías alternativas para la administración de la insuli-

na que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una de estas vías es la inhalatoria, que se lleva probando desde hace años<sup>(59)</sup>. Para obtener el efecto deseado de la insulina por esta vía, se precisa una adecuada función pulmonar<sup>(60)</sup>. Todo ello enfatiza la necesidad de la valoración de la función pulmonar en los pacientes con diabetes desde el inicio de la enfermedad, pues la disfunción pulmonar podría interferir en el depósito y absorción de la insulina inhalada.

## CONCLUSIONES

Muchos de los resultados de los distintos estudios son discordantes, pero sugieren que el pulmón es un órgano diana de la DM1. El abundante tejido conectivo y la circulación microvascular difusa del pulmón apoyan la idea del pulmón como posible diana de la enfermedad diabética. Todavía no se ha demostrado el impacto clínico de las alteraciones de la función pulmonar en la diabetes, y éste sólo será definido con la monitorización a largo plazo de los cambios de la función pulmonar en asociación con la presencia o ausencia de enfermedad pulmonar. Cuestiones relacionadas con la liberación de insulina inhalada añaden motivación para conocer con mayor profundidad la función pulmonar en los pacientes con diabetes. Son necesarios estudios de seguimiento de grupos amplios de pacientes con diabetes para explicar la relación entre las anomalías de la función pulmonar y la duración de la enfermedad, grado de control metabólico y complicaciones de la misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care.* 2000; 23: 1516-26.
2. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 113: 37-41.
3. Schernthaner G, Haber P, Kummer R, Ludwig H. Lung elasticity in juvenile onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 116: 544-6.
4. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 223-9.
5. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1985; 1: 95-101.
6. Bell D, Collier A, Matthews DM, Cooksey EJ, McHardy GJ, Clarke BF. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes.* 1988; 37: 829-31.
7. Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, Tuci S, Pettina G, Vannucci F, De Giorgio LA, Seghiere G. Indications of reduced pulmonary function in Type 1 (insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1994; 25: 161-8.
8. Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med.* 1990; 84: 235-9.



9. Fuso L, Basso S, de Rosa M, Pistelli R, Cotroneo P, Manto A, Ghirlanda G. Postural variation of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Chest*. 1996; 110: 1009-13.
10. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assié A, Haber P, Scherthaner G. Pulmonary dysfunction in Type 1 Diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron*. 1996; 74: 395-400.
11. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. *Chest*. 1986; 90: 670-5.
12. Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, Rosebloom AL, Chesrown SE, Loughlin GM. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 930-2.
13. Oulhen PH, Barthelemy L, Bellet-Barthas M, Darragon T. Respiratory function study on insulin-dependent diabetics. *Rev Fr Mal Respir*. 1982; 10: 213-4.
14. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K. Pulmonary complications of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1992; 35: 1173-6.
15. Maccioni FJ, Colebatch HJ. Lung volume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 1253-6.
16. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Sherwood Burge P. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax*. 1988; 43: 725-6.
17. Britton J. Is the carbon monoxide transfer factor diminished on the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur Respir J* 1988; 1: 403-6.
18. Fuso L, Basso S, de Rosa M, Pistelli R, Cotroneo P, Manto A, Ghirlanda G. Postural variation of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Chest*. 1996; 110: 1009-13.
19. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with Diabetes Mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2001; 322: 127-32.
20. Barta L. Flexion contractures in a diabetic child. *Eur J Pediatr*. 1980; 135: 101-2.
21. Madacsy L. Joint and pulmonary changes in diabetes. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 244-5.
22. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C, Kershner AK, Uitto J. Skin, joint and pulmonary changes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 420-3.
23. Sandler M. Is the lung a "target organ" in Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1385-18.
24. Lujbic S, Metelko Z, Car N, Roglic G, Drazic Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998; 114: 1033-1035.
25. Primhack RA, Whincup G. Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1987; 36: 324-6.
26. Villa MP, Cacciari E, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zappulla F. Bronchial Reactivity in diabetic patients. Relationship to duration of diabetes and degree of glycemic control. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 726-9.
27. Heimer D, Brami J, Lieberman D, Bark H. Respiratory muscle performance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Med*. 1990; 7: 434-7.
28. Verrotti A, Verini M, Chiarelli F, Verdesca V, Misticoni G, Morgese G. Pulmonary function in diabetic children with and without persistent microalbuminuria. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1993; 21: 171-6.
29. Van Gent R, Brackel HJL, de Vroede M, Van der Ent CK. Lung function abnormalities in children with type 1 diabetes. *Respiratory Medicine*. 2002; 96: 976-8.
30. Cazzato S, Bernardi F. Lung function in children with diabetes mellitus. *Pediatric Pulmonology*. 2004; 37: 17-23.
31. Villa M, Montesano M. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1931-5.
32. Perejda AJ, Uitto J. Nonenzymatic glycosylation of collagen and the other proteins. Relationship to development of diabetic complications. *Coll Relat Res*. 1982; 2: 82-8.
33. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem*. 1981; 50: 385-432.
34. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984; 101: 527-37.
35. Eaton RP. The collagen hydration hypothesis: a new paradigm for the secondary complications of diabetes mellitus. *J Chron*. 1986; 39: 763-6.
36. Kennedy L, Baynes JW. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of the diabetes, an overview. *Diabetologia*. 1984; 26: 93-8.
37. Sternberg M, Cohen-Fortere L, Peyroux J. Connective tissue in diabetes mellitus, biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabete Metab*. 1985; 11: 27-50.
38. Collier A, Patrick AW, Bell D. Relationship of skin thickness to duration of diabetes, glycemic control and diabetic complications in male IDDM patients. *Diabetes Care*. 1989; 12: 309-12.
39. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1975; 24: 902-4.
40. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbleck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128: 125-31.
41. Popov D, Hasu M, Costache G, Stern D, Simionescu M. Capillary and aortic endothelia interact in situ with nonenzymatically glycosylated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. *Acta Diabetol Lat*. 1997; 34: 285-93.
42. Vracho R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with ageing in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120: 973-83.
43. Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB. Changes in de lung in diabetes mellitus. *Arkh Patol*. 1982; 44: 35-40.
44. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of pulmonary basal lamina. *Respiration*. 1999; 66: 14-9.

45. Vracko R, Pecoraro RE, Carter WB. Overview article. Basal lamina of epidermis, muscle fibres, muscle capillaries and renal tubules: Changes with aging and in diabetes mellitus. *Ultrastruct Pathol.* 1980; 1: 559-74.
46. Anonymous. Browning and diabetic complications. *Lancet.* 1986; 1: 1192-3.
47. Matsubara T, Hara F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in Diabetes Mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1991; 58: 528-36.
48. Plopper CG, Morishige WK. Alterations in granular (type ii) pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Lab Invest.* 1978; 38: 143-8.
49. Plopper CG, Morishige WK. Alterations in the ultrastructure of non-ciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells by streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 120: 1137-43.
50. Ofulue AF, Kida K, Thurbleck WM. Experimental diabetes and the lung: I. Changes in growth, morphometry and biochemistry. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 162-6.
51. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CCW. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1997; 103: 504-13.
52. Watanabe K, Senju S, Toyoshima H, Yoshida M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Resp Med.* 1997; 91: 406-10.
53. Ford E. Body mass index, diabetes and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1971-7.
54. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM, Schnurr-Breen L, Raskin P. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 1991; 91: 371-6.
55. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with Diabetes Mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2001; 322: 127-32.
56. Klein BE, Moss S, Klein R, Cruickshanks K. Is peak expiratory flow rate a predictor of complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001; 15: 301-6.
57. Klein BE, Moss S, Klein R, Cruickshanks K. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care.* 2001; 24: 1967-71.
58. Goldman MD. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1915-8.
59. Skyler JS, Cefalu W, Kourides I, Landschulz W, Balagtas C, Chen S for the Inhaled Insulin Phase II Study Group. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet.* 2001; 357: 331-5.
60. Correspondence to the Lancet. Inhaled insulin in type 1 diabetes. *Lancet.* 2001; 357: 1979-80.

# Pubertad e hiperandrogenismo en niñas y adolescentes con diabetes tipo 1

M.B. Roldán Martín<sup>1,2</sup>, H.F. Escobar-Morreale<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas CIBERDEM. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

## RESUMEN

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 han permitido que el desarrollo puberal y la talla final de las niñas y adolescentes con diabetes sean normales aun cuando puedan presentar un discreto retraso en el inicio y la progresión de la telarquia y en la edad de la menarquia. El hirsutismo y las irregularidades menstruales, síntomas asociados al hiperandrogenismo, son identificados con frecuencia y la prevalencia de hiperandrogenismo y de síndrome de ovario poliquístico son mayores en las adolescentes y mujeres con diabetes tipo 1 que en las poblaciones control. Se ha sugerido que el uso de insulina exógena a dosis suprafisiológicas en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pueda contribuir al desarrollo del hiperandrogenismo, especialmente por la administración de la insulina por una vía no fisiológica, como es la subcutánea. Por ello resulta obligatoria la identificación de los síntomas y signos relacionados con el hiperandrogenismo en el grupo de mujeres con diabetes tipo 1 controladas en nuestras consultas y la introducción de hábitos de vida saludables y la prevención del sobrepeso con objeto de evitar la insulinoresistencia y la utilización de dosis excesivas de insulina en las adolescentes y mujeres jóvenes.

*Palabras clave:* Diabetes mellitus tipo 1; Pubertad; Hiperandrogenismo; Hirsutismo; Oligomenorrea; Síndrome de ovario poliquístico.

## ABSTRACT

Type 1 diabetic girls and adolescents present with a normal final height and pubertal development due to major ad-

vances in the treatment of their disease. However, a mild delay in the age of thelarche and menarche is still observed in some girls with type 1 diabetes. Hirsutism and menstrual disturbances, which are symptoms related to hyperandrogenism, are frequent and prevalences of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome are higher in adolescents and young type 1 diabetic women compared with control populations. It has been suggested that the use of supraphysiological doses of exogenous insulin to treat type 1 diabetes might contribute to the development of hyperandrogenism in these patients, especially since insulin is delivered through a non-physiological route such as subcutaneous injection. Therefore, early identification of the symptoms and signs associated with hyperandrogenism is mandatory in the follow-up of type 1 diabetic patients. Healthy life-style recommendations and prevention of weight gain are needed in order to prevent insulin resistance and the use of excessive doses of insulin in the treatment of adolescents and young women.

*Key words:* Type 1 diabetes mellitus; Puberty; Hyperandrogenism; Hirsutism; Oligomenorrhea; Polycystic ovary syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Las mejoras en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) en niños y adolescentes hacen que su talla final y su desarrollo puberal sean normales, en la mayoría de los casos. Sin embargo, la utilización de múltiples dosis y, probablemente, de dosis mayores de insulina en el tratamiento intensificado de las pacientes en estadio puberal puede dar lugar a efectos no deseados, como el hiperandrogenismo en las adolescentes y mujeres jóvenes. Se conoce la asociación entre diabetes tipo 2 e hiperandrogenismo secundaria a insulinoresistencia y al estímulo de la insulina sobre la secreción de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. En este

*Correspondencia:* Dra. M. Belén Roldán Martín. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28047 Madrid. E-mail: brmped@hotmail.com

REV ESP PEDIATR 2010; 66(5): 271-281

artículo describiremos la asociación también existente entre DM1 e hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico en adolescentes y mujeres jóvenes en tratamiento con insulina exógena.

## DESARROLLO PUBERAL Y FUNCIÓN OVÁRICA EN NIÑAS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

Los avances en el tratamiento de la DM1 en niñas y adolescentes han hecho que ya no se produzcan formas graves de retrasos del crecimiento y desarrollo en este grupo de edad, aunque se continúan describiendo algunas diferencias en el inicio y la progresión de la pubertad de las niñas con respecto a la población sin diabetes<sup>(1)</sup>.

Los diferentes estudios realizados sobre el crecimiento longitudinal de las niñas con DM1 durante la pubertad muestran resultados contradictorios, habiendo sido comunicadas tallas finales normales o bajas en relación con un menor estirón puberal<sup>(2-5)</sup>. Se sugiere que la edad al diagnóstico, la duración de la diabetes o el grado de control metabólico puedan ser factores implicados en una posible alteración del crecimiento.

### Inicio y progresión de la pubertad

Los primeros estudios realizados sobre el desarrollo puberal de las niñas con DM1 en las décadas de 1980 y 1990 no observaron diferencias en la edad de presentación de la telarquia en comparación con niñas sanas<sup>(2,4,6)</sup>. Recientemente, Rohrer y cols.<sup>(7)</sup> han publicado un estudio longitudinal realizado en 2.578 niñas con DM1 procedentes de 200 centros en Alemania, observando que las niñas con diabetes inician la telarquia 6 meses después que las niñas del grupo control, aun cuando la edad en ambos casos se sitúa dentro del rango normal ( $11,4 \pm 1,2$  vs  $10,9 \pm 1,3$ ,  $p < 0,001$ ). Los autores realizaron un análisis de regresión logística y obtuvieron que el mayor índice de masa corporal (IMC) y los niveles más bajos de HbA1c, pero no el número diario de dosis de insulina, se asocian con el inicio más temprano de la pubertad.

Codner y cols.<sup>(8)</sup> han comunicado que la edad de inicio de la telarquia fue similar en un grupo de 100 niñas con DM1 y en un grupo control de 576 niñas en Chile, estando adelantado en un año y medio con respecto a una cohorte histórica. Esto sugiere que ambos grupos siguen la tendencia secular al inicio más precoz de la pubertad descrita en la mayoría de los países.

Aun cuando los datos disponibles en la literatura son escasos, los estudios de Rohrer y cols.<sup>(7)</sup> y de Codner y cols.<sup>(8)</sup> sugieren un discreto retraso en la adquisición de los estadios 3 y 4 de Tanner en las niñas con DM1 en comparación con la población control. En el estudio chileno<sup>(8)</sup>, esto se asoció con un aumento del IMC así como al hecho de que el índice cintura-cadera no disminuyó e incluso empeoró en los 2 años siguientes a la menarquia.

### Edad de menarquia

La edad de la menarquia está retrasada en las niñas con DM1 entre 2 a 3 meses hasta 6 a 9 meses<sup>(7-13)</sup>, y esto ocurre a pesar del tratamiento intensificado<sup>(10,11)</sup>. Los factores implicados en el retraso de la edad de la menarquia son el mal control metabólico, el bajo IMC, el inicio prepuberal de la diabetes y un mayor tiempo de evolución de la DM1.

### Ciclos menstruales

El retraso en la edad de la menarquia se asocia con el desarrollo posterior de irregularidades menstruales en las pacientes con diabetes y las irregularidades menstruales se asocian con ciclos anovulatorios<sup>(9,13-15)</sup>. Aproximadamente un 54% de las adolescentes con DM1 presentan irregularidades menstruales, probablemente en relación con un mal control metabólico y obesidad, y hasta el 25% de las mujeres adultas con DM1 desarrollan oligomenorrea, habiéndose descrito en ellas un riesgo aumentado de desarrollar patología coronaria<sup>(15,16)</sup>.

### Función hipotálamo-hipofisaria y ovárica en mujeres con diabetes tipo 1

Hace unas décadas, antes de que el tratamiento con insulina mejorara la evolución de la enfermedad, las mujeres con DM1 presentaban hipogonadismo, oligoanovulación e infertilidad en relación con un mal control metabólico<sup>(17)</sup>. El tratamiento con insulina permitió mejorar la fertilidad de las pacientes pero, pese al tratamiento con insulina, éstas aún presentan trastornos menstruales con mayor frecuencia (independientemente de su grado de control metabólico) y niveles aumentados de andrógenos ováricos en probable relación con la terapia utilizada<sup>(18,19)</sup>.

Las mujeres con DM1 y amenorrea presentan niveles basales y estimulados de gonadotrofinas disminuidos, de forma similar a lo observado en la amenorrea de origen hipotalámico<sup>(18)</sup>. Esto se ha relacionado con un mal control metabólico de la enfermedad y con un aumento de los niveles de catecolaminas y dopamina que inhiben la secreción de la hormona luteinizante (LH)<sup>(20,21)</sup>. Otro grupo de mujeres con DM1 pueden presentar un hiperandrogenismo secundario a la acción de la insulina exógena sobre el ovario<sup>(22-25)</sup>.

## HIPERANDROGENISMO Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El hiperandrogenismo es una situación de producción y/o acción androgénica excesiva cuyo origen suele ser multifactorial y cuyas manifestaciones clínicas varían dependiendo de la causa, así como de la edad y el sexo de las pacientes, de su asociación con otros trastornos hormonales y de factores individuales de susceptibilidad. Debería sospecharse su presencia en niñas o en mujeres adolescentes y adultas con hirsutismo, irregularidades menstruales, acné severo, o alopecia androgénica.

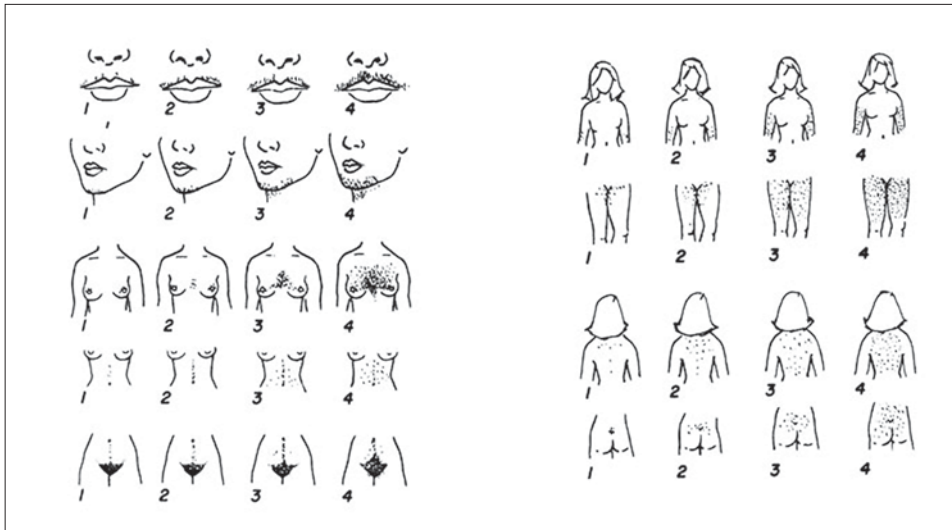


FIGURA 1. Escala modificada de Ferriman-Gallwey para la valoración del hirsutismo. Se valoran nueve zonas corporales con 1 a 4 puntos. Los valores superiores a 8 son diagnósticos de hirsutismo<sup>(26)</sup>.

El *hirsutismo* se define como un exceso de crecimiento del pelo de carácter terminal en la mujer con una distribución en zonas típicamente masculinas (supralabial, mentón, línea media torácica, periareolar, línea alba, espalda, glúteos y cara interna y anterior de muslos). Es el resultado de un aumento de la producción de andrógenos o de un aumento de la sensibilidad de la unidad pilosebácea a andrógenos, o de ambos trastornos. El grado de hirsutismo suele ser menor en adolescentes por el menor tiempo de exposición a los andrógenos en comparación con las pacientes adultas. El grado se puede valorar con escalas, de las cuales la más utilizada es la escala modificada de Ferriman y Gallwey (puntuación patológica  $\geq 8$ )<sup>(26)</sup> (Fig. 1). El *hirsutismo idiopático* es aquel que aparece en mujeres con niveles normales de andrógenos, ciclos regulares ovulatorios y morfología ovárica normal y que podría ser secundario a un aumento de la actividad  $5\alpha$ -reductasa en la piel.

Las *irregularidades menstruales* incluyen la oligomenorrea, amenorrea y la hemorragia disfuncional uterina. La presencia de ciclos regulares no significa necesariamente que sean ovulatorios.

La *hiperandrogenemia* se define como un aumento de las concentraciones de testosterona o testosterona libre,  $\Delta 4$ -androstenediona, o DHEAS para la edad cronológica o el estadio de desarrollo puberal.

Durante la adolescencia, la causa más frecuente de hiperandrogenismo en las niñas es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Para algunos autores, el SOP reproduce la oligoanovulación fisiológica de la adolescencia, con el aumento de LH y de andrógenos, las irregularidades menstruales, una morfología ovárica similar y la insulinoresistencia característica de la pubertad<sup>(27)</sup>.

El SOP es un trastorno endocrinológico de características heterogéneas caracterizado fundamentalmente por el exceso de andrógenos y cuyas manifestaciones clínicas se

modifican a lo largo de la vida de las mujeres. Los signos y síntomas del SOP se desarrollan durante o poco tiempo después de la pubertad y algunos autores describen que la primera manifestación del síndrome en las niñas es una pubarquia prematura secundaria a adrenarquia prematura<sup>(28)</sup>. Algunas manifestaciones del síndrome metabólico, especialmente la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia, están ya presentes en las adolescentes con SOP (delgadas y obesas) que presentan hiperandrogenismo e irregularidades menstruales<sup>(29)</sup>. El SOP es la causa más frecuente de infertilidad y podría no sólo ser un trastorno endocrinológico en mujeres en edad reproductiva, sino que también podría tener implicaciones en épocas posteriores de la vida, asociado a obesidad (especialmente el fenotipo abdominal), diabetes tipo 2 y a un mayor riesgo de desarrollar otros componentes del síndrome metabólico, como aumento del grosor de la íntima-media de la arteria carótida, dislipemia y presencia de marcadores inflamatorios<sup>(30)</sup>. Las mujeres no tratadas tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia y carcinoma endometrial como consecuencia de la exposición a niveles elevados de estrógenos circulantes y la anovulación crónica que impide el sangrado endometrial periódico.

En la actualidad no existe unanimidad sobre cuáles son los criterios necesarios para el diagnóstico del SOP<sup>(31-34)</sup>. Los criterios establecidos por el *National Institute for Child Health and Human Development* (NICHD) en 1990 continúan vigentes e incluyen el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico asociado a la disfunción ovárica y la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo<sup>(31)</sup>. El grupo de consenso internacional de la ESHRE/ASRM (*European Society of Human Reproduction and Embriology* y la *American Society for Reproductive Medicine*), reunido en Rotterdam en 2003, propuso que el SOP sea diagnosticado cuando se presenten al menos dos de los tres criterios siguientes: 1) oli-



**TABLA 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico.

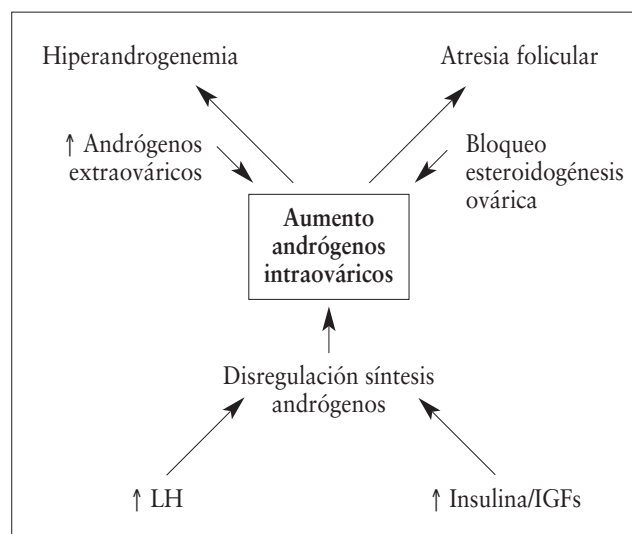
Criterios NICHD <sup>(31)</sup>	Criterios de Rotterdam <sup>(32)</sup>	Criterios AE-PCO <sup>(33,34)</sup>
1) Oligoovulación	1) Oligo y/o anovulación	1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
2) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 3) Ovarios poliquísticos	2) Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/u ovarios poliquísticos)

Los criterios 1 y 2 son necesarios para el diagnóstico del SOP según criterios NICHD. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de dos de los tres criterios. Para definir el SOP según criterios AE-PCOS es siempre necesaria la presencia de hiperandrogenismo además de la disfunción ovárica.

go y/o anovulación (habitualmente manifestadas como oligomenorrea o amenorrea), 2) signos clínicos y/o bioquímicos del hiperandrogenismo y 3) ovarios poliquísticos definidos por criterios ecográficos, con exclusión de otras causas<sup>(32)</sup>. Recientemente, el panel de expertos de la AE-PCOS (*Androgen Excess and PCOS Society*) ha establecido que, dados los datos disponibles en la literatura, el SOP debe definirse por la presencia del hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), la disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o ovarios poliquísticos ecográficos) y la exclusión de otras causas<sup>(33,34)</sup>. Sean cuales sean los criterios utilizados, siempre es necesaria la exclusión de otras etiologías tales como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipotiroidismo y acromegalia (Tabla 1). Los criterios ecográficos para el diagnóstico de los ovarios poliquísticos son la presencia de  $\geq 12$  folículos en cada ovario de 2-9 mm, y/o un aumento del volumen ovárico ( $> 10$  ml)<sup>(35)</sup>. Otras descripciones ecográficas no sirven para el diagnóstico.

No existen criterios formalmente establecidos para el diagnóstico del SOP en las adolescentes y tampoco hay criterios ecográficos específicos definidos para este grupo de edad. En las adolescentes es difícil diferenciar la anovulación fisiológica del SOP ya que aproximadamente el 50% de los ciclos menstruales serán anovulatorios durante los dos primeros años después de la menarquia y porque el hallazgo de múltiples folículos ováricos es normal durante la adolescencia<sup>(36)</sup>, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial entre un ovario multiquistico (variante normal en la adolescente) y un ovario poliquístico. Además, la ecografía transabdominal preferentemente utilizada en este grupo de edad puede no objetivar los ovarios poliquísticos, sobre todo en pacientes obesas.

El diagnóstico del SOP en las adolescentes debe basarse, sobre todo, en datos clínicos y bioquímicos del hiperandrogenismo. De ahí la importancia de sospechar e identificar los distintos signos y síntomas del SOP en edades precoces con objeto de planificar estrategias terapéuticas individualizadas y prevenir las enfermedades metabólicas asociadas a largo plazo.



**FIGURA 2.** Patogénesis del síndrome de ovario poliquístico.

### FUNCIÓN OVÁRICA Y EJE INSULINA-FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA

Aunque se desconocen cuáles son los mecanismos patogénicos subyacentes al SOP, se piensa que la anomalía central en este síndrome es el exceso de producción de andrógenos por el ovario<sup>(37)</sup> (Fig. 2). Durante un tiempo se creyó que la insulinoresistencia era el defecto patogénico central y la causa de la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo. Hoy se piensa que, además, existe un círculo vicioso entre SOP e insulinoresistencia y adiposidad abdominal<sup>(30,38)</sup>. La exposición a un exceso androgénico durante la vida fetal, la infancia y la adolescencia, podría favorecer el depósito de la grasa a nivel abdominal y la grasa visceral facilitaría el aumento de andrógenos de origen ovárico/suprarrenal a través del efecto directo producido por mediadores apocrinos, paracrinos y endocrinos, predisponiendo al desarrollo de insulinoresistencia e hiperinsulinemia en etapas posteriores de la vida<sup>(39)</sup>.

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina son importantes en la regulación de la esteroidogé-

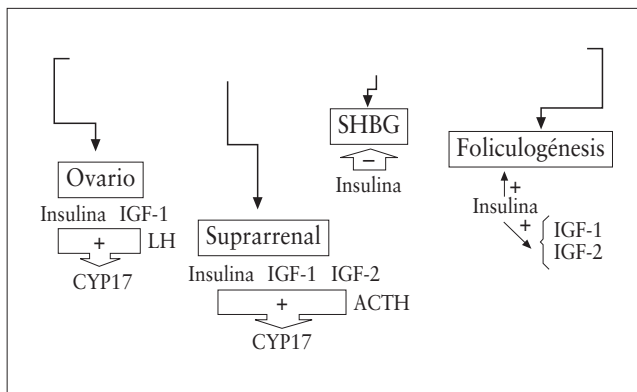


FIGURA 3. Síndrome de ovario poliquístico. Hiperinsulinemia y factores de crecimiento similares a la insulina.

nesis ovárica y suprarrenal y podrían favorecer la síntesis de andrógenos<sup>40</sup> y el exceso de andrógenos intraovárico daría lugar a la detención del crecimiento de los folículos que llevaría a la atresia folicular y a oligo/anovulación<sup>(41)</sup> (Fig. 3).

### Insulina y andrógenos ováricos

La hipófisis posee receptores para la insulina y la insulina favorece la liberación de gonadotrofinas *in vitro*<sup>(42)</sup>. Los ovarios humanos poseen receptores para la insulina en todos sus compartimentos, incluyendo las células de la teca, de la granulosa y del estroma<sup>(43)</sup>. *In vitro*, insulina e IGF-1 aumentan la biosíntesis de andrógenos a nivel de las células de la teca ovárica obtenidas de mujeres con SOP, amplificando la actividad de algunas enzimas de la esteroidogénesis (CYP17, p450sc, 3βHSD) mediada por LH y disminuyendo la desensibilización a LH inducida por los niveles de LH. Así, la insulina se comporta como una co-gonadotropina sin que exista un aumento significativo de los niveles de LH. La insulina también potencia la secreción de esteroides estimulados por la hormona foliculo-estimulante (FSH)<sup>(44)</sup>.

La susceptibilidad para responder a la insulina es diferente entre mujeres y, por ello, algunas mujeres con DM1 podrían mostrar mayor sensibilidad a la insulina a nivel ovárico y responder de forma anómala a la insulina exógena<sup>(45)</sup>.

### Insulina y andrógenos suprarrenales

A nivel suprarrenal, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2) parecen aumentar la sensibilidad de la suprarrenal a ACTH (adrenocorticotrofina), favoreciendo la actividad de la enzima CYP17 y la esteroidogénesis<sup>(46)</sup>.

### Insulina y foliculogénesis

La insulina estimula la foliculogénesis, favoreciendo el desarrollo de los folículos antrales al aumentar la sensibi-

lidad de las células de la granulosa a FSH, y disminuye la apoptosis y la atresia de los folículos ováricos, dando lugar a un aumento y al crecimiento de los folículos y a un aumento del volumen ovárico<sup>(43,47,48)</sup>.

La hiperinsulinemia puede contribuir a la anovulación del SOP, aumentando así los andrógenos intraováricos y actuando como un factor mitogénico, estimulando la producción local de otros factores de crecimiento, como IGF-1 e IGF-2, y potenciando los efectos de dichos factores.

### Otros factores

El inicio de la secreción pulsátil de hormona de crecimiento (GH) durante la pubertad induciría la producción del factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1 por el hígado y otros tejidos y la GH también induciría la insulinoresistencia, que afecta al metabolismo periférico de la glucosa. La hiperinsulinemia resultante disminuiría la producción hepática de la proteína fijadora IGFBP-1 y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando la biodisponibilidad de IGF-1 y testosterona a los tejidos diana<sup>(49,50)</sup>. Los cambios en el sistema GH/IGF-1 en las niñas adolescentes con DM1 podrían afectar a la regulación del metabolismo de la glucosa y a la utilización de la insulina<sup>(51)</sup>.

### Efectos de la administración exógena de insulina

El tratamiento recomendado actualmente a la mayoría de pacientes con DM1 es intensificado, con múltiples dosis de insulina, con objeto de conseguir un mejor control metabólico y disminuir el riesgo de aparición de complicaciones de la enfermedad a largo plazo. La administración de la insulina por vía subcutánea no reproduce la fisiología pancreática normal, que vierte la insulina directamente al sistema portal. La administración subcutánea requiere concentraciones suprafisiológicas de insulina a nivel sistémico para conseguir unas concentraciones normales a nivel portal, y este hiperinsulinismo sistémico podría estimular la síntesis de andrógenos a nivel ovárico en mujeres predispuestas a ello<sup>(45,52)</sup>.

### Insulinorresistencia

Las niñas con DM1 tienen una mayor resistencia a la insulina que los niños durante la pubertad y esta insulinorresistencia podría favorecer la aparición de hiperandrogenismo ovárico y de ovarios poliquísticos<sup>(3,53)</sup>. Además, las niñas con DM1 tienen una mayor ganancia ponderal y de masa grasa durante la pubertad y no disminuyen su índice de cintura-cadera, lo que puede contribuir a empeorar la insulinorresistencia<sup>(4,5,8,54)</sup>.

Las mujeres con DM1 pueden presentar, además del hiperinsulinismo exógeno, una insulinorresistencia secundaria a la glucotoxicidad producida por la hiperglucemia mantenida<sup>(55)</sup>. Este fenómeno consiste en una disminución de la

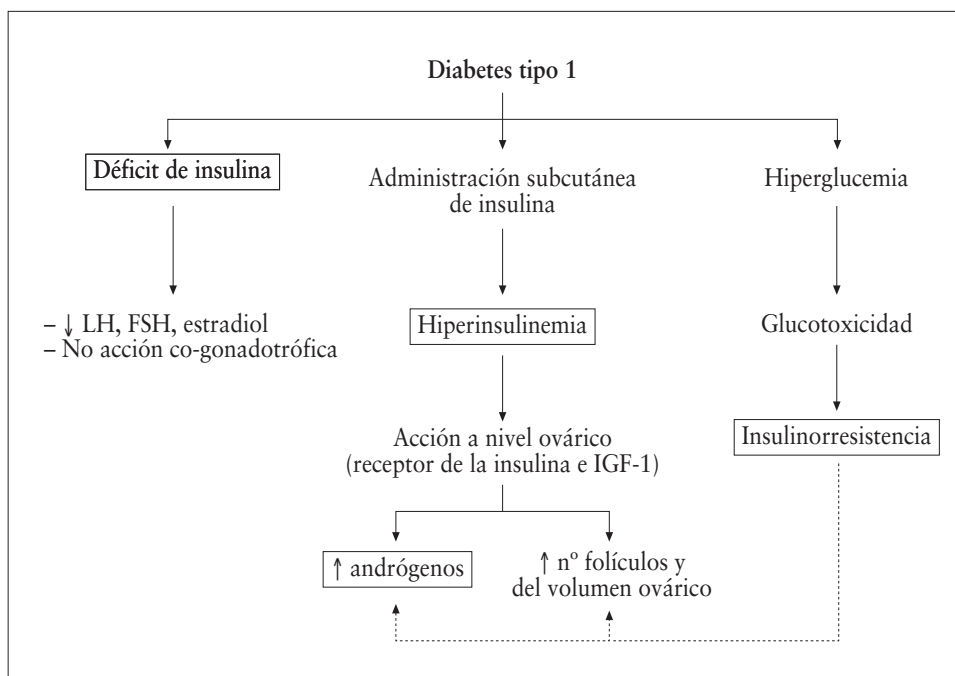


FIGURA 4. Función ovárica en adolescentes y mujeres con diabetes tipo 1. (Modificada de Codner y Cassorla<sup>(1)</sup>).

captación periférica de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo y es revertida al mejorar el control metabólico.

### HIPERANDROGENISMO EN MUJERES CON DIABETES TIPO 1

Las mujeres con DM1 pueden presentar trastornos menstruales y reproductivos en relación con el déficit de insulina, con su administración por una vía no fisiológica como es la subcutánea o con la hiperglucemia mantenida. Djursing y cols. describieron que las mujeres adultas con DM1 que no presentan amenorrea asocian niveles elevados de andrógenos<sup>(18)</sup> (Fig. 4).

### Hiperandrogenismo ovárico en adolescentes con diabetes tipo 1

La prevalencia de oligomenorrea y de amenorrea es del 58,9 y 10,7% respectivamente en niñas con DM1 en comparación con la prevalencia del 19,6 y 1,8% respectivamente en un grupo control pareado por edad<sup>(56)</sup>. Las irregularidades menstruales están presentes pese al buen control metabólico de las pacientes aunque, cuando los niveles de HbA1c se sitúan entre el 7,6 y 8,9%, las adolescentes presentan ciclos más prolongados y oligomenorrea y cuando las dosis de insulina son mayores la variabilidad en los ciclos es mayor.

Viridis y cols.<sup>(57)</sup> estudiaron la respuesta ovárica de un grupo de adolescentes con DM1 a una dosis del análogo del factor de liberación de gonadotropinas (aGnRH) leuprolide y comunicaron que cuatro de las nueve adolescentes diabéticas con oligomenorrea evaluadas presentaron una hiperrespuesta ovárica de 17-hidroxiprogesterona, hallazgo no

encontrado en ninguna de las siete pacientes diabéticas eumenorreicas estudiadas. Además, los niveles estimulados de 17-hidroxiprogesterona estaban aumentados en el grupo formado por todas las adolescentes con DM1 al compararlo con un grupo de 13 niñas sanas. Este resultado sugería el exceso de andrógenos de origen ovárico en el grupo de adolescentes diabéticas.

Codner y cols.<sup>(58)</sup> han confirmado estos resultados en un estudio realizado en niñas chilenas con DM1 en las que demostraron un aumento de la respuesta de 17-hidroxiprogesterona y testosterona al leuprolide a lo largo de los diferentes estadios de su desarrollo puberal. En esta serie, las adolescentes diabéticas presentaron hirsutismo leve en un 10% de los casos (*score* de Ferriman-Gallwey 5-8) en comparación con las niñas de una población control pareada por edad, IMC, y estadio puberal y en porcentaje superior a la prevalencia del 5% de hirsutismo descrita en mujeres adultas en Chile<sup>(59)</sup>. Asimismo, el volumen ovárico y la longitud uterina fueron mayores en las niñas con DM1 (criterio utilizado para el diagnóstico del SOP<sup>(32)</sup>). No encontraron una asociación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona con el IMC, la HbA1c o la dosis diaria de insulina, aunque hipotizaron que la administración exógena de insulina alcanzaría la circulación sistémica de forma no fisiológica y que la insulina podría unirse a receptores de insulina e IGF-1 en el ovario, dando lugar al hiperandrogenismo<sup>(43)</sup>. Meyer y cols.<sup>(60)</sup> demostraron la presencia de niveles elevados de testosterona en adolescentes con DM1 en estadio 5 de Tanner y el estudio realizado en Chile<sup>(58)</sup> también comunicó que las niñas con DM1, pese a tener niveles de testosterona total similares a los de las niñas sanas, presentan un

índice de andrógenos libres (FAI) aumentado (criterio utilizado para el diagnóstico del SOP<sup>(32)</sup>). El aumento del FAI podría ser secundario a la disminución de los niveles de SHBG durante la pubertad en relación con un aumento del IMC o con cambios en la distribución de la masa grasa y del perímetro cintura-cadera en las niñas con DM1<sup>(8,54,61)</sup>. Se ha descrito una asociación entre la presencia de niveles elevados de testosterona durante la pubertad de las niñas con DM1 y el riesgo de desarrollar microalbuminuria<sup>(62)</sup>.

Las adolescentes con DM1, al igual que las pacientes adultas con DM1, presentan una mayor prevalencia de ovarios poliquísticos ecográficos aunque el volumen ovárico y el número de folículos es intermedio en este grupo frente a controles sanos y mujeres con SOP no diabéticas.

Los signos de hiperandrogenismo en las adolescentes con DM1 son más leves que en pacientes adultas, probablemente porque los hallazgos clínicos y de laboratorio se desarrollan a lo largo de la segunda década de la vida y por la exposición menos prolongada en el tiempo a los andrógenos de las pacientes jóvenes<sup>(25,63)</sup>.

### Hiperandrogenismo y SOP en mujeres con diabetes tipo 1

La prevalencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico en las mujeres con DM1 en España y Chile es del 40%<sup>(22,25)</sup>. El síntoma más frecuente es el hirsutismo, que aparece en un 30% de las pacientes y con una frecuencia muy superior a 7,1 y 3,0% descritos en las poblaciones control respectivas. La oligomenorrea aparece en un 20% de las mujeres con DM1<sup>(12,22,25,64)</sup>, cifra superior al 8% observado en mujeres no diabéticas<sup>(65)</sup>, y las irregularidades menstruales son especialmente prevalentes en mujeres menores de 30 años<sup>(12)</sup>. Los trastornos menstruales pueden asociarse a menopausia precoz, menarquia retrasada, a un aumento del número de mortinatos y a un menor número de embarazos<sup>(8,9,12,13)</sup>. Las mujeres adultas con DM1 presentan una disminución de la densidad mineral ósea en comparación con mujeres sanas pero este dato no se asocia con los niveles de testosterona, SHBG, estradiol o HbA1c<sup>(66)</sup>.

La prevalencia de SOP, según criterios NICHD, es del 18,8 y 12% en población con DM1 española y chilena, respectivamente<sup>(22,25)</sup>, siendo la prevalencia de PCOS en población general del 6,5 y 5% respectivamente<sup>(59,67)</sup>. Cuando se utilizaron los criterios de Rotterdam en el estudio chileno, la prevalencia de SOP se elevó al 40.5%, y con los criterios de la AE-PCOS al 31%<sup>(24,25)</sup>. La mayor prevalencia según criterios de Rotterdam es debida al diagnóstico como SOP de mujeres con hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos ecográficos.

El hiperandrogenismo se presenta con características más moderadas en las pacientes con DM1 y SOP que en las pacientes sin DM1 y así, el fenotipo formado por la combinación de oligomenorrea e hiperandrogenismo es menos frecuente en ellas<sup>(63)</sup>. En las pacientes adultas con DM1, Cod-

ner y cols.<sup>(25)</sup> han observado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo bioquímico y un aumento del volumen ovárico y del número de folículos ováricos, en probable relación con el papel favorecedor de la insulina sobre la esteroidogénesis y la foliculogénesis. Aproximadamente un 50% de las adultas con DM1 presentan ovarios poliquísticos ecográficos frente al 13 % de la población control<sup>(25)</sup>. El grado de hirsutismo es también más moderado en las pacientes con DM1 y SOP que en las mujeres hiperandrogénicas no diabéticas, posiblemente por la protección que confiere a las pacientes con DM1 tratadas con insulina el mantener niveles normales de SHBG<sup>(23,63)</sup>. En nuestro estudio en población española, un 17% de las mujeres con DM1 presentaron hirsutismo, con un *score* medio en la escala de Ferriman-Gallwey de 11 –inferior al descrito en mujeres hiperandrogénicas sin DM1– y concentraciones normales de andrógenos. Hay datos publicados sobre estudios *in vitro* que demuestran que la insulina es necesaria para el crecimiento del folículo piloso y que el tratamiento con insulina acelera el crecimiento del pelo terminal<sup>(68)</sup>.

El perfil hormonal de las mujeres con DM1 y SOP muestra concentraciones séricas elevadas de testosterona y  $\Delta$ 4-androstenediona, pero en este grupo de pacientes los niveles de SHBG y DHEAS son normales en comparación con otras mujeres hiperandrogénicas<sup>(22,23)</sup>. A diferencia de lo observado en mujeres no diabéticas con SOP, las pacientes con DM1 y SOP no presentan un aumento de los niveles séricos de la hormona anti-mülleriana<sup>(63)</sup>. El origen del hiperandrogenismo en las adolescentes y en las mujeres con SOP es fundamentalmente ovárico<sup>(23,57,58)</sup>, aunque también puede existir una contribución de los andrógenos de origen suprarrenal<sup>(23,69)</sup>.

Las mujeres con SOP sin DM1 pero que asocian insulinoresistencia presentan niveles disminuidos de SHBG<sup>(70)</sup>. Sin embargo, las mujeres con DM1 mantienen niveles normales de SHBG en probable relación con la administración subcutánea de dosis suprafisiológicas de insulina<sup>(23)</sup>. Esta vía de administración de insulina evita el paso a la vena porta, a cuyo nivel las concentraciones de insulina son el principal regulador de la liberación de SHBG. Por ello, el mejor marcador del hiperandrogenismo en las pacientes con DM1 es la testosterona total y no las concentraciones de testosterona libre o el FAI. Además, los niveles normales de SHBG podrían contribuir a que la expresión del hiperandrogenismo sea más leve en las pacientes con DM1 ya que la unión de los andrógenos séricos a SHBG disminuiría su biodisponibilidad a nivel de los tejidos.

El SOP y la presencia de ovarios poliquísticos ecográficos se asocia con el tratamiento insulínico intensificado en las mujeres con DM1, aunque los escasos estudios realizados no han podido establecer diferencia con las mujeres DM1 sin hiperandrogenismo en cuanto a la dosis diaria e insulina, al tiempo de evolución de la diabetes o el grado de

control metabólico<sup>(22,25)</sup>. El inicio de la DM1 antes de la menarquia se asocia a irregularidades menstruales en etapas posteriores de la vida<sup>(12,14)</sup> y, posiblemente, al desarrollo de SOP al favorecer la exposición de los ovarios a un hiperinsulinismo exógeno que podría reprogramar la función ovárica y aumentar la secreción de andrógenos en las pacientes con DM1<sup>(24)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El diagnóstico del SOP es clínico y basado en la historia de la paciente y en la exploración física. Resulta importante recoger los antecedentes familiares y personales, objetivar el grado de hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey modificada y obtener el índice de masa corporal y el perímetro de cintura. No existe una única prueba que sea diagnóstica del SOP y, aunque la causa más frecuente del hiperandrogenismo en la adolescencia sea este síndrome, siempre es necesario descartar otras causas (hiperplasia suprarrenal congénita, fármacos y tumores ováricos y suprarrenales). A nivel de laboratorio, el diagnóstico se hará fundamentalmente a través de la determinación basal de los niveles de andrógenos. En todos los casos se estudiarán las concentraciones de testosterona total,  $\Delta$ 4-androstenediona, DHEA y 17-hidroxiprogesterona en fase folicular del ciclo menstrual (días 3<sup>o</sup>-10<sup>o</sup>) y se descartarán alteraciones de las hormonas tiroideas o de la prolactina que puedan asociar irregularidades menstruales.

La elevación de LH o del ratio LH/FSH no es específico del SOP. Tampoco resulta necesario en la práctica clínica la realización de pruebas hormonales para hacer el diagnóstico etiológico. En las pacientes con reglas regulares e hirsutismo, la presencia de signos premenstruales puede sugerir que hay ovulación pero la determinación de una progesterona luteal en los días 22<sup>o</sup>-24<sup>o</sup> del ciclo o la medición de la temperatura corporal central son más específicas para determinar si los ciclos son ovulatorios.

La ecografía puede ser útil en algunos casos, aunque en las adolescentes su realización suele ser transabdominal y es menos sensible que la ecografía transvaginal. No es un criterio fundamental para el diagnóstico del SOP.

## TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO

Los objetivos de tratamiento a corto plazo en adolescentes y mujeres jóvenes con SOP se basan en un intento de mejorar la imagen corporal y la autoestima, disminuyendo el hirsutismo y el acné, mejorando el peso y recuperando las reglas regulares. Debemos informar a las pacientes sobre su diagnóstico y de la posible asociación del síndrome con obesidad e insulinorresistencia y explicarles que el mejor tratamiento es la pérdida de peso a través de la dieta y el ejercicio, introduciendo modificaciones en sus hábitos de vida. La pérdida de peso en pacientes obesas reduce los niveles

de andrógenos y mejora las irregularidades menstruales o la reaparición de las reglas. A largo plazo es necesario establecer objetivos para disminuir el riesgo de desarrollar otros trastornos asociados a la insulinorresistencia y la obesidad, mejorar la fertilidad y evitar la hiperplasia endometrial.

El tratamiento médico se basa en el uso de anticonceptivos orales y antiandrógenos y podría valorarse la utilización de fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina en aquellas pacientes con insulinorresistencia que requieren de dosis altas de insulina para controlar la DM1. Las medidas cosméticas asociadas al uso de los fármacos con actividad antiandrogénica mejoran el hirsutismo.

## Tratamiento farmacológico del hirsutismo y las irregularidades menstruales

Los anticonceptivos orales son el tratamiento de elección para el hirsutismo, especialmente cuando además existen irregularidades menstruales<sup>30,71</sup>. Actúan inhibiendo la producción de LH y la secreción de andrógenos a nivel ovárico y favoreciendo la síntesis de SHBG a nivel hepático. Se recomienda utilizar un anticonceptivo con dosis bajas, de 20 a 30-35  $\mu$ g, de etinilestradiol y como progestágeno uno con androgenicidad neutra (desogestrel, gestodeno o norgestimato) o con acción antriandrogénica, como la drospirenona (derivado de espironolactona) a dosis de 3 mg, por su acción antiandrogénica y antimineralcorticoide, o el acetato de ciproterona a dosis de 2 mg<sup>(30)</sup>. El efecto de los anticonceptivos sobre las reglas y el acné es evidente en 1-3 meses y sobre el hirsutismo a los 6-9 meses, pudiendo ser necesario utilizar electrolisis o láser para destruir los folículos afectados en los casos de hirsutismo moderado o grave.

Las guías de uso clínico para el tratamiento del hirsutismo sugieren añadir un antiandrógeno al anticonceptivo en aquellas pacientes que no tienen buena respuesta cosmética en 6 meses<sup>(72)</sup>. Los antiandrógenos se han de utilizar en combinación con anticonceptivos orales por su potencial efecto teratogénico (alteración del desarrollo de genitales externos en un feto varón). Los fármacos con actividad antiandrogénica más utilizados son el acetato de ciproterona, la espironolactona y la flutamida, aunque la Sociedad Americana de Endocrinología se posiciona en contra del uso de este último fármaco por su potencial hepatotoxicidad y su coste.

## Tratamiento farmacológico de la insulinorresistencia

Algunos estudios demuestran la utilidad de administrar fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina para disminuir la dosis de insulina exógena que requieren las pacientes adolescentes o con sobrepeso con DM1<sup>(73-75)</sup>. En teoría, la disminución del hiperinsulinismo exógeno podría también reducir el riesgo de desarrollar un hiperandrogenismo en las mujeres con DM1 pero no existen estudios al respecto y no existen criterios aceptados para el uso de met-



formina o tiazolidinedionas en pacientes con SOP e hiperinsulinemia u obesidad ni en pacientes con DM1<sup>(76)</sup>. Los efectos secundarios de estos fármacos serían el desarrollo de acidosis láctica si se produce cetoacidosis diabética en el caso de las pacientes en tratamiento con metformina y el fallo cardiaco en relación con el uso de tiazolidinedionas.

## CONCLUSIONES

La alta prevalencia de hiperandrogenismo y SOP en las adolescentes y mujeres con DM1 hace necesario incluir en su valoración aquellos signos y síntomas relacionados, como hirsutismo e irregularidades menstruales, y completar un estudio bioquímico (y posiblemente ecográfico) cuando se establezca la sospecha diagnóstica. Dado que las manifestaciones del hiperandrogenismo son más leves en las pacientes con DM1 y que los síntomas pueden establecerse de forma progresiva a partir de la segunda década de la vida, resulta obligatorio evaluar a las pacientes desde la adolescencia con objeto de prevenir los trastornos reproductivos, la hiperplasia endometrial y las enfermedades metabólicas asociadas al SOP a largo plazo. La prevención y el tratamiento de la obesidad y la introducción de hábitos de vida saludables son fundamentales, debiéndose valorar si es preciso tratamiento farmacológico en cada caso de forma individualizada.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido en parte financiado mediante proyecto PI080944 del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. CIBERDEM es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009; 71: 12-21.
- Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care.* 1998; 21: 831-5.
- Roldán B. Diabetes tipo 1 y pubertad. En: Pavía C, Yturriaga R, eds. *Diabetes mellitus insulinodependiente en la infancia y la adolescencia.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1997. p. 195-205.
- Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res.* 1995; 38: 607-11.
- Roldán Martín MB, Escobar-Morreale H, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. Crecimiento puberal, talla final y ganancia ponderal en niñas con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada en estadio prepuberal. *An Esp Pediatr.* 1999; 51: 493-8.
- Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM. The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res.* 1985; 2: 237-41.
- Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 647-53.
- Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2004; 182-9.
- Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6466-71.
- Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertil Steril.* 2008; 90: 1875-7.
- Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, Valenzise M, Zirilli G, Manzo V, et al. Menarcheal timing in intensively treated girls with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 35-8.
- Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TPJ, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1016-21.
- Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 524-9.
- Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995; 40: 269-73.
- Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med.* 1994; 11: 465-70.
- Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2142-8.
- Bergqvist N. The gonadal function in female diabetics. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1954; 19: 1-20.
- Djursing H, Hagen C, Nyboe Andersen A, Svenstrup B, Bennett P, Mølsted Pedersen L. Serum sex hormone concentrations in insulin dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 23: 147-54.
- Djursing H, Nyholm HC, Hagen C, Carstensen L, Pedersen LM. Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 143: 876-82.
- Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod.* 2006; 21: 327-37.
- Djursing H, Andersen AN, Hagen C, Petersen K. Gonadotropin secretion before and during acute and chronic dopamine-receptor blockade in insulin-dependent diabetic patients with amenorrhoea. *Fertil Steril.* 1985; 44: 49-55.

22. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4182-7.
23. Roldán B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, de La Calle H, Alonso M, García-Robles R, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1297-9.
24. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1209-16.
25. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2250-6.
26. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstetr Gynecol.* 1981; 140: 815-30.
27. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992; 58: 655-66.
28. Ibañez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000; 21: 671-96.
29. Ibañez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinyé M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertil Steril.* 1995; 64: 1113-9.
30. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9: 2995-3008.
31. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell; 1992. p. 377-84.
32. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19: 41-7.
33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4237-45.
34. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91: 456-88.
35. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 505-14.
36. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GP, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol.* 1983; 97: 213-9.
37. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1223-36.
38. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 251-282.
39. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1660-6.
40. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995; 16: 322-53.
41. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 163: 49-52.
42. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol.* 1991; 36: 343-62.
43. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999; 20: 535-82.
44. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 302-9.
45. Baillargeon JP. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 22-4.
46. Bianchi P, Toscano V, Monaco G, Marano G, Lubrano C, Sciarra F. Effects of ACTH, insulin and insulin-like growth factor-I on guinea pig adrenal fasciculata-glomerulosa cells (Abstract). *J Endocrinol Invest.* 1993; 16 (suppl 1): 88.
47. Hsueh AJ, Billig H, Tsafirri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev.* 1994; 15: 707-24.
48. Kezele PR, Nilsson EE, Skinner MK. Insulin but not insulin-like growth factor-1 promotes the primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 192: 37-43.
49. Ibañez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2283-8.
50. Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 76: 273-4.
51. Halldin MU, Hagenäs L, Tuvemo T, Gustafsson J. Profound changes in the GH-IGF-I system in adolescent girls with IDDM: can IGFBP1 be used to reflect overall glucose regulation? *Pediatr Diabetes.* 2000; 1: 121-30.
52. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor-I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian theca interstitial cells. *Endocrinology.* 1988; 123: 733-9.
53. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipinska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med.* 2008; 25: 282-8.
54. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longi-

- tudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1188-93.
55. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med.* 1986; 315: 224-30.
  56. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2009; Sep 29 [Epub ahead of print].
  57. Virdis R, Zampolli M, Street ME, Vanelli M, Potau N, Terzi C, et al. Ovarian 17 alpha-hydroxyprogesterone responses to GnRH analog testing in oligomenorrheic insulin-dependent diabetic adolescents. *Eur J Endocrinol.* 1997; 136: 624-9.
  58. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3939-45.
  59. Téllez R, Frenkel J. Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Med Chil.* 1995; 123: 1349-54.
  60. Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23: 362-8.
  61. De Simone M, Verrotti A, Iughetti L, Palumbo M, Farello G, Di Cesare E, et al. Increased visceral adipose tissue is associated with increased circulating insulin and decreased sex hormone binding globulin levels in massively obese adolescent girls. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 438-44.
  62. Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, et al. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1456-61.
  63. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4742-6.
  64. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med.* 2000; 45: 1-5.
  65. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2100-4.
  66. Soto N, Pruzzo R, Eyzaguirre F, Iñiguez G, López P, Mohr J, et al. Bone mass and sex steroids in postmenarcheal adolescents and adult women with Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009; Dec 1 [Epub ahead of print].
  67. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2434-8.
  68. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21: 363-92.
  69. Remer T, Maser-Gluth C, Boye KR, Hartmann MF, Heinze E, Wudy SA. Exaggerated adrenarche and altered cortisol metabolism in Type 1 diabetic children. *Steroids.* 2006; 71: 591-8.
  70. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 83-9.
  71. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1105-20.
  72. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1153-60.
  73. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2003; 26: 138-43.
  74. Khan AS, McLoughney CR, Ahmed AB. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006; 23: 1079-84.
  75. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2006; 149: 845-9.
  76. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1135-42.

# Diabetes tipo 1 y autoinmunidad

M. Alonso Blanco

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

La diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de Langerhans. Este proceso, probablemente causado por uno o más factores ambientales, tiene lugar en individuos genéticamente susceptibles portadores de un HLA determinado, y puede ocurrir durante meses o años antes de que la enfermedad se ponga de manifiesto. La autoinmunidad está en relación con células T autorreactivas, es decir, células que desencadenan una reacción autoinmune contra antígenos propios. La fase preclínica de la diabetes puede ser detectada por la presencia de anticuerpos anticélulas beta (ICA), anticuerpos antiinsulina (IAA), y anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Dadas sus características específicas inmunológicas, genéticas y metabólicas, el riesgo para desarrollar una diabetes de tipo 1A es bastante predecible. Aunque hoy día aún no disponemos de una estrategia terapéutica adecuada, es importante identificar a estas personas puesto que podrían beneficiarse de actuaciones terapéuticas para prevenir la enfermedad. La diabetes mellitus tipo 1 se asocia con frecuencia a otras enfermedades de etiología o patogenia autoinmune: enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad celíaca y, en menor grado, a la enfermedad gástrica autoinmune y a la enfermedad de Addison. La determinación de los autoanticuerpos órgano-específicos proporcionan una manera sencilla de cribado de la autoinmunidad en una población susceptible, como es la de los enfermos diabéticos tipo 1, con la posibilidad de prevenir morbilidad y mortalidad.

*Palabras clave:* Diabetes tipo 1; Autoinmunidad; Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic immune-mediated disease characterized by the selective destruction of insulin-producing beta cells in the islets of Langerhans. This process, probably caused by one or more environmental factors, takes place in HLA-genetically susceptible individuals and may be present for months or years before the disease manifests itself. Diabetes autoimmunity is related to autoreactive T cells, this is, T cells that trigger an immune reaction against self antigens. The preclinical period of the DM1 can be detected by the presence of islet cell antibodies (ICA), insulin autoantibodies (IAA), and antibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD). Because of its specific immunological, genetic and metabolic character, the risk of developing DM1 is very predictable. Even if we still do not have an adequate therapeutic response / strategy it is important to identify those susceptible subjects in order to help them prevent the disease. DM1 is commonly related to other autoimmune diseases: thyroiditis and celiac disease and much less to pernicious anemia and Addison's disease. The detection of organ specific autoantibodies is an easy way to determine autoimmunity among a susceptible population such as DM1 patients, and thus helping to prevent morbidity and mortality.

*Key words:* Type 1 diabetes mellitus; Autoimmunity; Major histocompatibility complex (MHC).

*Correspondencia:* Dra. Milagros Alonso Blanco. Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera Colmenar, Km 9,1. 28034 Madrid.  
*E-mail:* malonsob.hrc@salud.madrid.org.

REV ESP PEDIATR 2010; 66(5): 282-293

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1A (DM1A) se produce por destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina de los islotes de Langerhans<sup>(1)</sup>. Este proceso ocurre en personas genéticamente susceptibles; es desencadenado



probablemente por uno o más agentes ambientales, y habitualmente progresa a lo largo de meses o años, durante los cuales el individuo está asintomático y euglicémico. Este largo periodo es reflejo de la gran cantidad de células beta que deben perderse antes de la hiperglucemia. La diabetes mellitus tipo 1B hace referencia a la destrucción no autoinmune de los islotes.

Los marcadores genéticos de la DM1A están presentes desde el nacimiento; los marcadores inmunes son detectables después del proceso autoinmune y los marcadores metabólicos pueden ser evidenciados por tests sensibles (sobrecarga intravenosa de glucosa) que identifican lesión importante de la célula beta pero antes del comienzo de la hiperglucemia sintomática<sup>(2)</sup>.

Los principales determinantes de susceptibilidad para la diabetes son las moléculas DR y DQ y los alelos específicos tanto de DR como de DQ pueden aumentar o disminuir el riesgo de diabetes. El 90% de las personas que desarrollan una diabetes tienen DR3-DQ2 (DR3,DQB1\*0201) o DR4-DQ8 (DR4,DQB1\*0302) al igual que ocurre en el 40% de la población general<sup>(3)</sup>.

### SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Son conocidos los polimorfismos de seis genes que influyen en el riesgo para la diabetes tipo 1A (HLA-DQ $\alpha$ ; HLA-DQ $\beta$ ; HLA-DR, preproinsulina, el gen PTPN22 y CTLA-4)<sup>(3-7)</sup>. Los estudios amplios del genoma han confirmado los genes de riesgo asociados ya descritos, identificándose algunos más. Los *loci* más importantes que determinan el riesgo de DM1A se encuentran en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6p21, en especial las moléculas de clase II (DR, DQ, y DP) y los alelos específicos tanto de DR como de DQ pueden aumentar o disminuir el riesgo de diabetes. Además, los *loci* estándar de clase I (HL A, B y C) influyen en la enfermedad y es probable que otros *loci* del CMH que están implicados en la función inmunitaria contribuyan al riesgo de la diabetes. En la figura 1 se ilustra el CMH. Se han identificado muchos supuestos *loci* de la diabetes externos a la región HLA, pero en la actualidad únicamente los polimorfismos del gen de la insulina pueden influir sobre el pronóstico del riesgo genético en las poblaciones; el polimorfismo del gen PTPN22 constituye la siguiente asociación más estrecha. El resto de genes o *loci* son motivo de investigación.

La tipificación HLA está siendo utilizada para definir el riesgo de diabetes desde el nacimiento. El riesgo definido puede ser muy elevado, dependiendo de la relación con un probando con diabetes y el genotipo específico HLA. Por ejemplo, los hermanos de los pacientes con DM1 con el genotipo DR3-DQ2/DR4-DQ8 parecen tener un riesgo de diabetes que excede el 50%. En contraposición, los niños de la población general con el mismo genotipo HLA DR y DQ

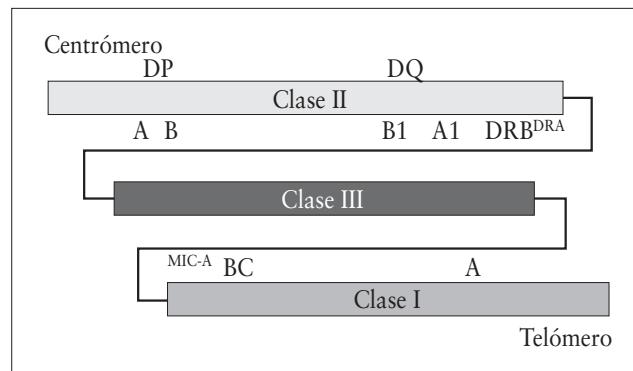


FIGURA 1. Región del HLA (cromosoma 6p21.31).

tienen un riesgo inferior al 6%<sup>(8)</sup>. Existe la evidencia de que este riesgo adicional extremo es debido a genes ligados a los alelos DR y DQ y, por tanto, los hermanos que pueden compartir ambos haplotipos HLA con un probando, además de tener los alelos DQ2-DQ8, presentan un riesgo mucho mayor que la descendencia de los pacientes con DM1.

En la tabla 1 se expone un estudio del riesgo estimado para la DM1 en los familiares de primer grado y en la población general caucásica según los genes de susceptibilidad DQ<sup>(9)</sup>.

Además de influir en el riesgo de la diabetes, algunos genotipos específicos HLA contribuyen al riesgo asociado de enfermedades autoinmunes. Es importante destacar que un tercio de los pacientes homocigotos para DR3-DQ2 con diabetes tipo 1A expresan autoanticuerpos transglutaminasa y la mitad de ellos tienen EC en la biopsia<sup>(10)</sup>.

Se estima que el 48% de la agregación familiar puede ser debida a conocidos *loci* y que el CMH contribuye con el 41%<sup>(11)</sup>. Los hermanos de un probando con DM1 con el HLA de riesgo alto DR3-DQ2/DR4-DQ8 que comparten el mismo haplotipo pueden tener el riesgo hasta de un 80% de desarrollar autoinmunidad antiislotes y por ello diabetes a largo plazo<sup>(12)</sup>.

El riesgo de diabetes tipo 1 a lo largo de la vida está aumentado de manera importante en los familiares de primer grado de un enfermo con diabetes tipo 1<sup>(13,14)</sup>. Hay un riesgo 15 veces mayor de padecer diabetes en los familiares de primer grado de un paciente con una diabetes tipo 1. Éste es del 6% para los hijos, del 5% para los hermanos y del 50% para los gemelos homocigotos. Si el probando es heterocigoto para DR3 y DR4 (la combinación de mayor riesgo), la incidencia de diabetes tipo 1 en un hermano que comparte esos dos haplotipos se eleva al 19%. Aunque el riesgo de diabetes es mucho más elevado en los familiares de las personas con una DM1, es importante tener en cuenta que la mayoría (>85%) de las personas en las que se desarrolla una DM1 no tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. La frecuencia de casos esporádicos es el resultado, en parte, del hecho de que casi el 40% de los in-

**TABLA 1.** Importancia de los marcadores genéticos DQ en la susceptibilidad para la diabetes tipo 1.

Marcador genético	Familiar de primer grado con DM1	No familiar con DM1
DQB*0302/*0201	1 de 4	1 de 25
DQB*0302/*0302	1 de 10	1 de 60
DQB*0302/*0602	Desconocido	1 de 1500
DQB*0302/ Otro	1 de 10	1 de 60
DQB*0201/*0201	1 de 10	1 de 350
DQB*0201/ Otro	1 de 20	1 de 400
Otro	1 de 40	1 de 5000

Tomado de Nepom 1993<sup>(9)</sup>

dividuos de la población general son portadores de alelos de alto riesgo para la DM1.

La prevalencia de estos genes varía según el origen étnico, sirviendo para explicar por qué la diabetes tipo 1 es relativamente común en Escandinavia y Cerdeña pero infrecuente en China.

### Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

La mayor susceptibilidad genética para la DM1 está en la región HLA en el cromosoma 6p<sup>(5,6,15)</sup>. Esta región contiene genes que codifican para las moléculas de la clase II del CMH que se expresan en la superficie de las células, células presentadoras de antígenos, como los macrófagos. Estas moléculas de clase II del CMH están formadas por cadenas alfa y beta y son muy polimorfas en su secuencia de aminoácidos. Cada variante polimórfica de cada una de las cadenas se designa con el nombre del *locus* de un gen (p. ej. DRB1), seguido de un asterisco (\*), seguido de dos dígitos que se refieren a la especificidad serológica (del tiempo en el que la tipificación se hacía con anticuerpos), seguido de 2 dígitos para el alelo específico (que ahora se determina mediante una tipificación con técnicas de ADN).

Las cadenas alfa y beta de las moléculas DQ forman una estructura fijadora con una hendidura a la cual se une el antígeno peptídico involucrado en la patogénesis de la diabetes tipo 1. Las cadenas alfa y beta son extremadamente polimorfas con distintos aminoácidos alineados en la hendidura donde se fijará o no el antígeno peptídico. Estos aminoácidos determinan qué péptidos se unen y se presentan a los linfocitos T. El antígeno unido al CMH es presentado al receptor de antígeno en los linfocitos T. Los linfocitos T sólo pueden reconocer péptidos si están presentes en la superficie de otra célula a través del CMH. La presentación eficaz requiere células presentadoras de antígenos (CPA), como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Los linfocitos T CD4 + (helper) reaccionan con

péptidos que derivan del líquido extracelular y se unen a las moléculas del CMH de clase II (HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR). Los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) reaccionan con péptidos unidos a las moléculas de clase I de histocompatibilidad (HLA-A, HLA-B, y HLA-C). Las moléculas de clase I están presentes en la superficie de casi todas las células nucleadas.

La respuesta de los linfocitos T depende del contexto en que se presente el antígeno. Éste viene, por lo menos en parte, determinado por la interacción de las moléculas de la superficie celular, tanto de los linfocitos T como de las CPA. La interacción entre el CMH, el péptido y el receptor de la célula T es vital para el proceso de activación (primera señal), ayudando otras moléculas en la definición de la respuesta inmune (segunda señal). En la interacción antígeno, CPA y linfocitos, el sistema inmune produce anticuerpos, moviliza citoquinas e inicia la fagocitosis de las CPA. En el proceso se originan anticuerpos contra las células  $\beta$  que pueden contribuir a su destrucción, permitiéndonos detectar a aquellos sujetos con riesgo de diabetes. Sin embargo, estos autoanticuerpos no parecen ser esenciales en la destrucción inmune de la célula  $\beta$ <sup>(17)</sup>.

Los linfocitos T y los autoanticuerpos producidos por los linfocitos B son los principales determinantes en el proceso destructivo autoinmune (Fig. 2). Estos dos brazos del sistema inmunitario difieren en su reconocimiento de los antígenos diana. Los autoanticuerpos reaccionan con moléculas intactas. Por el contrario, los linfocitos T reconocen los fragmentos de péptidos de los autoantígenos. Además, los linfocitos T sólo pueden reconocer péptidos si están presentes en la superficie de otra célula, a través del CMH.

La capacidad de las moléculas de clase II para presentar antígenos depende en parte de la composición de los aminoácidos de las cadenas alfa y beta. Sustituciones de uno o más en posiciones críticas pueden aumentar o disminuir de manera importante la unión a antígenos relevantes y con ello la susceptibilidad a la DM1.

### Genes que no son del CMH

Los genes de susceptibilidad del CMH son importantes pero no suficientes para inducir la diabetes tipo 1, lo que sugiere una herencia poligénica en la mayoría de los casos<sup>(5,18-20)</sup>.

Se han identificado muchos supuestos *loci* de la diabetes externos a la región HLA pero en la actualidad únicamente los polimorfismos del gen de la insulina pueden influir sobre el pronóstico del riesgo genético en las poblaciones; el polimorfismo del gen PTPN22 constituye la siguiente asociación más estrecha. El polimorfismo del gen PTPN22 influye en la señalización del receptor del linfocito T y el mismo polimorfismo es un factor de riesgo importante para las enfermedades autoinmunes múltiples. El resto de genes o *loci* son motivo de investigación.

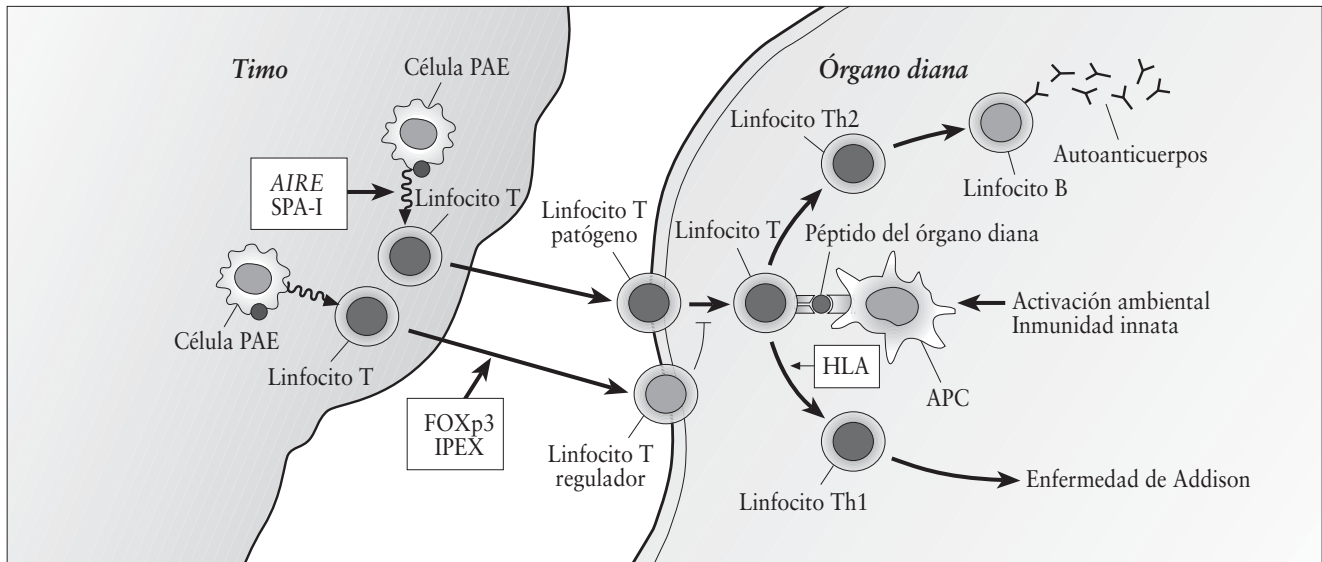


FIGURA 2. Modelo de la patogenia de la autoinmunidad en los trastornos poliendocrinos. El desarrollo de una enfermedad autoinmune viene determinado por un grupo de linfocitos T auto-reactivos que reconocen uno o más epítomos específicos de órganos. Los péptidos se presentan en la molécula HLA y son reconocidos por el receptor de los linfocitos T. El reconocimiento de moléculas propias depende de la maduración de las células T, un proceso que se inicia en el timo en la vida fetal. El FOX p3 estimula el desarrollo de los linfocitos T reguladores CD4+ y CD25+. Las células  $\beta$  producen autoanticuerpos bajo la estimulación de las células T. (Reproducido de Barker JM, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. *Síndromes de inmunoendocrinopatías*. En: Kronenberg MD, Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, eds. *Williams Tratado de Endocrinología*. Madrid: Elsevier; 2009. p. 1764<sup>(16)</sup>).

## AUTOINMUNIDAD

Existen ciertos mecanismos patogénicos comunes a todas las enfermedades autoinmunes, entre ellas la DM1: se requiere la presencia de linfocitos T CD4 auto-reactivos positivos, es decir, linfocitos T que inician una respuesta inmune frente los autoantígenos. La DM1 sería el resultante de un balance inadecuado entre los linfocitos T patogénicos y reguladores.

La autoinmunidad aparece cuando hay una pérdida de la tolerancia o de la capacidad de diferenciar entre el propio organismo y lo externo a éste<sup>(15,16)</sup>. La inducción a la tolerancia es un proceso en etapas que se inicia en el timo durante la maduración de los linfocitos T. Este proceso depende, en parte, de la presencia de antígenos periféricos en el timo. Los antígenos periféricos son aquellos que se expresan normalmente en tejidos ajenos al sistema inmunitario y con expresión en el timo a niveles bajos. Los linfocitos T que reaccionan con potencia frente a estas moléculas periféricas en el contexto del CMH son eliminados en el timo. Las células T que reaccionan con antígenos periféricos que no se expresan en el timo tienen una mayor oportunidad de escapar a la tolerancia. El gen AIRE<sup>(21)</sup> es un regulador autoinmunitario responsable de la presentación intratímica de un número de antígenos autólogos; mutaciones del mismo provocan que los autoantígenos no se presenten adecuadamente en el timo. Los estudios en el ratón Knockout han apoyado la importancia de estos fenómenos en el conocimiento del desarrollo de la autoinmunidad. Estos ratones

poseen niveles bajos de expresión de los antígenos periféricos en el timo y desarrollan infiltrados linfocitarios en múltiples órganos. La mutación de este gen en humanos causa varias combinaciones graves de enfermedades autoinmunes endocrinas, tales como la poliendocrinopatía autoinmune y candidiasis ectodérmica distrofica (APECED).

La tolerancia periférica es un mecanismo importante para la inducción de la tolerancia después de que las células T hayan madurado en el timo. Las células T anérgicas y reguladoras son responsables de la aparición de la tolerancia por los linfocitos T sin exposición previa. Un subtipo de las células T reguladoras contienen marcadores CD4, CD25 y pérdida del receptor IL7. La maduración de estas células en el timo depende del factor de transcripción FOX P3.

Mutaciones de FOX P3 derivan en un cuadro de autoinmunidad letal que incluye diabetes neonatal; este cuadro, conocido como síndrome IPEX, asocia disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía, y es ligado al cromosoma X<sup>(22)</sup>.

Las células T CD4+ activan las células  $\beta$  para producir respuesta inmunitaria humoral. Esto se produce después de que las células T CD4+ atraigan a un antígeno en el contexto de CMH sobre la superficie celular de un linfocito B. Las citoquinas producidas por los linfocitos CD4+ (más específicamente los linfocitos Th2) inducen la maduración de un linfocito B. Las células T CD4+ y la célula  $\beta$  reconocen el mismo antígeno que se ha fijado inicialmente al receptor de la inmunoglobulina en la superficie de la célula  $\beta$  y sufre un

proceso de internalización y procesado para su presentación a las moléculas del CMH de clase II. Este proceso se denomina reconocimiento ligado. El desarrollo de tolerancia en los linfocitos B depende parcialmente de este reconocimiento ligado, de forma que los clones de células  $\beta$  autorreactivas que no disponen de una célula T CD4+ que se una al antígeno en su ranura del CMH no sufrirán una activación normal.

La complejidad de los mecanismos patogénicos expuestos, para los que seguimos a Eisenbarth<sup>(15)</sup> y a Barker<sup>(16)</sup>, se resumen en la figura 2 con el texto adyacente.

En las enfermedades autoinmunes humanas frecuentemente es difícil separar la lesión debida a reacciones mediadas por autoanticuerpos o por células. En general, sin embargo, las respuestas mediadas por células se asocian a linfocitos Th1, un subtipo de las células T CD4+. Las reacciones mediadas por autoanticuerpos en general se asocian a respuestas Th2. Entonces, algunas veces una enfermedad autoinmune se puede beneficiar de un cambio de respuesta Th1 a Th2. Esto es el fundamento de nuevas posibilidades terapéuticas.

#### Autoantígenos diana

Se han identificado varios autoantígenos en la célula pancreática que pueden jugar un papel importante en la iniciación y progresión de la lesión autoinmune. Las dianas primarias de los autoanticuerpos son la proinsulina y probablemente la insulina. Otros autoantígenos son la glutámico-ácido-decarboxilasa (GAD), la proteína 2 asociada a insulinoma (IA-2 e IA-2 $\beta$ )<sup>(23-26)</sup> y el autoantígeno ZnT8, un transportador de zinc de las células beta pancreáticas.

#### Papel de la inmunidad celular

El papel de la inmunidad celular mediada por células T en la patogenia de la DM1 es incuestionable. La aparición de DM1 en un joven de 14 años con agammaglobulinemia sugiere que no se requieren células  $\beta$  para el desarrollo de la diabetes<sup>(17)</sup>.

#### Factores ambientales

En el desarrollo de la diabetes tipo 1 las influencias ambientales son otro factor importante. La mejor evidencia de esta influencia es la demostración de un rápido aumento de la incidencia de la DM1 en muchas poblaciones. La etiología del aumento de incidencia no se conoce. Una hipótesis es la hipótesis higiénica, en relación con la mejoría sanitaria que, ante el menor número de infecciones, se asociaría mayor número de procesos autoinmunes. Los estudios en gemelos indican que no todos los hermanos de gemelos monocigotos, cuando uno de ellos tiene DM1, desarrollan diabetes, aunque hay una prevalencia acumulativa a largo plazo.

El listado de factores exógenos implicados en la patogenia de la DM1 es extenso<sup>(27)</sup>: dietéticos (proteínas de la le-

che de vaca, gluten y otras proteínas vegetales, grasas, nitratos y nitritos, deficiencia de zinc, deficiencia de vitamina D), infecciones víricas (parotiditis, rubéola, citomegalovirus, enterovirus, retrovirus, rotavirus), vacunas, crecimiento elevado, factores psicosociales, latitud y temperatura, y riesgo antenatal y perinatal. El reto científico en un futuro inmediato es definir los agentes ambientales que ponen en marcha la autoinmunidad de la célula  $\beta$  y así poder evitar o detener su destrucción.

#### Papel de los virus

Los virus pueden causar diabetes en modelos animales, infectando y destruyendo las células beta directamente o iniciando el ataque autoinmune contra dichas células.

La rubéola congénita, aunque no la infección que no es congénita, aumenta el riesgo de desarrollar diabetes tipo IA de manera significativa. Esos niños suelen tener alelos HLA de alto riesgo y con frecuencia autoinmunidad tiroidea. No se conoce cómo la infección congénita favorece el desarrollo de la diabetes: las hipótesis van desde el potencial mimetismo molecular hasta las alteraciones a largo plazo de la función de las células T secundarias a la lesión congénita.

Se han encontrado respuestas IgM específicas a los virus *Coxsackie B* en el 39% de los niños recién diagnosticados de DM1 frente al 6% de los niños sanos. También los títulos de anticuerpos al virus *Coxsackie B* fueron significativamente más altos en mujeres embarazadas cuyos hijos desarrollaron posteriormente DM1. La posible importancia de la infección por enterovirus se ha puesto de manifiesto en los estudios escandinavos. La infección por enterovirus se asocia con la aparición de autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos. Se ha encontrado homología significativa entre GAD humano y la F2C proteína del *Coxsackie B* 4, lo que sugiere un posible papel de mimetismo molecular.

Se han valorado otros virus para ver si existe asociación con el desencadenamiento de la autoinmunidad. Pero desafortunadamente, el largo periodo de latencia entre el pico de actividad inmunológica y la enfermedad clínica hace que la medida de los títulos virales al comienzo de la hiperglucemia sea poco definitivo.

En síntesis, es incierto el papel jugado por los virus en la activación del proceso autoinmune.

#### Papel de la dieta

Las investigaciones han apoyado la hipótesis de que la introducción precoz de la leche bovina aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes. Esta hipótesis se basa, fundamentalmente, en los estudios retrospectivos que asocian la ingesta precoz de leche de vaca con aumento de diabetes de tipo 1A. Varios estudios prospectivos en los que los lactantes se observaban hasta que desarrollaban autoanticuerpos antiislotes no han sido capaces de encontrar esa asociación o si la



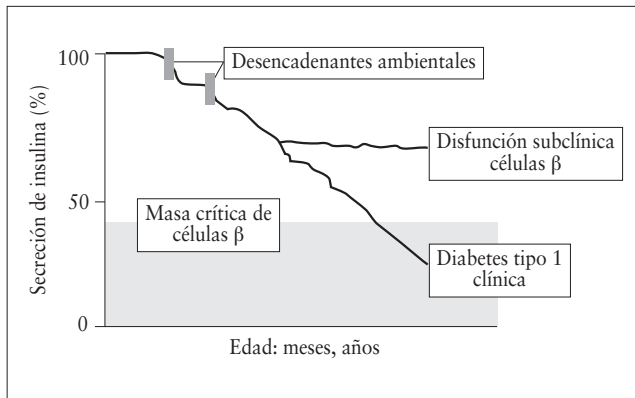


FIGURA 3. Estadios en el desarrollo de la diabetes tipo 1.

encontraban era muy débil. Se han iniciado en Finlandia estudios piloto con fórmulas infantiles exentas de proteínas de leche de vaca. Los datos preliminares sugieren que esa dieta puede producir un pequeño descenso de los autoanticuerpos frente al citoplasma de las células de los islotes pero no de los anticuerpos GAD. Estudios recientes realizados en Alemania y Denver han puesto de manifiesto que la introducción precoz de cereales (< 3 meses) puede aumentar el desarrollo de la autoinmunidad frente a los islotes pancreáticos<sup>(28,29)</sup>.

### HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1A

La evolución natural de la diabetes tipo 1A y de otras enfermedades autoinmunes puede dividirse en una serie de etapas, comenzando con la susceptibilidad genética, seguida por el desencadenamiento de la autoinmunidad, la autoinmunidad activa precediendo las manifestaciones clínicas (destrucción glandular progresiva) y finalmente la enfermedad clínicamente aparente.

La autoinmunidad contra el islote de la célula  $\beta$  pancreática precede en años a la diabetes clínica. Se pueden detectar varios autoanticuerpos séricos durante el periodo preclínico de la DM1, de los cuales tres son muy útiles desde el punto de vista clínico: anticuerpos anticélulas del islote (ICA), anticuerpos antiinsulina (AAI), anticuerpos frente a la glutámico-ácido decarboxilasa (GAD). En el cribado rutinario IA-2 puede reemplazar a los ICA o al GAD o puede ser utilizado para tener un poder predictivo adicional. Eisenbarth<sup>(15,30)</sup> ha propuesto un modelo de historia natural de la diabetes tipo 1 (Fig. 3) donde el desarrollo de la enfermedad es caracterizado por estadios, empezando con la susceptibilidad genética (estadio 1), el acontecimiento desencadenante de la iniciación de la autoinmunidad contra la célula  $\beta$  pancreática (estadio 2), la pérdida progresiva de la liberación de la insulina estimulada por la glucosa (estadio 3) y finalmente las manifestaciones clínicas de la diabetes (estadio 4). No obstante, es posible que tanto los ge-

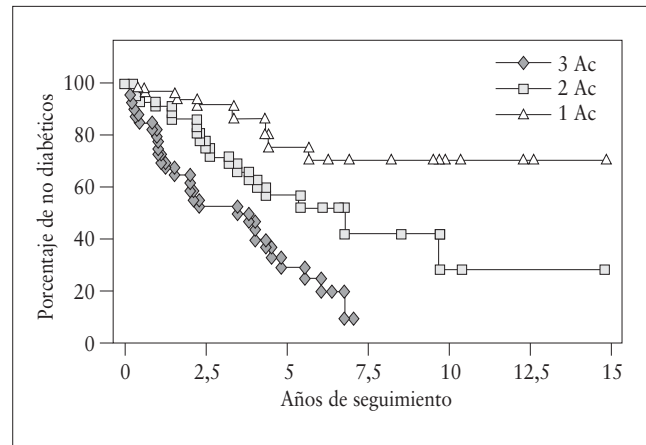


FIGURA 4. Progresión a diabetes tipo 1 según el número de autoanticuerpos (GAD, ICA512, insulina) de los familiares de primer grado de pacientes con diabetes. (Adaptado de De Verge CF, Gianani R, Kawasaki E<sup>(34)</sup>).

nes como los factores ambientales influyan en el curso del desarrollo de la diabetes de tipo 1A durante todo el periodo prediabético.

La diabetes tipo 1A puede desarrollarse a cualquier edad de la vida, desde el periodo neonatal hasta la sexta década. Existe heterogeneidad genética e inmunológica según la edad de comienzo. Los niños en quienes se desarrolla una diabetes a edades tempranas son, con mayor frecuencia, heterocigotos DR3/4, DQ8/DQ2. Además, existe evidencia de que los alelos HLA de clase I pueden influir en el inicio de la edad de la diabetes. La diferencia más característica en relación con la edad de inicio es la presencia de unos títulos más elevados de autoanticuerpos frente a la insulina (AAI) en los niños que desarrollan la diabetes a una edad más temprana. (p. ej., menores de 5 años)<sup>(31-33)</sup>. En los niños en quienes los autoanticuerpos aparecen en los 3 primeros años de vida, los anticuerpos frente a la insulina suelen aparecer primero, seguidos de los otros autoanticuerpos frente a los antígenos de la célula  $\beta$  pancreática, tales como GAD, IA-2 o IA-2 $\beta$ . En general, los niños que desarrollan los autoanticuerpos después de los 2 años son menos AAI positivos y estos AAI son de menor afinidad y a menudo son GAD positivos; raramente desarrollan múltiples anticuerpos antiislotes y no progresan tan rápidamente a la diabetes tipo 1.

En la figura 4 se expone la progresión a la diabetes tipo 1 en los familiares de primer grado de los pacientes con diabetes, subdivididos según el número de autoanticuerpos presentes<sup>(34)</sup>.

En un trabajo prospectivo realizado en 1.353 niños a partir del nacimiento se observó que los anticuerpos detectados en los primeros 6 meses derivaban de la transferencia placentaria de la madre; sin embargo, los anticuerpos que empiezan a aparecer a partir de los 9 meses generalmente persisten, siendo los AAI los que primero suelen apa-

recer y el resto más tarde. A la edad de 5 años 9 niños habían desarrollado diabetes y todos habían tenido uno o más anticuerpos. El 50% de los niños que habían tenido 2 o más anticuerpos a los 2 años tenían diabetes a los 5 años<sup>(35)</sup>. En un trabajo posterior en una cohorte de 1.610 recién nacidos se vieron los siguientes resultados: a la edad de cinco años la frecuencia de un autoanticuerpo antiislot, de múltiples autoanticuerpos y de DM1 fue 5,9, 3,5 y 1,5%, respectivamente. El riesgo de diabetes fue más elevado en aquellos con múltiples autoanticuerpos, 40% a los 5 años *versus* 3% si tenían un solo anticuerpo. La progresión hacia múltiples autoanticuerpos fue más rápida si ya tenían un autoanticuerpo a los 2 años. El riesgo de progresión a la diabetes estuvo en relación inversa con la edad de aparición de múltiples autoanticuerpos (el 50% de los niños con anticuerpos múltiples antes de los 9 meses eran diabéticos a los 2 años<sup>(36)</sup>).

Una vez que aparecen los autoanticuerpos, habitualmente persisten, observándose fluctuaciones significativas en el título de los mismos durante la fase prediabética. De los tres anticuerpos mencionados, los AAI son los menos persistentes y no todos los niños que desarrollan AAI presentan ulteriormente múltiples autoanticuerpos antiislot y diabetes. La magnitud de la respuesta autoinmune es un buen indicador de la severidad de la destrucción de la célula beta y por ello del riesgo de la diabetes tipo 1. La magnitud puede ser medida por el título y la amplitud o rango de autoantígenos afectados. Está demostrado que el riesgo para la diabetes es más elevado en aquellos con más de un autoanticuerpo antiislot positivo y en niños con título más elevado. En un análisis reciente de familiares con autoanticuerpos positivos seguidos durante 15 años, el riesgo más elevado para DM1 se asoció a títulos más elevados de AAI y respuestas de IA-2. Usando varias combinaciones de las características de los autoanticuerpos pancreáticos es posible estratificar el riesgo desde menos del 10% hasta más del 90% en los 5 años siguientes. Los datos indican que hay una jerarquía en el riesgo asociado a la diabetes en función de los diferentes autoanticuerpos pancreáticos<sup>(37)</sup>. Anticuerpos frente a IA-2 $\beta$  están asociados a un mayor riesgo de DM1 que autoanticuerpos GAD o AAI. El riesgo para desarrollar diabetes también se estratifica en función de cuán precozmente se han desarrollado los autoanticuerpos. La progresión a la diabetes es mucho más rápida cuando los autoanticuerpos ya están presentes en el primer año de vida frente a los que los desarrollan entre los 2 y 5 años.

El riesgo para desarrollar una diabetes de tipo 1A es bastante predecible, dadas sus específicas características inmunológicas, genéticas y metabólicas. Aunque hoy día aún no disponemos de una estrategia terapéutica adecuada, es importante identificar a estas personas puesto que podrían beneficiarse de actuaciones terapéuticas para prevenir la enfermedad.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE CON LA DIABETES TIPO 1

Debido a que la DM1A es una enfermedad de mecanismo autoinmune que se desarrolla en personas genéticamente susceptibles, no es sorprendente que la mayoría de los pacientes con DM1 tengan alguna enfermedad autoinmunitaria más.

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia con frecuencia a otras enfermedades de etiología o patogenia autoinmune: enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad celíaca y, en menor grado, a la enfermedad gástrica autoinmune y a la enfermedad de Addison.

En general, las enfermedades endocrinas asociadas son más frecuentes en pacientes con diabetes tipo 1 que expresan HLA-DR3<sup>(38)</sup>. Estos pacientes tienen un periodo más largo de prediabetes, presumiblemente por la destrucción más lenta de la célula beta, y tienen una mayor prevalencia de anticuerpos anticélula beta comparados con los pacientes que expresan HLA-DR4; estos últimos son diagnosticados a una edad más temprana, tienen anticuerpos antiinsulina positivos y son menos propensos a desarrollar otras enfermedades endocrinas autoinmunes.

En el estudio llevado a cabo por Barker<sup>(39)</sup> para conocer la prevalencia de autoanticuerpos en 814 pacientes con DM1 diagnosticada a una edad media de 9,5 años y una duración de 3,4 años, se puso de manifiesto que una tercera parte de los mismos tenían autoanticuerpos tiroideos, transglutaminasa y/o 21-hidroxilasa. Un 29% fue positivo para anticuerpos antitiroideos, 10% para antitransglutaminasa y el 1,5% para 21-hidroxilasa. Además, el análisis del HLA demostró asociación DR3-DQ2 en homocigosidad con la presencia de autoanticuerpos tiroideos y transglutaminasa y los individuos DR3/4 con DRB1\*0404 tenían con más frecuencia anticuerpos frente a 21-OH.

### ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

La enfermedad tiroidea autoinmune más frecuente en niños y adolescentes diabéticos es la tiroiditis crónica autoinmune<sup>(39-43)</sup>.

Hasta un 20 por ciento de pacientes con DM1 tienen anticuerpos antitiroideos positivos (antiperoxidasa y/o antitiroglobulina) y hasta el 5 por ciento o más de los pacientes con diabetes tipo1 desarrollan hipotiroidismo autoinmune. La prevalencia de tiroiditis autoinmune es más elevada en niñas que en niños y aumenta con la edad y la duración de la diabetes.

Aquellos pacientes con anticuerpos anticélula beta pancreática (glutámico ácido decarboxilasa: anti-GAD) tienen mayor riesgo para desarrollar anticuerpos antitiroideos<sup>(41)</sup>. Asimismo, subtipos HLA específicos (por ejemplo, HLA-DQB1\*0302) han sido asociados a mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune.

Los pacientes con anticuerpos antitiroideos pueden estar eutiroides, o pueden desarrollar un hipotiroidismo y necesitar tratamiento sustitutivo. Rara vez presentan un hipertiroidismo, siendo la prevalencia del mismo del 1 al 2% en pacientes con DM1.

En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo en 204 pacientes pediátricos con DM1, el 17,6% presentaban enfermedad tiroidea autoinmune estando eutiroides el 77%; presentaban hipotiroidismo subclínico el 11%, hipotiroidismo el 3%, hipertiroidismo subclínico un 3% e hipertiroidismo manifiesto otro 3%<sup>(43)</sup>.

Dada la alta prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con diabetes tipo 1, se debe llevar a cabo de manera periódica –anual– un cribado de enfermedad tiroidea con la determinación de anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina) y/o TSH. Al diagnóstico se determinarán los anticuerpos y, si son positivos, se determinará la TSH, monitorizándose la TSH anualmente o ante síntomas de hipo o hipertiroidismo, no precisando repetir los anticuerpos en el futuro. Si la TSH está elevada, se determinará T4 libre y se iniciará tratamiento sustitutivo<sup>(44,45)</sup>.

## ENFERMEDAD CELÍACA

La prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) es 1 de cada 100 en la población general.

Aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes con DM1 desarrollan enfermedad celíaca, diagnosticada mediante biopsia intestinal<sup>(46)</sup>. Entre un 7 y un 10 por ciento tienen anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa IgA positivos. El riesgo está aumentado en pacientes con diabetes tipo 1 que expresan HLA DR3-DQ2. Es importante destacar que un tercio de los pacientes homocigotos para DR3-DQ2 con diabetes de tipo 1A expresan autoanticuerpos transglutaminasa y la mitad de ellos tienen atrofia intestinal en la biopsia<sup>(10)</sup>. A menudo la EC es asintomática, pero pueden existir alteraciones como crecimiento deficiente, hipoglucemias inexplicables y/o síntomas gastrointestinales.

Se recomienda el despistaje de la misma en todos los niños y adolescentes con DM1 al diagnóstico y anualmente durante los primeros 5 años, espaciándose cada 3 años posteriormente<sup>(44)</sup>. La determinación de anticuerpos IgA antiendomiso o transglutaminasa es un test adecuado para el diagnóstico de sospecha de EC siempre que los valores de inmunoglobulina IgA sean normales. Si existe deficiencia de IgA, esos anticuerpos serán negativos, debiendo realizarse, en ese caso, anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa IgG. En los pacientes menores de 2 años, el cribado se llevará a cabo mediante anticuerpos antigliadina porque en ese periodo de edad los anticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso IgA pueden ser negativos.

Si el test de despistaje para EC es positivo, se debe enviar el paciente al gastroenterólogo para confirmación con

biopsia intestinal. Confirmada la EC, se instaurará dieta sin gluten.

En un estudio realizado por nuestro grupo en 261 pacientes diabéticos pediátricos, un 8% presentaban EC; la edad media al diagnóstico de la diabetes fue de 6,7 años. Se había diagnosticado la EC previamente en un 19%, de manera simultánea con la DM1 en un 24 % y en un 57% el diagnóstico de EC fue posterior al de la diabetes, con un intervalo medio de 6 años. En este último grupo, la diabetes había comenzado a edad más temprana y en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de EC se hizo en los primeros 5 años de la diabetes, estando todos asintomáticos<sup>(47)</sup>.

## ENFERMEDAD DE ADDISON

Es una enfermedad endocrina autoinmune muy poco frecuente en la población general, presentándose en 1 cada 10.000 individuos. La población con diabetes tipo 1 tiene mayor riesgo, teniendo autoanticuerpos circulantes adrenales –anticuerpos frente a la 21 hidroxilasa esteroidea– asociados a la enfermedad de Addison el 2% de los pacientes con DM1, aunque menos del 1% tienen adrenalitis autoinmune<sup>(39)</sup>. Hay genotipos específicos asociados a mayor riesgo de enfermedad de Addison: DRB1\*0404-DQ8 y DR3-DQ2<sup>(48)</sup>.

Se debe sospechar insuficiencia suprarrenal autoinmune en caso de disminución de las necesidades de insulina con aumento de frecuencia de las hipoglucemias, especialmente al alba o en ayunas. Si el paciente, además, tiene hiperpigmentación, astenia, pérdida de peso o hiponatremia e hipercaliemia, se deben llevar a cabo tests hormonales diagnósticos urgentemente. La positividad de los anticuerpos adrenales obliga a descartar insuficiencia suprarrenal. Si los niveles de ACTH son elevados y los de cortisol matutino (8 a.m.) bajos, estamos ante una insuficiencia suprarrenal. En pacientes con niveles bajos de cortisol y valores normales de electrolitos, se llevará a cabo un test de ACTH para valorar la respuesta del cortisol. Si los niveles de ACTH son todavía normales, el diagnóstico se confirmará por una respuesta baja del cortisol en el test de ACTH. La deficiencia de mineralocorticoides, si existe, se pondrá en evidencia por la hiponatremia, hipercaliemia y niveles de renina elevados.

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal con glucocorticoides y mineralocorticoides es para toda la vida. En estos pacientes, los requerimientos de insulina matutina pueden ser superiores a las cantidades requeridas por los pacientes con función adrenal normal. En caso de estrés, infecciones y actividades deportivas, estos enfermos y sus familias serán instruidos para aumentar la dosis de glucocorticoides. Si hay accidentes, cirugía o infecciones graves, debe llevarse a cabo el tratamiento con glucocorticoides por vía parenteral y a dosis de estrés.

La determinación de los autoanticuerpos órgano-específicos proporcionan una manera sencilla de cribado de la

**TABLA 2.** Asociaciones genéticas con la enfermedad autoinmunitaria.

Gen	Polimorfismo/mutación	Enfermedad	Herencia
HLA	DR3-DQ2/DR4-DQ8 DR3-DQ2 DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8 DR3-DQ2/DR4-DQ8 DR3-DR5	DM1 Enfermedad celíaca Enfermedad de Addison Enfermedad de Graves Hipotiroidismo	Multigénica
MIC-A	5, 5.1 4, 5.1 5.1	DM1 Enfermedad celíaca Enfermedad de Addison	Multigénica
PTPN22	Sustitución de triptófano por arginina en posición 620	DM1 LES AR Enfermedad de Graves Hipotiroidismo Vitíligo	Multigénica
CTLA-4	CT60 CT60; +49A/G CT60; +49A/G +49A/G +49A/G	DM1 Enfermedad de Graves Hipotiroidismo Enfermedad celíaca Enfermedad de Addison	Multigénica
AIRE	Múltiples mutaciones	SPA-I	Autosómica recesiva
FOXP3	Múltiples mutaciones	IPEX	Ligada al X

*Tomada de Barker<sup>(16)</sup>.*

autoinmunidad en una población susceptible como es la de los enfermos diabéticos tipo 1, con la posibilidad de prevenir morbilidad y mortalidad.

### SÍNDROMES POLIENDOCRINOS AUTOINMUNITARIOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO I

La mayoría de los trastornos endocrinos autoinmunitarios, como la DM1 o la enfermedad tiroidea autoinmune, aparecen de forma aislada. No obstante, se han caracterizado dos síndromes poliendocrinos autoinmunitarios distintos, SPA-I y SPA-II, con una serie de entidades clínicas características en cada uno, pudiendo ser la DM1 autoinmune una de ellas.

Se ha generado gran cantidad de información respecto a la fisiopatología de los síndromes poliendocrinos autoinmunes y sus trastornos asociados por genetistas, inmunólogos y endocrinólogos. En particular, se están empezando a definir los *loci* genéticos de la susceptibilidad a la enfermedad y los autoantígenos órgano-específicos contra los que actúa el sistema inmunitario (Tabla 2).

La evolución natural de los trastornos autoinmunitarios, al igual que señalábamos en la DM1, puede dividirse en una serie de etapas, comenzando por la susceptibilidad genética, seguido por el desencadenamiento de la autoinmunidad (por agente exógeno o no, por ejemplo, la gliadina), la autoinmunidad activa, precediendo a las manifestaciones clí-

nicas (destrucción glandular progresiva) y, finalmente, la enfermedad manifiesta.

Aunque se ha observado una agregación familiar en el SPA-II, no existe un patrón claro de herencia (Tabla 3). La susceptibilidad probablemente viene determinada por múltiples *loci* genéticos (siendo el de mayor efecto el del HLA) que interactúan con factores ambientales. Las enfermedades autoinmunitarias comparten factores de riesgo genético comunes, incluyendo el HLA, el gen A relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo 1 (MIC-A), el gen de la fosfatasa tirosina linfoide (PTPN22) y el antígeno 4 asociado con el linfocito T citotóxico (CTLA-4). Por ejemplo, el genotipo del HLA con riesgo máximo asociado con una DM1 es DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DQ8 = DQA1\*0301-DQB1\*0302). Un subtipo específico de DR4 de este gen, el DRB1\*0404, muestra una estrecha asociación con la enfermedad de Addison. El haplotipo DR3-DQ2 se asocia con la enfermedad celíaca, tanto en presencia como en ausencia de DM1, y también con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Muchos de las enfermedades del SPA-II se asocian con un haplotipo HLA extendido formado por HLA-A1, B8, DR3, DQA1\*0501, DQB1\*0201 y HLA-DR4, DQA1\*0301, DQB1\*0302 (48). Los polimorfismos genéticos órgano-específicos se han asociado con la aparición de enfermedades autoinmunes específicas. Por ejemplo, los polimorfismos de número variable de repeti-



**TABLA 3.** Comparación de las características del síndrome poliendocrino autoinmunitario.

Características	SPA-I	SPA-II
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Poligénica
Gen asociado	Mutación del gen AIRE	HLA-DR3 y DR4 asociados
Asociación con el sexo	Misma incidencia en sexos	Predominio en el sexo femenino
Edad de aparición	En la infancia	Pico de inicio entre los 20 y 60 años
Manifestaciones clínicas	Candidiasis mucocutánea Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison	Diabetes tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria Enfermedad de Addison

ciones en tándem (VNTR) del gen de la insulina se han asociado con la aparición de la diabetes tipo 1. De manera similar, los polimorfismos del gen de la tiroglobulina se asocian con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Defectos genéticos puntuales, como el AIRE<sup>(21)</sup> y el FOXP3<sup>(22)</sup>, producen una autoinmunidad multiorgánica.

Aunque se sabe que la genética desempeña un papel importante en el desarrollo de la autoinmunidad, se precisa un desencadenante, ambiental o de otro tipo, que inicie el proceso. En la enfermedad celíaca se ha identificado el gluten. Como ya se ha referido, los lactantes expuestos a los cereales a edad muy temprana desarrollan diabetes y EC de manera más precoz que los que los reciben más tardíamente<sup>(28,29)</sup>. Las investigaciones en curso tratan de identificar otras asociaciones ambientales.

El síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (SPA-I) se denomina también APECED (del inglés *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) o síndrome de Whitaker. Es un trastorno infrecuente de herencia autosómica recesiva que está causado por defectos en el gen regulador autoinmunitario (AIRE) en el cromosoma 21q22.3. Se presenta en el niño pequeño o en el adolescente y al menos dos de las tres afecciones principales (insuficiencia suprarrenal, paratiroidea y candidiasis crónica) deben estar presentes para establecer el diagnóstico. Se han descrito al menos 45 enfermedades causadas por la mutación del gen AIRE<sup>(49,50)</sup>, y más de 140 pacientes en 2 grandes series en Finlandia y Estados Unidos. Las mutaciones causantes de enfermedad están asociadas a defecto parcial de la inmunidad celular, que se manifiesta por candidiasis crónica superficial y distrofia ectodérmica. Las enfermedades endocrinas autoinmunes más frecuentemente asociadas son el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison. La diabetes puede aparecer en la edad pediátrica en el 10% de los afectados, aumentando la prevalencia a medida que avanza la edad. El control de la diabetes puede ser difícil si existen enfermedades endocrinas asociadas y malabsorción. El SPA-I se reconoce característicamente durante la primera infancia. Los niños pueden presentar una candidiasis mucocutánea crónica o recurrente durante el primer año de vida que a continuación se sigue de hipoparatiroidismo

y enfermedad de Addison, pero pueden aparecer nuevos componentes a cualquier edad. Por ello, es importante establecer un seguimiento de por vida para detectar precozmente los componentes adicionales. Se han descrito anticuerpos antiparatiroideos y antisuprarrenales. Los autoanticuerpos de reacción cruzada desempeñan un papel importante en la afectación multiorgánica del síndrome. Así, los autoanticuerpos contra la triptófano hidroxilasa en la enfermedad intestinal, la tirosina hidroxilasa en la alopecia areata, etc. Se han detectado GAD hasta 8 años antes de aparecer la diabetes desde punto de vista clínico. Todos los pacientes tienen anticuerpos antiinterferón. Los hermanos de un paciente afecto se debe considerar afectado con la presencia solamente de uno de los trastornos.

Dentro de los síndromes poliendocrinos autoinmunitarios, el tipo 2 es el más frecuente. El SPA-II está peor definido e incluye grupos de enfermedades solapadas. Una característica del SPA-II es la estrecha asociación con genes polimórficos del HLA. Además del HLA, existen otros muchos *loci* genéticos que probablemente contribuyen a la susceptibilidad para desarrollar el SPA-II.

El SPA-II abarca lo que algunos clínicos subdividen en SPA-II (enfermedad de Addison más DMT1 o autoinmunidad tiroidea) y SPA-III (autoinmunidad tiroidea más otra enfermedad autoinmunitaria, diferente de Addison o DM1). Es más frecuente en las mujeres, suele aparecer en la etapa adulta y muestra una agregación familiar. El SPA-II generalmente se define por la aparición de dos o más de las siguientes entidades: insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1A, hipogonadismo primario, miastenia gravis y enfermedad celíaca. Aunque la diabetes se puede ver en los dos síndromes, es más frecuente en el SPA-II. Con elevada frecuencia aparece también vitíligo, alopecia, serositis y anemia perniciosa, en las personas afectadas así como en sus familiares. Además, pueden detectarse los autoanticuerpos órgano-específicos circulantes incluso en ausencia de enfermedad clínica. El riesgo de autoinmunidad es mayor en los familiares de pacientes con SPA-II. El desarrollo crónico de la autoinmunidad órgano-específica requiere la evaluación endocrinológica del paciente con el síndrome y sus familias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson, MA, Maclaren, NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1428.
2. McCulloch, DK, Palmer, JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1991; 8: 800-4.
3. Noble JA, Valdes AM, Cook M et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 1134-48.
4. Nepom GT, Knowk WW. Perspectives in diabetes: molecular basis for HLA-DQ association with IDDM. *Diabetes.* 1998; 47: 1117-84.
5. Davies, JL, Kawaguchi, Y, Bennett, ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 1994; 371: 130-6.
6. Concannon, P, Rich, SS, Nepom, GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1646-54.
7. Cooper, JD, Smyth, DJ, Smiles, AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet.* 2008; 40: 1399-401.
8. Eisenbarth GS, Elsey C, Yu L, et al. Infantile anti-islet autoimmunity: DAISY study (abstract). *Diabetes.* 1998; 47: A210.
9. Nepom GT. Immunogenetics and IDDM. *Diabetes Rev.* 1993; 1: 93-103.
10. Shenker M, Hummel M, Ferber K et al. Early expresión and high prevalence of islet antibodies for DR3/DR4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with type 1 diabetes: the german BABYDIAB study. *Diabetologia.* 1999; 42: 671-7.
11. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007; 39: 857-64.
12. Aly, TA, Ide, A, Jahromi, MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 14074-9.
13. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ.* 1999; 318: 698-702.
14. Kaprio, J, Tuomilehto, J, Koskenvuo, M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia.* 1992; 35: 1060-7.
15. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Diabetes mellitus tipo 1. En: Kronenberg MD, Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, eds. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 1405-30.
16. Barker JM, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. Síndromes de inmu-noendocrinopatías. En: Kronenberg MD, Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, eds. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 1763-71.
17. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1036-40.
18. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1984; 33: 176-83.
19. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes.* 2004; 53: 3020-3.
20. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 1.
21. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the timus by the AIRE protein. *Science.* 2002; 298: 135-41.
22. Powell BR, Buist NR, Stenzel. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatrics.* 1982; 100: 731-7.
23. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature.* 2005; 435: 220-3.
24. Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest.* 2006; 116: 3258-65.
25. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990; 347: 151-6.
26. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care.* 1997; 20: 208-14.
27. Knip M. Etiopatogenic aspects of type 1 diabetes. En: Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Kiess W, eds. *Diabetes in childhood and adolescence.* Basel: Karger; 2005. p. 1-27.
28. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of cerebral exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA.* 2003; 290: 1713-20.
29. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003; 290: 1721-8.
30. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Eng J Med.* 1986; 314: 1360-8.
31. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes: inverse log linear correlation with age. *Diabetes Care.* 1988; 11: 736-9.
32. Arslanian SL, Becker DJ, Rabin B, et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes.* 1985; 34: 926-30.
33. Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, et al. Life-table análisis of progresión to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes.* 1989; 38: 1320-5.
34. De Verge CF, Gianan R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first degrees relatives using a combination of insulin, GAD65, and ICA512 bdc/IA2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996; 45: 926-33.
35. Ziegler A, Hummel M, Schenker M, et al. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the two years analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes.* 1999; 48: 460-8.

36. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 882-6.
37. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes.* 2004; 53: 384-92.
38. Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol.* 2004; 65: 640-7.
39. Barker JM, Yu J, Yu L, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 28: 850-5.
40. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1346-50.
41. Sumnik Z, Drevinek P, Snajderova M, et al. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 851-8.
42. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 411-4.
43. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 1999; 12: 27-31.
44. Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 1111-7.
45. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009; 71: 201-6.
46. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 495-8.
47. Nóvoa Medina Y, López-Capapé M, Lara Orejas E, et al. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo 1. *An Pediatr.* 2008; 68: 13-7.
48. Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB\*04 and DQ alleles: expression of 21 hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 328-35.
49. Perheentupa J. APS-I/APECED: The clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 295-320.
50. Kumar PG, Laloraya M, She J. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 321-38.



# X CONGRESO de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP)

**1 y 2 de octubre de 2010**

Colegio Oficial de Médicos de Madrid

## Programa científico

VIERNES 1 DE OCTUBRE

- 08.45 Salutación y bienvenida. *A. Carrascosa*
- 09.00 **Actualizaciones en alimentación y nutrición pediátrica**  
Moderadores: *M. Bueno, P. Sanjurjo*
- Hipovitaminosis D en la edad pediátrica. Relación con la adiposidad. *R. Leis*
  - Nutrición en los errores innatos del metabolismo. *J. Dalmau*
  - Ciencias ósmicas y futuro de la investigación en nutrición pediátrica. *A. Gil*
- 11.00 Café
- 11.30 **Investigaciones en curso. Sesión I**  
Moderadores: *M. Cruz, R. Tormo*  
Presentaciones 1 a 5
- 13.45 Comida
- 15.00 **Investigaciones en curso. Sesión II**  
Moderadores: *A. Ferrández, C. Sierra*  
Presentaciones 6 a 10
- 17.15 Café

17.45 Becas Ángel Ballabriga.  
Entrega de diplomas

18.15 Asamblea general de socios

SÁBADO 2 DE OCTUBRE

- 09.00 **Investigaciones en curso. Sesión III**  
Moderadores: *R. Tormo, L. Ros*  
Presentaciones 11 a 15
- 11.15 Café
- 11.45 **Temas a debate. Deficiencias de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia**  
Moderadores: *E. Domenech, L. Peña*
- Prevalencia y sus causas. Consideraciones generales. *R. Lama*
  - Posibilidades de suplementar hierro. *A. Morais*
  - Posibilidades de suplementar vitamina D y calcio. *J.C. Moreno*
- 13.45 **Conferencia de clausura**  
Moderador: *R. Jiménez*
- Síndrome metabólico en pediatría. *M. Moya*

# Nutrición en los errores innatos del metabolismo

J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana

*Unidad de Nutrición y Metaboloopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de las bases bioquímicas y moleculares de los errores innatos del metabolismo (EIM) han permitido un mayor número de diagnósticos y la posibilidad de iniciar tratamientos precoces. Éstos pueden ser sintomáticos, de soporte vital, enzimáticos, nutricionales, etc. De todos ellos, con el que se tiene mayor experiencia acumulada es el tratamiento nutricional ya que es con el que se ha demostrado mayor eficacia y en un mayor número de enfermedades<sup>(1,2)</sup>.

## ENFERMEDADES QUE RESPONDEN A MEDIDAS DIETÉTICAS Y NUTRICIONALES

### 1. Errores innatos del metabolismo de las proteínas

En este grupo se encuentran las siguientes aminoacidopatías: fenilcetonuria (PKU), tirosinemia tipo 1, homocistinuria, enfermedad de jarabe de arce (MSUD) y acidemias orgánicas (principalmente las acidemias isovalérica, propiónica y metilmalónica), así como en las alteraciones del ciclo de la urea.

Desde el punto de vista fisiopatológico el tratamiento de las aminoacidopatías consiste en eliminar el o los aminoácidos que no pueden ser metabolizados, junto con un aporte proteico “de seguridad”. El tratamiento de las alteraciones del ciclo de la urea consiste en administrar el mínimo proteico según la tolerancia de cada paciente. El problema se plantea al considerar que no se conocen exactamente las necesidades de proteínas de un niño sano y por tanto tampoco en un paciente con un EIM<sup>(3)</sup>.

Por otro lado, se hace evidente la necesidad de disponer de unos marcadores biológicos que indiquen la idoneidad de una dieta tan especial como es la de un paciente afecto de una EIM. El crecimiento y desarrollo adecuado junto con los parámetros bioquímicos nutricionales básicos han sido clásicamente los indicadores de la eficacia de la dieta. Al excluir

de la dieta los alimentos proteicos las posibles deficiencias pueden ser de proteínas, vitamina B<sub>12</sub>, hierro, zinc, etc. por lo que hay que realizar su control analítico. No obstante la normalidad en estos parámetros no significa necesariamente que el EIM de las proteínas esté bien controlado. Por ello se precisan marcadores más específicos como son las determinaciones plasmáticas del aminoácido problema<sup>(4)</sup> aunque puede ser insuficiente ya que no reflejan su concentración en determinados órganos en donde pueden tener el efecto patogénico<sup>(5)</sup>. Las técnicas actuales para determinación de estos metabolitos como la RMN espectroscópica no son suficientemente sensibles por lo que la investigación básica deberá proporcionar la identificación de determinadas sustancias o RNA de determinadas proteínas que sirvan de marcadores biológicos para el control de estas enfermedades.

Actualmente hay estudios que sugieren la posibilidad de tratamiento con “aminoácidos neutros grandes” (LNAAs) (fenilalanina, tirosina, leucina, metionina, isoleucina, triptófano, histidina, valina, treonina y glutamina)<sup>(6)</sup>.

### 2. Errores innatos del metabolismo de los lípidos

Algunas de las enfermedades englobadas en los trastornos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos (T- $\beta$ OAG) responden a las modificaciones de la cantidad y calidad del aporte de lípidos. En los T- $\beta$ OAG de cadena larga y muy larga el tratamiento se basa en evitar el ayuno y controlar la lipólisis mediante una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta<sup>(7)</sup>. En el tratamiento de los T- $\beta$ OAG de cadena media hay que evitar los alimentos ricos en MCT.

El riesgo de las modificaciones cuantitativas de los lípidos de la dieta es el limitado aporte calórico y de vitaminas liposolubles insuficiente por lo que este tipo de dietas deben ser controladas estrictamente por equipos expertos.

### 3. Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono

La dieta sin galactosa/lactosa en la galactosemia, y sin fructosa en la intolerancia hereditaria a la fructosa es muy



eficaz. Sin embargo, tras años de uso, actualmente se sabe que en el caso de la galactosemia puede no prevenir la disfunción ovárica y algunos trastornos en el SNC.

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades cuyo tratamiento tiene como objetivo mantener niveles óptimos de glucemia y prevenir sus oscilaciones. En estas enfermedades es imprescindible aportar muy frecuentes de alimentos para prevenir las oscilaciones de la glucemia, por lo que la técnica (gastroclisis nocturna, gastrostomía) es tan importante como las características de la dieta (8). Este tipo de dietas pueden ser deficitarias en calcio, ácido ascórbico y otros micronutrientes.

#### 4. Otros errores innatos del metabolismo: enfermedades peroxisomales

El mejor conocimiento de las bases bioquímicas de estas enfermedades ha llevado a intentar algunos tratamientos con ciertos suplementos dietéticos. Algunas enfermedades peroxisomales que cursan con aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido fitánico (como la condrodismia rizomiélica, enfermedad de Refsum, etc.) se ha intentado dietas pobres con ácido fitánico, con lo que se ha conseguido mejoras en el perfil bioquímico. En el síndrome de Zellweger el tratamiento con ácido docosohexaénico ha sido eficaz en algunos casos. En la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en la que hay acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (C24:0 a C28:0) se ha ensayado tratamiento con una mezcla de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de Lorenzo). Clínicamente no ha habido mejoras por lo que la posible indicación es en la prevención de la progresión de la enfermedad<sup>(9)</sup>.

#### COMENTARIOS

Actualmente se dispone de un amplio abanico para el tratamiento de los EIM, de los cuales el nutricional es con el que se tiene mayor experiencia en tiempo y eficacia.

Las modificaciones dietéticas deben ser realizadas por equipos expertos ya que no se conoce la dieta “ideal” para cada enfermedad. Además pueden ser deficitarias en ener-

gía, macro y micronutrientes, y tienen que ser apetecibles. Actualmente se está viendo efectos secundarios tras años de utilización. Así pues hay que saber qué enfermedades responden a tratamiento dietético, cómo modificar la dieta, efectos secundarios de las dietas modificadas, y riesgos de las mismas, por lo que es imprescindible intensificar la investigación y aumentar el número de unidades clínicas especializadas en estas enfermedades<sup>(10)</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echeverría L. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª Edición. Madrid: Ergon; 2010. p. 245-63.
2. Ruiz M, Sánchez Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Drug Farma; 2007.
3. Van Rijn M, Hoeksma M, Saber P et al. Protein metabolism in adult patients with phenylketonuria. *Nutrition*. 2007; 23: 445-53.
4. Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (eds). *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
5. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow-up of patients: The impact of compartmentation. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31: 7-10.
6. Ahring KK. Large neutral amino acid in daily practice. *J Inher Metab Dis*. 2010 Mar 19. [Epub ahead of print].
7. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from workshop. *J Inher Metab Dis*. 2009; 32: 498-505.
8. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47: S15-S21.
9. Aubourg P. Adrenoleucodystrophie liée à l'X. *Ann d'Endocrinologie*. 2007; 68: 317-24.
10. Gil M, Dalmau J, Sanjurjo P. Nutrición en los errores innatos del metabolismo. En: Gil A (ed). *Tratado de Nutrición*. 2ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 367-86.

## Ciencias “ómicas” y futuro de la investigación en nutrición pediátrica

A. Gil

*Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada y Presidente del Congreso Internacional de Nutrición 2013*

### RESUMEN

Durante los últimos 60 años la Biología Molecular se ha desarrollado espectacularmente y ha generado toda una serie de técnicas poderosas para investigar el funcionamiento de los seres a nivel molecular. La Nutrición molecular investiga el papel de los nutrientes y de los componentes no nutritivos de los alimentos a nivel molecular, incluyendo sus interacciones con las cascadas de señalización celular y sus interacciones con el genoma.

Las diferencias fenotípicas que distinguen a los individuos en la especie humana se deben en gran medida a las diferencias en la secuencia de sus genes, fundamentalmente centrada en la existencia de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), a las variantes en el número de copia (CNV, *Copy Number Variants*) de algunos genes, así como al patrón de metilación génica. Todo ello influye en la expresión de numerosos genes y, por tanto, los tipos y concentraciones de las proteínas codificadas lo cual se traduce en cambios metabólicos concretos que, finalmente, condicionan la existencia de fenotipos concretos. Las variaciones en la secuencia génica y en su patrón de metilación, así como las variantes en el número de copias de los genes, puede condicionar la actividad de numerosas enzimas y transportadores, influyendo en su actividad metabólica y, por tanto, el fenotipo del individuo, y condicionando las necesidades específicas de nutrientes del individuo. Ello significa que, al contrario de lo que la Nutrición clásica ha preconizado, se necesita disponer de requerimientos nutricionales de individuos concretos y no tanto de poblaciones, pasando de una Nutrición poblacional a una Nutrición personalizada.

Tradicionalmente se ha asumido que la expresión génica en los eucariotas no estaba influenciada directamente por los nutrientes sino por la acción de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. Sin embargo, la dieta representa

un potente mecanismo para modificar el ambiente celular de numerosos órganos y, por consiguiente, del individuo. Así, durante los últimos años se han encontrado numerosas evidencias de que los cambios ambientales provocados por los nutrientes y otros componentes de los alimentos en el entorno celular modifican la expresión de numerosos genes. Este hecho abre la perspectiva de modificar la expresión génica, tanto en sujetos sanos como enfermos, a través de la manipulación de la dieta.

La **Nutrigenómica**, en un sentido amplio, es la ciencia que explica los mecanismos moleculares por los que los componentes de los alimentos, tanto nutrientes como otros compuestos químicos no nutrientes, afectan a la salud de los individuos a través de la alteración de la estructura y expresión de sus genes. Para poder caracterizar la interacción nutriente-genoma a diferentes niveles es necesario generar diversos biomarcadores apropiados. La **genómica** estudia la secuencia de los genes y la heterogeneidad de dichas secuencias tanto en las regiones codificantes (exones) como en las no codificantes (genes promotores e intrones). La **epigenómica** se encarga del estudio de las modificaciones covalentes del DNA y de las histonas y de sus influencias sobre la expresión génica. La **transcriptómica** evalúa la expresión de diferentes genes mediante la determinación cuantitativa de los mRNA en un determinado tipo celular, tejido u órgano en determinadas circunstancias; la **proteómica** permite la identificación y cuantificación del conjunto de proteínas celulares generadas por la lectura de los distintos mRNA; el siguiente nivel es la **metabolómica**, que estudia el patrón y concentración de todos los metabolitos de un determinado fluido corporal, tejido u órgano. La integración de todos los datos aportados por las herramientas anteriores permite conocer mejor la Biología de un sistema.

La aplicación de estas nuevas herramientas en el ámbito de la Nutrición Pediátrica y sus efectos en la prevención y tratamiento de las enfermedades promete generar una nueva era de conocimiento sin parangón.

# Deficiencia de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Prevalencia y sus causas. Consideraciones generales

R.A. Lama More

*Unidad de Nutrición y enfermedades metabólicas. Hospital Infantil Universitario La Paz. UAM. Madrid*

## RESUMEN

La deficiencia de micronutrientes es la forma de malnutrición más generalizada en el mundo y afecta sobre todo a los niños y a las mujeres adultas. Durante la infancia y adolescencia el déficit de micronutrientes tiene gran trascendencia en el crecimiento y desarrollo neurológico lo que va a trascender en su calidad de vida en la edad adulta. El déficit de Zinc por ejemplo, aparte de influir en la incidencia de infecciones, afecta el crecimiento y hoy se sabe que un tercio de la población mundial es deficitaria de Zinc<sup>(1)</sup>. En ocasiones el déficit de micronutrientes condiciona mutaciones bacterianas cuya infección condiciona epidemias de patología diversa como ocurrió con la miocardiopatía de Keshan por déficit de selenio y la neuropatía óptica periférica de Cuba en la que se objetivó una mutación del Cocsakie CV9 en relación con déficit de Selenio, vitamina E,  $\alpha$  y  $\beta$  carotenos y licopeno<sup>(2)</sup>.

Es importante recordar que en nuestro medio el déficit de micronutrientes es en general subclínico y en ocasiones se ha visto relacionado con manifestaciones patológicas tanto el déficit vitamínico como el déficit de minerales, como ocurre con el déficit de ácido fólico y los defectos del tubo neural y el déficit de zinc con afectación del crecimiento. Muchas vitaminas juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas por su papel antioxidante y su participación en la regulación de la metilación, hoy se sabe que además pueden tener efectos inhibitorios de la inflamación ( $\alpha$  tocoferol, zinc y vitamina A) de la angiogénesis ( $\alpha$ -tocopherol, vitamin A, C, y D), osteoartritis (Vitamina C, Ca. y vitamina D). La ingesta de calcio puede tener efecto en los niveles de colesterol y al formar compuestos insolubles con la grasa y sales biliares disminuye el contacto entre carcinógenos y mucosa intestinal. Es bien conocido el papel de la vitamina D y el calcio en la densi-

dad ósea disminuyendo la osteoporosis y las fracturas de cadera.

Por todo ello se plantea la necesidad de aumentar el aporte de micronutrientes que puede realizarse mediante suplementos o fortificando los alimentos. Aunque está demostrada la reducción de patología con la fortificación de alimentos, en España la fortificación de alimentos es habitual, sin embargo es irregular, la fortificación con ácido fólico por ejemplo en la revisión realizada por Samaniego y cols. es irregular y los diferentes alimentos fortificados aportan entre un 15 y un 430% de la Cantidad diaria recomendada y de ellos, el 75% tenían adición de vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub><sup>(3)</sup> Para determinar la población diana de esta fortificación es necesario conocer la importancia del déficit de micronutrientes en nuestra población pediátrica.

La prevalencia de déficit de micronutrientes es menor en Europa y en Estados Unidos que en el resto del mundo, sin embargo en España la prevalencia del déficit de algunos micronutrientes es superior al de los países Europeos, posiblemente debido a la fortificación de alimentos. En España se dispone de pocos datos acerca del aporte de nutrientes a nivel nacional, casi todos los estudios son locales o Comunitarios.

En el estudio EnKid (1998-2000), que es uno de los pocos estudios nacionales, se pudo evidenciar que los niños y adolescentes son poblaciones de riesgo de déficit de ingesta de micronutrientes sobre todo de hierro y vitaminas C, E, B<sub>6</sub>, y ácido fólico. Este déficit se puso en relación con el nivel económico, la educación de los padres, la vivienda rural o urbana de la obesidad y del hábito de fumar<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, los estudios poblacionales en general son estudios de ingesta y hay muy pocos estudios de concentración sérica de micronutrientes, este aspecto es interesante ya que la biodisponibilidad de los nutrientes varía según la forma química, la administración, la ingesta, la dieta, etc., aparte de factores como la edad, las características del suelo, etc.

## REFERENCIAS

1. Hotz C, Brown KH (eds). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. IZINCG Technical. Document #1. Food Nutr Bull. 2004; 24: 186.
2. Cuba neuropathy Field investigation team. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Clinical Characterization And Risk Factors. N Eng J Med. 1994; 333: 1176-82.
3. Samaniego Vaesken ML, Alonso-Apperte E, Varela-Moreiras G. Alimentos fortificados con ácido fólico comercializados en España: tipo de productos, cantidad de ácido fólico que proporcionan y población a la que van dirigidos. Nutr Hosp. 2009; 2: 459-66.
4. Serra Majem Ll, Aranceta J. Alimentación infantil y juvenil. Estudio EnKid. Vol. III. Barcelona: Masson; 2001.



# Deficiencias de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Posibilidades de suplementar hierro

A. Moráis

*Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.***RESUMEN**

La ferropenia constituye la deficiencia nutricional más prevalente en nuestro medio. A lo largo de la edad pediátrica, existen dos etapas en las que es máximo el riesgo de desarrollarla: los primeros 18 meses de vida y, especialmente en niñas, la adolescencia. Existen pocos estudios llevados a cabo en nuestro país acerca de su prevalencia real. En 2002 se estimaba que casi un 10% de los lactantes sanos de 12 meses presentaban deficiencia de hierro. La combinación de unos requerimientos altos en etapas de crecimiento rápido y de pérdidas más elevadas, en el caso de las niñas en edad menstrual, con el seguimiento de dietas pobres en hierro de alta biodisponibilidad, constituye la patogenia fundamental de la deficiencia de hierro en nuestro país.

Actualmente se dispone de datos que permiten afirmar que la deficiencia de hierro se asocia con alteraciones del desarrollo cognitivo, aunque el mecanismo último de causalidad, así como la reversibilidad del daño, están aún por aclarar completamente. Dado que el riesgo de desarrollar ferropenia es máximo en edades en las que el sistema nervioso madura de forma importante sus funciones, parece prudente adoptar medidas y recomendaciones que aseguren un aporte adecuado de hierro, fundamentalmente a través de la ingesta de alimentos.

En algunos grupos de riesgo, como los lactantes prematuros, algunas enfermedades crónicas, cuadros malabsorptivos crónicos o los niños de familias que siguen dietas vegetarianas estrictas, son candidatos a la suplementación medicamentosa. No obstante, esta medida no se recomienda de forma universal en toda la población pediátrica, ya que existe riesgo de sobrecarga en niños con depósitos de hierro óptimos y sus efectos beneficiosos son discretos y básicamente restringidos a determinados grupos poblacionales, como los mayores de 2 años y los niños con anemia. En es-

te sentido, la prevención de la ferropenia mediante educación nutricional y la fortificación de alimentos de consumo habitual constituye la mejor medida.

El mantenimiento de alimentación materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida asegura una adecuada cobertura de los requerimientos de hierro del lactante, ya que aunque el contenido en hierro de la leche materna no es elevado, su absorción y utilización son óptimas. Cuando la lactancia materna no sea posible, se recomienda la alimentación con una fórmula adaptada enriquecida en hierro. A partir del 6º mes, la alimentación complementaria debe aportar el 90% del hierro que necesita el lactante alimentado al pecho. Durante la diversificación, introducir alimentos como la carne de forma temprana y recomendar su consumo diario, o tantas veces a la semana como sea posible durante esta etapa de la vida, contribuye a mantener un estado nutritivo del hierro adecuado. En general, educar a padres y niños sobre el consumo de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad y sobre aquellos que pueden aumentar o disminuir su absorción si se consumen de forma conjunta, es una medida que debe tenerse en cuenta desde la atención primaria y el ámbito educativo.

Con respecto al enriquecimiento y fortificación de los alimentos de consumo habitual, su contribución a conseguir una adecuada cobertura de los requerimientos durante la infancia ha sido contrastada en estudios poblacionales. Las ventajas de estas estrategias sobre la suplementación medicamentosa se basan en que evitan la necesidad de cribado universal, no producen aumento del riesgo de sobrecarga y resultan seguras para niños sin ferropenia. El diseño de estas pautas requiere la conjunción de investigación, gestión sanitaria, fabricación y participación del consumidor, para ajustar los aportes a las necesidades reales de la población, teniendo en cuenta sus hábitos alimentarios, y conseguir los objetivos planteados de forma eficiente.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Durá Travé T, Díaz Vélaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 209-14.
2. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 337-45.
3. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a casual relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 931-45.
4. Sachdev HPS, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutrition.* 2005; 8: 117-32.
5. Gera T, Sachdev HPS, Nestel P. Effect of combining multiple micronutrients with iron supplementation on Hb response in children: systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutrition.* 2008; 12: 756-73.
6. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J, ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
7. Morgan J, Taylor A, Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 493-8.

# Deficiencias de vitaminas y minerales en la infancia y en la adolescencia. Suplementación con calcio y vitamina D

J.M. Moreno Villares

*Pediatra. Médico adjunto Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## RESUMEN

El crecimiento y la mineralización del esqueleto óseo comienzan durante el desarrollo fetal y continúan, con diferente ritmo, a lo largo de la infancia y la adolescencia hasta el final de la segunda década de la vida. Si al terminar este periodo no se ha alcanzado un pico de masa ósea adecuado, aumenta el riesgo de desarrollar osteoporosis. Es, por tanto, de máximo interés la obtención de una masa ósea óptima durante la infancia y la adolescencia. Aunque en la regulación de la adquisición de la masa ósea intervienen muchos factores, sólo mencionaremos en esta exposición las relacionadas con los aspectos nutricionales, en especial calcio y vitamina D. Existen además poblaciones pediátricas con diversas patologías o situaciones clínicas en las que puede verse comprometida la adquisición de una masa ósea adecuada y que requerirán, con frecuencia, mayores aportes de calcio y vitamina D.

## Calcio

El calcio es el catión más abundante en el organismo, representando alrededor del 2% del peso corporal en el adulto (1.200-1.500 g). La mayor parte se encuentra en el tejido óseo y en los dientes (99%), mientras que el 1% restante se encuentra diluido en el líquido extracelular y en los tejidos blandos. Existe un equilibrio dinámico entre ambos compartimentos, recambiándose alrededor de 500 mg diariamente.

Además de su papel en la mineralización ósea, el calcio cumple numerosas funciones en el organismo. Es esencial para la transmisión del impulso nervioso, la excitabilidad neuronal y la formación de los neurotransmisores, para el adecuado funcionamiento del músculo cardíaco, el mantenimiento del tono muscular y la contracción del músculo liso. También interviene en la cascada de la coagulación y actúa como segundo mensajero y participa en la regulación

de los mecanismos de transporte en las membranas celulares, en la secreción hormonal, en la liberación y activación de numerosas actividades enzimáticas, en la mitosis y en la fecundación.

La mejor manera de obtener el calcio es a través de los alimentos. Los alimentos más ricos en calcio son los pescados que se comen con espinas (anchoas, sardinas, etc.) pero sobre todo la leche y los productos lácteos. El aporte de calcio de preparados para lactantes oscila entre 41 y 75 mg/100 ml, y entre 63 y 119 mg/100 ml en las leches de continuación. De manera que todas aseguran un contenido adecuado de calcio con la ingesta de 500 ml. Un vaso de leche (200 cm<sup>3</sup>) contiene 250 mg de calcio. Los yogures llevan la misma cantidad de calcio que la leche (125 mg por cada 100 g).

El calcio consumido en la alimentación o como suplemento se absorbe en el intestino delgado. No todo el calcio consumido se absorbe, en general la biodisponibilidad es baja: cercana al 30% en la leche (mayor si se trata de leche materna 58%) y al 5% en las espinacas. En cualquier caso la absorción depende de varios factores: la cantidad ingerida, los niveles de vitamina D y las características de la dieta, entre otros. Finalmente, la excreción de calcio se lleva a cabo por vía renal y a través del tracto digestivo.

Las necesidades de calcio varían en las diferentes etapas del desarrollo en relación con el ritmo de aposición de calcio en el esqueleto. Se desconoce la cantidad mínima de calcio a partir de la cual se afectaría de forma significativa la mineralización ósea, es decir, la cantidad necesaria para obtener un adecuado pico de masa ósea. En base a los datos científicos disponibles no se han podido establecer unas recomendaciones de ingesta de calcio, por lo que hablaremos de niveles de ingesta adecuada. Cuando se ha evaluado los requerimientos de calcio en función de la aposición ósea se señalan como adecuadas una ingestas de 1.000-1.100 mg/día entre los 9 y los 13 años, permaneciendo estable en niñas de 14 a 18 años en torno a 1.000 mg/día, pero aumentando a 1.200 mg/día en varones.

Parece necesario alcanzar una adecuada ingesta de calcio para obtener una buena acreción ósea durante las etapas prepuberal y puberal, aunque el nivel de adecuación podría variar en función del grado de actividad física que realicen los jóvenes en ese periodo. La ingesta de calcio por sí sola explicaría una pequeña porción (entre 1 y 5%) de la variabilidad en la ganancia de peso que ocurre durante la adolescencia y del pico de masa ósea posterior.

### Vitamina D

La vitamina D es indispensable para que el intestino pueda absorber el calcio necesario para la mineralización ósea. De esta forma la carencia de esta vitamina puede producir osteoporosis y, consecuentemente aumentar el riesgo de fracturas. No puede entenderse el concepto de salud ósea sin hacer relación a niveles de vitamina D. En esta línea se explican las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de 2008 sobre la administración de 400 UI diarias de vitamina D a lo largo de toda la infancia y la adolescencia. Puede objetarse, sin embargo, que estas recomendaciones se basan en la extrapolación de resultados obtenidos en la población adulta y, por tanto, continúan siendo motivo de investigación.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrams SA. Setting dietary reference intakes with the use of bioavailability data: calcium. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1474S-77S.
2. Alonso Franch M, Redondo Del Río MP, Suárez Cortina L, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72: 80.e1-e11.
3. Anderson JJ. Calcium requirements during adolescence to maximize bone health. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(2 Suppl): 186S-191S.
4. Atkinson SA, McCabe GP, Weaver CM, Abrams SA, O'Brien KO. Are current calcium recommendations for adolescents higher than needed to achieve optimal peak bone mass? The controversy. *J Nutr.* 2008; 138: 1182-6.
5. Cabo Massip T, Alentado Morell N, Dalmau Serra J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D: prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66: 233-6.
6. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a re-evaluation of the evidence. *Pediatrics.* 2005; 115: 736-43.
7. Vicente-Rodríguez G, Ezquerro J, Mesana MI, Fernández-Alvira JM, Rey-López JP, Casajus JA, Moreno LA. Independent and combined effect of nutrition and exercise on bone mass development. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26: 416-24.



## Síndrome metabólico en Pediatría

M. Moya, M. Juste, J. Caturla

*Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante*

### RESUMEN

Las enfermedades relacionadas con la obesidad en el caso del adulto son el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular, el hígado graso no-alcohólico y la insulina resistencia. En las edades pediátricas estas co-morbidades están peor definidas en parte por la evolución corporal en el tiempo y en parte porque son situaciones crónicas y aunque presentes tienen muy poca expresividad clínica. Si nos circunscribimos al síndrome metabólico (SM) y tras una somera revisión realizada con este motivo han aparecido once definiciones diferentes con puntos de corte distintos, y alguna aplicando directamente los criterios del SM del adulto. Ello hace imposible conocer su frecuencia real que no obstante se estima entre el 16-35% de los chicos obesos, que además tampoco tienen unos niveles de corte uniformes, para definir su grado de sobrepeso.

La aceptación de los criterios de la International Diabetes Federation consensuados para pediatría<sup>(1)</sup> y que figura en la tabla 1<sup>(2)</sup> permitiría estimar la prevalencia global y al mismo tiempo un diagnóstico o identificación precoz de estos componentes. La resistencia a la insulina es digna del mayor interés clínico ya en etapas precoces de la obesidad. La adiposidad central contribuye a un estado hiperinsulinismo que determinará en un periodo más o menos largo una insulina resistencia, ello junto con la leptina resistencia y secreción incrementada de las adipocinas proinflamatorias del adipocito del tejido adiposo blanco justifica la presencia incipiente, y cada vez más evidente de las co-morbidades mencionadas. Uno de los parámetros significativamente valorado por el SM consensuado es el perímetro abdominal a través del cual se estimaría de forma sencilla y probablemente fiable la adiposidad central. El primer problema que surge con el mismo es la no existencia de estándares según la edad y género en todos los países. El programa Seinaptracker que calcula el ZS para este parámetro puede

de ayudar para ganar precisión. Por ello y cuando está disponible la valoración de la obesidad central debe completarse con la técnica de atenuación dual de rayos X (DXA), aunque otros procedimientos pueden ser igualmente valiosos. La grasa visceral asentada en la cavidad abdominal entre el estómago, hígado, vesícula, bazo, páncreas, intestino delgado, mesenterio e intestino grueso y en la que también se incluye como tal la extraperitoneal (perimétrica y epididimaria) resulta difícil de medir en su totalidad. Las imágenes y datos obtenidos por medio del scan específico de DXA circunscrito al tronco puede aproximarse mucho al concepto de grasa visceral y por consiguiente dar una información más precisa que la circunferencia abdominal. De acuerdo con nuestra experiencia personal con 200 chicos y adolescentes la correlación con el ZS de la circunferencia abdominal es de  $r=0,66$   $p=0,001$  y cifras por encima del 40% de grasa debe interpretarse como propias de la obesidad y de síndrome metabólico.

El SM en el adulto posee una gran resistencia para regresar una vez establecido, lo cual no es el caso cuando acontece en pediatría. En una población de 33 chicos obesos (IMC > 2SD) y cuya grasa troncal fue valorada por DXA, se detectaron 7 casos de SM. Tras un año de tratamiento y con las reducciones esperadas en cuanto a la mejoría del IMC y de la grasa troncal (8/37), el síndrome metabólico de acuerdo a la definición de la IDF (añadida de insulina basal y DXA) pasó de 7 casos a ninguno. Realmente la reversibilidad encontrada en estos datos preliminares puede justificar el abordaje diagnóstico y refuerzo terapéutico en el tratamiento de la obesidad infantil.

### REFERENCIAS

1. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 299-306.
2. Moya M. A review of pediatric obesity in Europe from a clinical perspective. *Touch Briefings 2010*, Section Heading, en prensa.

**TABLA 1.** The IDF definition of the at risk group and metabolic syndrome in children and adolescents (ref 33)

Age group (years)	Obesity (WC)	Triglycerides	HDL-C	Blood pressure	Fasting plasma glucose
6-<10 10-< 16	≥ 90 <sup>th</sup> percentile ≥ 90 <sup>th</sup> percentile or adult cut-off if lower	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg	FPG 100 mg/dL or known T2DM
16 + (Adult criteria)	WC ≥ 94 cm for Euroid males and ≥ 80 cm for Euroid females, (with ethnic-specific values for other groups)	≥ 150 mg/dL or specific treatment for high triglycerides	< 40 mg/dL in males and < 50 mg/dL in females, or specific treatment for low HDL	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension	FPG 100 mg/dL* or known T2DM

*\*For clinical purposes, but not for diagnosing the MetS, if FPG 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) and not know to have diabetes, an oral glucose tolerance test should be performed. Diagnosing the metabolic syndrome requires the presence of central obesity plus any two of the other four factors.*

## Investigaciones en curso

### Resúmenes de presentaciones

1. **RELACIÓN ENTRE EL IMC DEL NIÑO CON EL DEL ADULTO. UN ESTUDIO LONGITUDINAL.** Ros Arnal I<sup>1</sup>, Ros Mar L<sup>1</sup>, Ferrández Longás A<sup>2</sup>, Bager Mor L<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología y Crecimiento. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Centro de Crecimiento Andrea Prader. Gobierno de Aragón. Zaragoza

#### Introducción y objetivo

En la última década, tanto en Europa como en Estados Unidos, datos del III National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) muestran un aumento significativo de la prevalencia de obesidad tanto en niños como en adultos siendo esta tendencia aun mayor de lo esperado según la evolución de las décadas anteriores, a pesar de la mayor conciencia social y de la existencia de programas específicos de actuación.

En España, se observa un fenómeno parecido, en el estudio nutricional español, PAIDOS' 84 se demostró una prevalencia de obesidad nutricional en España del 4,9% en niños de ambos sexos, de edades entre 6 y 15 años. En este estudio se utilizó como definición de obesidad el espesor del pliegue tricípital por encima de 2DS. Mientras que en el estudio enKid estudio nutricional y transversal realizado doce años mas tarde con niños y adolescentes españoles de 2 a 24 años (1998-2000), se ha observado que, utilizando los valores de referencia de Cole et al, las prevalencias de sobrepeso mas obesidad fueron las siguientes: 27,5% de 2 a 5 años, 33,5% de 6 a 9 años, 26,0% de 10 a 13 años y 21,2% de 14 a 17 años

Estos datos son similares a los obtenidos en la última Encuesta Nacional de Salud publicada, en el año 2006, en la que se observa que el sobrepeso de la población españo-

la entre 2 y 17 años es de un 16,85% y la obesidad del 7,92 existiendo diferencias según edades y sexo y con una tendencia a aumentar.

Este sobrepeso y la obesidad infantil son un problema vital de salud pública por varias razones en primer lugar porque la obesidad infantil se asocia con una gran variedad de problemas de salud en la edad adulta como enfermedades cardiacas, hiperlipidemia, hiperinsulinismo, hipertensión y aterosclerosis temprana y una gran parte de los niños con sobrepeso y obesidad seguirán presentándolo durante la edad adulta, ya sea por el mantenimiento de los hábitos dietéticos instaurados durante la época infantil como por el aumento de células adipocitas que se produce en la infancia y muy difícilmente reducible en la edad adulta.

El objetivo de nuestro trabajo es establecer la correlación existente entre el IMC que presentan los niños durante la infancia y la adolescencia a lo largo de su desarrollo, con el que presentarán posteriormente a la edad adulta (18 años) basándonos en un estudio longitudinal que tiene en cuenta la progresión individual de cada individuo desde el nacimiento hasta los 18 años.

#### Material y métodos

Se han empleado los datos recogidos en el Estudio longitudinal prospectivo de crecimiento Andrea Prader. La muestra esta compuesta por 165 niños y 169 niñas nacidos en el la Maternidad del Hospital Miguel Servet entre los años 1980 y 1982, tras embarazos a termino y tras un parto normal.

En ambos sexos fueron medidos la talla y el peso, cada tres meses durante el primer año de vida, una vez al año posteriormente, coincidiendo con su fecha de cumpleaños mas menos dos semanas excepto en la pubertad que se controlaron cada seis meses hasta los 18 años.

Todas las mediciones fueron realizadas por dos personas usando los medidores antropométricas de Holtain Sistema Harpenden.

Con el peso y la talla se han calculado el Índice de Masa Corporal (IMC) de todos los individuos a todas las edades.

Se ha establecido la correlación existente entre el IMC que presenta los individuos de la muestra por sexos a los 18 años con la que tenía a cada edad mediante la obtención del coeficiente de correlación para cada edad y sexo.

Igualmente se han obtenido las probabilidades de presentar sobrepeso (IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>) a los 18 años para los individuos por encima del percentil 75 y del percentil 90 para cada edad y sexo.

Se ha empleado el paquete estadístico SPSS 15.0

## Resultados

Se ha estudiado la correlación del IMC a los 18 años con las diferentes edades en las mujeres. Al nacimiento, la correlación es de 0,16, es de 0,55 a los 4 años, de 0,72 a los 8 años y de 0,82 a los 12 años.

En los varones, la correlación con el IMC a los 18 años, es de 0,12 al nacimiento, de 0,48 a los 4 años, a los 8 años es de 0,69 y a los 12 años es de 0,78.

La probabilidad de tener un IMC mayor de 25 a los 18 años entre los varones que están por encima del percentil 75 de IMC en los dos primeros años de vida es del 19%, del 36% entre los 3 y los 6 años, del 49% entre los 7-10 años, del 57% entre los 11-14 años y del 74% entre los 15 y 18 años

Para los niños que están por encima del percentil 90 de IMC, la probabilidad de tener este mayor de 25 a los 18 años es del 26% en los dos primeros años de vida, del 39% de los 2 a los 4, del 62% de los 7 a los 10, de 76% de los 11 a los 14 años y del 90% por encima de los 15 años.

En el caso de las mujeres, las de menos de 2 años que tienen un percentil de IMC mayor de 75, tienen una probabilidad del 13% de tener un IMC mayor de 25 a los 18 años, de los 3 a los 10 años es del 34%, del 41% de los 11 a los 14 años y del 50% de los 15 a los 18 años.

Para las mujeres por encima del percentil 90 de IMC, su probabilidad de presentar un IMC mayor de 25 a los 18 años es del 15% por debajo de los 2 años, sube hasta el 40% de los 3 a los 6 años, es del 68% de los 7 a los 10 años, del 73% de los 11 a los 14 y del 83% de los 15 a los 18 años.

## Discusión

La correlación entre el IMC al nacimiento y en los primeros años de la vida con el IMC a los 18 años es baja, tanto en varones como en mujeres, es decir, el IMC que tienen los niños en estos primeros años de vida no va a determinar el IMC que tendrán a los 18 años. Por otro lado, la probabilidad que tienen los niños con percentiles de IMC por encima del p75 o p90 en esta primera infancia de presentar un sobrepeso o una obesidad a los 18 años es también muy baja.

Esta baja relación entre el peso y la talla en los primeros años de la vida se debe a diversos factores. En primer lugar están muy influenciados por la talla y el peso al nacimiento, y los niños con retraso del crecimiento intrauterino, pueden desarrollar síndrome metabólico. En segundo lugar, la nutrición en los primeros años influye menos en el desarrollo de peso y talla, siempre que se lleguen a unos requerimientos mínimos y, por último, la orexia del lactante es muy variable, sin que esto implique necesariamente patología, y no va a ser indicativo de la orexia a lo largo de la infancia.

Es por ello que por debajo de los 5-6 años no se debe hacer hincapié tanto en el IMC en el que se encuentra el niño como en la instauración de hábitos alimenticios variados y saludables, y, por tanto, no parecen necesarias actuaciones de intervención especiales en los niños con IMC alto en las edades precoces.

A partir de los 6 años en las mujeres y de los 8 años en los varones, el coeficiente de correlación con el IMC a los 18 años es alto, es decir los niños y niñas con determinados IMC a estas edades tienden a mantenerlos a la edad adulta.

Igualmente la probabilidad de presentar sobrepeso u obesidad a los 18 años en los niños y, sobre todo, en las niñas con percentiles mayor del 90 es ya mayor del 60% en niños y del 70% en niñas. Por el contrario, la probabilidad de sobrepeso u obesidad a los 18 años en los niños y niñas que se encuentran por encima del percentil 75 es todavía baja.

Esta edad escolar temprana es un periodo fundamental en la consolidación de los hábitos alimentarios, ya instaurados en la infancia temprana, pero modificables en algunos aspectos. En primer lugar es la época en la que muchos niños comienzan a comer fuera de casa, principalmente en el comedor escolar, con una dieta diferente a la de casa. En segundo lugar, a estas edades es cuando comienza la ingesta de aperitivos entre horas o snacks, en el colegio o en casa, a los que los niños pueden fácilmente acceder.

En estas edades, entre los 6-7 y los 10-12 años, también comienzan a instaurarse los hábitos de actividad física escolares, y sobre todo, los hábitos de actividad física sin ejercicio.

Por todo ello, las actuaciones a estas edades en la prevención del sobrepeso deben ser integrales y desde varios puntos de vista. En primer lugar a nivel institucional, se deben instaurar políticas que fomenten dietas saludables en los comedores escolares. En segundo lugar se debe reforzar en los hogares una alimentación saludable, fomentando la actividad física e implicando en ambas al niño. En tercer lugar, desde el punto de vista médico, es necesario, en los niños con IMC altos instaurar medidas terapéuticas específicas de alimentación y actividad saludable, con un seguimiento más estrecho, ya que, de lo contrario, estos niños tienen muchas probabilidades de ser niños con sobrepeso/ obesidad.

El coeficiente de correlación entre el IMC a los 18 años es muy alto por encima de los 12 años en las mujeres y de los 13 años en los varones. Igualmente las probabilidades



de presentar sobrepeso u obesidad en los niños y niñas con percentiles altos son ya muy altos en esta época preadolescente/adolescente, principalmente en los niños.

Es decir, los niños y niñas que tienen un determinado IMC a estas edades lo van a mantener a los 18 años y, probablemente, a lo largo de la edad adulta. Esto es debido a que en estas edades ya se han instaurado los hábitos de dieta en las comidas y entre comidas, y los hábitos de actividad física, siendo muy difícilmente modificables.

Por todo ello, son necesarias actuaciones intensivas y con un seguimiento muy estrecho desde el punto de vista médico, psicológico y familiar, para poder tener éxito en el objetivo de reducir IMC y sobre todo masa grasa, en aquellos niños que presenten IMC altos.

### Conclusiones

En los primeros años de vida, hay una baja correlación entre el IMC con el de la edad adulta y una baja probabilidad, en los niños con percentiles altos, de sobrepeso cuando sean adultos, si bien, a éstas edades es cuando se instauran la mayoría de los hábitos alimentarios, por lo que son precisas estrategias de prevención de sobrepeso y obesidad.

A partir de los 6-7 años, la correlación entre el IMC con el de la edad adulta es alta, igual que lo es la probabilidad de sobrepeso u obesidad en la edad adulta de los niños con percentiles altos. Son necesarias medidas de intervención desde todos los niveles sobre los niños que presentan IMC altos para evitar que se conviertan en adultos con sobrepeso u obesidad, sin esperar a la adolescencia, donde las actuaciones son mucho menos exitosas.

### 1.BIS. ESTUDIO LONGITUDINAL DE NIÑOS ESPAÑOLES NORMALES: PERÍMETRO ABDOMINAL E ÍNDICE DE MASA CORPORAL HASTA LOS 28 AÑOS.

De Arriba Muñoz A, Rueda Caballero C, Labarta Aizpún JI, Baguer L, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás Á. *Hospital Universitario Miguel Servet. Fundación Andrea Prader. Zaragoza.*

#### Introducción

Los estudios longitudinales son utilizados para observar las tendencias poblacionales y tener una guía para poder comparar a nuestros pacientes con estas poblaciones de referencia. La mayoría de estudios finalizan cuando la población alcanza una talla adulta, pero otros como el norteamericano de Fels prosiguen analizando el desarrollo de la población inicial en la edad adulta.

#### Objetivos

Proseguir con el estudio longitudinal Andrea Prader iniciado en el año 1980, analizando pacientes a una edad de 28 años. Elaborar gráficas percentiladas de perímetro abdominal desde los 3 a los 28 años. Elaborar gráficas percentiladas de índice de masa corporal (IMC) desde recién nacidos a los 28 años.

#### Pacientes y métodos

Se han recogido datos de pacientes ya incluidos en el estudio longitudinal del centro Andrea Prader publicados en 2005, estudiados a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 años de edad, en los que se realiza

TABLA 1A. Perímetro abdominal mujeres (n=44).

Edad	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
P3	43,1	44,9	46,7	48,1	51,0	54,1	55,2	59,3	60,3	61,1	63,3	65,1	67,0	66,4	65,8	66,1	67,7
P10	44,6	46,0	48,0	50,1	52,0	54,5	56,0	59,5	61,8	62,5	66,3	66,4	68,9	68,0	67,5	68,6	69,4
P25	46,8	47,5	49,4	51,7	54,0	56,0	58,0	61,0	64,0	65,4	68,4	70,0	71,8	69,0	70,6	72,0	72,5
P50	48,0	49,5	50,5	54,5	56,5	60,0	61,5	66,1	67,3	69,6	72,4	74,3	75,7	75,2	75,5	75,0	75,0
P75	49,7	51,0	54,0	57,0	60,0	64,7	68,0	72,0	76,3	76,3	79,6	78,6	78,1	79,6	80,6	79,1	86,0
P90	51,5	53,0	57,4	63,7	64,3	68,4	70,9	80,0	81,2	84,6	88,1	84,7	80,6	83,6	87,0	87,0	95,0
P97	52,9	55,8	59,9	68,1	73,0	75,0	80,9	92,5	93,5	99,7	94,9	97,0	95,7	95,3	90,0	94,9	107,7

TABLA 1B. Perímetro abdominal varones (n=36).

Edad	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
P3	45,8	46,5	48,5	50,2	52,4	53,8	55,9	57,4	60,4	61,5	62,3	66,0	67,8	69,8	70,3	69,1	74,1
P10	46,0	47,2	49,0	51,5	53,0	54,8	56,0	58,5	61,6	62,5	65,3	68,2	69,7	73,0	73,6	73,6	79,0
P25	46,5	48,5	50,2	52,0	53,5	56,0	58,0	60,0	63,1	65,9	68,0	70,0	72,5	74,5	75,5	76,8	81,8
P50	47,8	49,5	51,0	53,6	56,5	59,0	62,0	65,0	66,5	70,1	72,7	74,5	76,2	77,0	79,0	80,5	90,3
P75	48,7	51,0	53,2	57,0	59,5	62,5	66,0	69,0	72,5	75,5	80,0	80,0	81,0	81,5	83,5	84,0	97,9
P90	51,7	52,1	54,7	58,3	62,7	66,6	71,0	74,0	79,6	83,1	81,0	84,5	87,0	86,0	88,7	89,7	102,3
P97	53,5	53,5	59,3	59,9	67,6	70,1	73,5	80,0	84,6	87,8	87,4	89,7	93,0	95,1	95,7	95,9	104,9

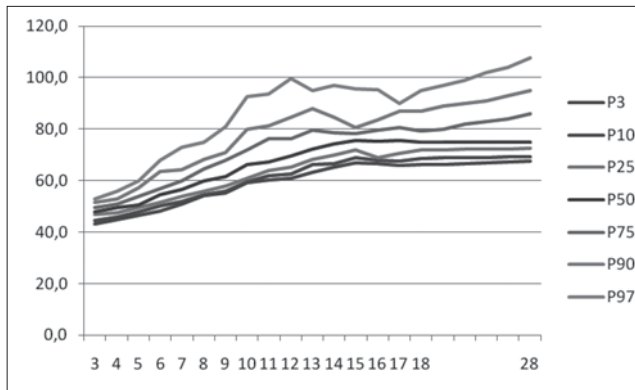


FIGURA 1A. Perímetro abdominal mujeres (n=44)

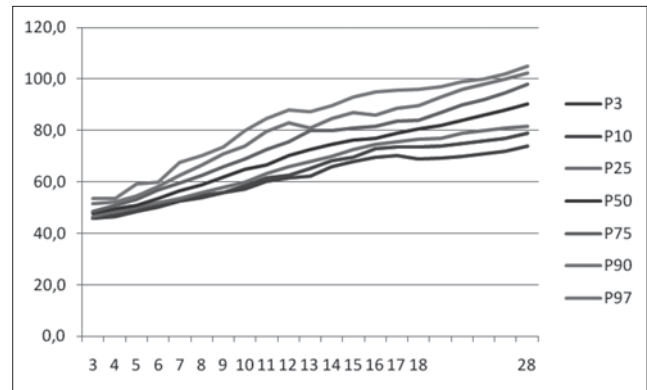


FIGURA 1B. Perímetro abdominal varones (n=36)

TABLA 2A. IMC mujeres (n=44).

Edad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
P3	15	15,2	14,4	13,7	13,9	13,5	13,8	13,9	14,2	14,5	15,2	15,5	15,9	16,7	17,5	18,5	18,3	18,1	17,8	17,7
P10	15,2	15,7	14,7	14,3	14,2	13,9	14,0	14,1	14,8	14,9	15,3	15,8	16,6	17,0	18,1	18,9	18,9	18,9	18,8	19,4
P25	16	16,3	15,4	15,1	14,6	14,5	14,5	14,9	15,1	15,4	16,1	16,8	17,1	18,2	18,9	19,5	19,7	19,4	19,5	19,9
P50	16,5	17,2	16,2	15,5	15,4	15,3	15,6	15,9	16,7	17,0	17,6	18,1	18,7	19,4	20,2	20,7	20,9	21,3	21,3	22,0
P75	17,7	18,2	16,7	16,5	16,3	16,5	17,1	17,5	18,7	19,0	20,0	20,5	21,2	22,2	22,2	22,4	22,7	23,0	23,4	25,1
P90	18,1	19,0	17,7	17,1	16,8	17,6	18,5	18,8	19,8	20,9	21,5	23,2	23,6	25,3	24,8	24,2	24,0	25,6	25,8	29,7
P97	19,2	20,2	18,5	17,2	17,7	18,4	20,5	20,7	20,8	21,3	23,4	25,3	26,5	27,9	28,5	27,8	28,7	29,1	28,8	36,5

TABLA 2B. IMC varones (n=44).

Edad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	28
P3	15,5	16,0	15,2	14,7	14,2	14,0	14,2	14,4	14,9	15,0	14,8	14,9	14,9	15,2	15,6	16,7	17,0	17,1	16,8	19,0
P10	16,5	17,0	15,6	15,0	14,3	14,1	14,4	14,7	15,0	15,2	15,4	15,9	16,2	16,3	17,2	17,6	18,9	19,2	19,5	21,1
P25	17	17,2	16,0	15,3	14,8	14,5	14,7	14,9	15,3	15,5	16,3	16,3	17,3	17,2	18,0	18,8	19,9	20,2	20,4	22,7
P50	17,6	18,0	16,5	15,8	15,4	15,3	15,3	15,6	16,5	17,1	17,7	18,1	18,5	19,0	19,9	20,1	20,9	21,5	21,9	23,5
P75	18,2	18,8	17,1	16,4	16,0	16,3	16,6	17,2	18,5	18,9	19,5	19,7	21,0	21,2	21,3	21,9	22,4	22,2	23,0	27,1
P90	19,1	19,6	17,6	17,3	16,5	17,1	17,6	18,7	19,5	20,1	21,0	22,0	23,4	22,7	24,6	26,2	24,2	26,3	25,8	28,2
P97	19,5	20,2	17,9	17,9	16,9	17,5	17,9	19,3	19,9	21,2	23,5	24,3	24,4	25,0	25,5	27,2	27,5	28,1	28,1	32,2

nueva medición a los 28 años de edad, incluyendo datos de 36 varones y 44 mujeres. Se han recogido datos antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro cefálico, perímetro torácico, perímetro abdominal, perímetro de brazo, perímetro de muslo, pliegue tricipital, pliegue subescapular), siempre medidos por el mismo observador, siendo el mismo que lo realizó en las anteriores mediciones. Para el estudio estadístico se han utilizado los programas informáticos Microsoft Office Excel 2007 y SPSS v15 para Windows.

### Resultados

Se presenta una tabla con percentiles y su representación gráfica del perímetro abdominal desde los 3 a los 28 años de edad con cada una de las mediciones, observan-

do las variaciones que experimenta dicha población (Tablas 1A y 1B, Figs. 1A y 1B). Asimismo se presenta una tabla con percentiles y su representación gráfica del IMC desde recién nacido hasta los 28 años de edad (Tablas 2A y 2B, Figs. 2A y 2B). Estos datos se refieren exclusivamente al seguimiento longitudinal de los pacientes medidos a los 28 años, descartando los que todavía no han sido valorados a esta edad, participantes del estudio longitudinal. Se observa un aumento tanto del perímetro abdominal como del IMC más acusado en varones desde los 18 a los 28 años de edad, mientras que en las mujeres este aumento es a expensas de los percentiles superiores al p50, mientras que en los inferiores la tendencia es a mantenerse similar a los valores previos.

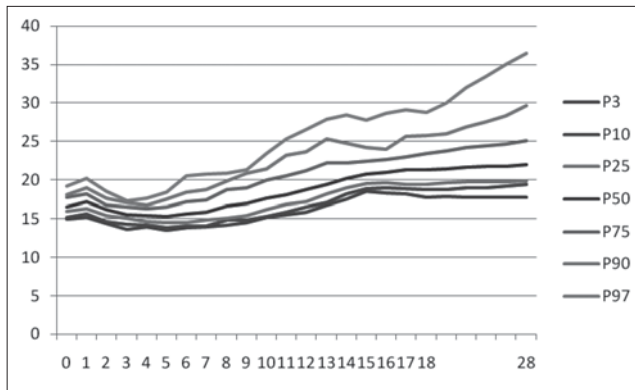


FIGURA 2A. IMC mujeres (n=44)

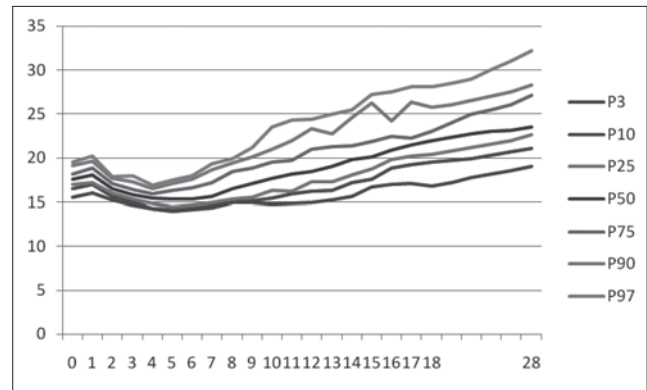


FIGURA 2B. IMC varones (n=36)

### Comentarios

Aunque la mayoría de estudios longitudinales finalizan al alcanzar la talla adulta, en nuestro estudio observamos cómo se producen cambios antropométricos desde este momento en adelante; en el caso del perímetro abdominal y el IMC se observa un incremento desde el momento en que se alcanza la talla adulta hasta los 28 años de edad que es más importante en varones y en los percentiles por encima del p50 en mujeres. Son necesarios estudios de calidad de vida, sobre hábitos nutricionales y de actividad física para valorar estos cambios poblacionales.

**2. HÁBITOS DIETÉTICOS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN ESCOLARES DE PRIMARIA Y SU RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y TENSIÓN ARTERIAL.** Calvo Terrades M<sup>1,2</sup>, Sevilla Moya JC<sup>2,3</sup>, Javierre Garcés C<sup>4</sup>, Jiménez R<sup>5</sup>. <sup>1</sup>Albera Salut, ABS Peralada, Girona. <sup>2</sup>Institut Recerca Biomèdica Girona. <sup>3</sup>Fundació Salut Empordà, Figueres, Girona. <sup>4</sup>Departamento de fisiología, Facultad de Medicina, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Universitario San Juan de Dios (Esplugas de Llobregat); Catedrático Pediatría, Facultad de Medicina Barcelona.

### Introducción

La promoción de hábitos saludables en la infancia es necesaria ya que es bien conocida la relación entre dieta, actividad física y salud, y la dificultad existente para modificarlos a partir de la adolescencia.

### Objetivos

1. Conocer la calidad nutricional y las características de la dieta, actividad física y conductas sedentarias de nuestra población escolar.
2. Analizar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial (TA) con calidad nutricional, actividad física y conductas sedentarias.

### Metodología

Participan en el estudio 501 niños, escolares de primaria, tras obtener el consentimiento informado de sus padres. La información de la alimentación, actividad física (AF) y conductas sedentarias se obtuvo a partir de encuestas de 7 días (realizadas con la ayuda de sus maestros y familiares). Se calcularon los valores de los siguientes tests: calidad nutricional K13Plus (K13P), dieta mediterránea (DM), actividad física, y conductas sedentarias K13Plus (AFS). Se determinaron IMC, TA y sus correspondientes Z-Score (Zs).

### Resultados

(Tabla 3).

### Conclusiones

- La calidad nutricional de la/os niña/os evaluados es subóptima siendo necesario aumentar el consumo diario de productos lácteos, frutas y vegetales; y reducir el de proteínas de origen animal, bollería y golosinas.
- Los resultados de actividad física y *screen-time* se hallan dentro de las recomendaciones actuales aunque pensamos que debemos seguir promocionando la actividad física, y velar para que no aumente el tiempo de conductas sedentarias.
- El índice de masa corporal ha presentado una correlación significativa inversa con el tiempo diario de actividad física moderada, y directa con *screen-time* resultados a considerar en la prevención y tratamiento de la obesidad infantil.
- Los buenos hábitos tienden a asociarse.
- La actividad física, el *screen-time* y algunos alimentos podrían tener efectos en la TA en edades tan tempranas como las de escolares de primaria por lo que deben considerarse como factores de riesgo o protectores de enfermedad cardiovascular ya en la infancia.

TABLA 3

Descriptiva		Raciones diarias diferentes grupos de alimentos							
	Media ± DS	Lácteos	Verduras-ensaladas	Frutas	Proteicos	Carbohidratos	Bollería	% proteínas vegetales	
n= 501									
Edad (años)	7,28 ± 2,98								
IMC	17,34 ± 2,86								
IMC Zs	0,13 ± 1,03	Observadas	1,6	1,1	1,1	2,4	3	1,4	5,90%
DM	7,14 ± 1,91	Recomendadas	2-3	2-3	2-3	2-3	3-6	< 0,4	30-50%
K13P	6,86 ± 1,85								
AFS	5,58 ± 1,81								
Screen-time (minutos/día)	61,62 ± 42,03								
Intensidad AF (minutos/día)									
Leve	33,59 ± 30,57								
Moderada	52,01 ± 46,27								
Intensa	27,90 ± 23,84								
Horas sueño	10,07 ± 1,69								

Análisis de Correlación

	IMC	ZsIMC	ZsTAsis	ZsTAdias	DM	AFS	Screen-time	AFmoderada	AFintensa
IMC		,879	,179	,281		-,102	,111	-,130	
ZsIMC			,149	,212		-,154			
ZsTAsis	,179	,149		,512		-,109			-,161
ZsTAdias	,281	,212	,512						
K13P					,950	,158	-,203	,157	
DM							-,153	,145	
AFS	-,102	-,154	-,109				-,344		,631
Screen-time	,111				-,153	-,344			
AFmoderada	-,130		-,102*		,145				
AFintensa			-,161			,631		,171	
<i>*casi significativa</i>									
	IMC	ZsIMC	ZsTAsis	ZsTAdias					
Leche			-,150						
Queso									
Huevos			,101						
Pasta-arroz		-,097							
Cereales	-,116	-,103							
Fritos									
Bebidas azucaradas			-,109	-,156					
Frutos secos	-,102			-,107					
Golosinas			-,143						
Chocolate				-,108					

3. INFLUENCIA DEL ESTADIO PUBERAL DE LOS NIÑOS OBESOS EN LOS NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO. Simó Jordá<sup>1</sup>, Codoñer-Franch P<sup>1,2</sup>, Murria-Estal R<sup>3</sup>, Tortajada-Girbés M<sup>1</sup>, Valls-Bellés V<sup>2</sup>, Alonso-Iglesias E<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Uni-

versidad de Valencia. <sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>4</sup>Department Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Introducción

La obesidad constituye en el momento actual el trastorno nutricional más prevalente en la práctica pediátri-

ca, y uno de los principales problemas de salud a nivel poblacional. Las complicaciones derivadas de la obesidad en los niños están relacionadas principalmente con los factores de riesgo metabólico, que predisponen a las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Hay nuevos factores bioquímicos que se han implicado recientemente en el riesgo cardiovascular, como son la proteína C reactiva ultrasensible, las Apoproteínas A1 y B, la homocisteína, los ácidos fólico y úrico y la alaninaminotransferasa, cuyos datos en relación a este problema son escasos en la edad pediátrica.

### Objetivos

En el presente trabajo hemos analizado, en una muestra de niños eunutruidos y niños con obesidad severa, estos nuevos marcadores bioquímicos que podrían ser de utilidad en la práctica clínica para detectar el riesgo metabólico, evaluando, en los niños obesos, dichos factores en función del estadio puberal clínico

### Sujetos y métodos

Un total de 107 sujetos de entre 7 a 14 años, se valoraron clínicamente registrando sus medidas antropométricas y el porcentaje de masa grasa mediante bioimpedancia. De ellos, 44 presentaban un peso normal para su edad y género y 63 estaban gravemente obesos (puntuación Z del índice de masa corporal > 2,5), los cuales fueron estratificados por estadios de Tanner. Para valorar el riesgo metabólico se consideraron las siguientes variables: circunferencia cintura/altura > 0,5, glucosa en ayunas >100 mg/dL, triglicéridos >110 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL y presión arterial sistólica o diastólica > percentil 95 para edad y género. Se determinaron la insulinemia en ayunas, apoproteínas A1 y B, proteína C reactiva ultrasensible, alaninaminotransferasa, homocisteína y ácidos fólico y úrico.

### Resultados

En los niños obesos severos, la presencia de factores de riesgo metabólico clásicos, como la resistencia insulínica, se producía con más frecuencia en la pubertad. Los parámetros antropométricos dentro del grupo de los niños obesos, cuando se normalizaron con respecto al percentil 50 para la edad y género, no se diferenciaban según existiera o no mayor riesgo metabólico. La resistencia a la insulina constituyó un factor independiente de riesgo metabólico, incluso ajustado por etapas de Tanner. La proteína C reactiva ultrasensible estaba elevada, sin relación con la mayor presencia de factores de riesgo del síndrome metabólico o la etapa puberal. La homocisteína, apoproteína B, y la alaninaminotransferasa se incrementaron con el riesgo metabólico y no fueron influidos por la pubertad.

### Conclusión

Aunque la resistencia a la insulina sigue siendo el principal factor que influye en el riesgo metabólico, los marcadores bioquímicos como la homocisteína, apoproteína B, y la alaninaminotransferasa, están en relación con el riesgo metabólico pero no están influenciados por el estado de la pubertad, constituyendo por tanto marcadores a tener en cuenta en la evaluación clínica de los pacientes.

4. **MARCADORES PRECOCES CARDIOVASCULARES Y DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL.** De Arriba Muñoz A, Labarta Aizpún JI, Domínguez Cajal M, Remírez J, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás Á. *Hospital Universitario Miguel Servet. Fundación Andrea Prader. Zaragoza.*

### Introducción

El proceso aterosclerótico empieza y se acelera en la infancia cuando existe algún riesgo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan riesgo de desarrollar en su evolución síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular y una mayor prevalencia de disfunción endotelial.

### Objetivo

El objetivo del trabajo es evaluar el riesgo cardiovascular en población PEG que precisan tratamiento con rhGH y en aquellos con catch-up espontáneo.

### Pacientes y métodos

Estudio transversal en el que se han valorado dos grupos de pacientes: PEG en tratamiento con rhGH (grupo I) y PEG con catch-up espontáneo (grupo II), dividiéndolos en dos grupos de edad, entre 4-10 años y entre 11-15 años de edad. Se han analizado los siguientes parámetros: marcadores de dislipemia y de riesgo metabólico y ecografía carotídea valorando cociente intima/media y grosor de la pared en sístole y diástole (sección longitudinal y transversal). El estudio estadístico se ha realizado con el programa SPSS v15 para Windows.

### Resultados

Los resultados se presentan en la **tabla 4**. Datos perinatales: únicamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el peso RN SDS en el grupo de 4-10 años siendo los grupos homogéneos en cuanto a sexo, edad gestacional y longitud RN SDS. En cuanto a los marcadores de dislipemia y de riesgo metabólico se observan diferencias estadísticamente significativas en el índice de HOMA, siendo mayores en los PEG con catch-up espontáneo en ambos grupos de edad. En el grupo de



**TABLA 4.** Estudio comparativo de variables estudiadas.

	Grupo 4-10 años							Grupo 11-15 años						
	PEG con tto			PEG sin tto				p	PEG con tto			PEG sin tto		
	n	Media	SDS	n	Media	SDS			n	Media	SDS	n	Media	SDS
Sexo Varón	14			11			n.s.	3			4			n.s.
Mujer	20			9				14			17			
Edad gestacional	34	38,03	1,69	20	38,4	1,31	n.s.	17	37,82	2,27	21	38,19	2,52	n.s.
PRN SDS	34	-2,01	0,76	20	-2,44	0,58	*	17	-1,83	1,18	21	-1,73	0,84	n.s.
LRN SDS	34	-2,8	0,64	20	-3,07	0,83	n.s.	17	-2,73	0,59	21	-2,67	0,59	n.s.
Edad inicio tto	34	5,8	1,25	20				17	9,66	0,49	21			
Dosis inicial rhGH	34	0,24	0,09	20				17	0,24	0,09	21			
Tiempo tto	34	2,45	1,48	20				17	4,45	2,66	21			
Edad exploración	34	7,47	1,81	20	7,75	1,44	n.s.	17	12,65	1,11	21	12,57	1,2	n.s.
Peso SDs explor	34	-0,62	1,14	20	-0,24	1,02	n.s.	17	-0,9	0,93	21	0,84	1,55	**
Talla SDS explor	34	-2,04	0,78	20	-0,48	1,15	**	17	-1,32	0,81	21	0,03	0,93	**
Glucemia	34	79,97	9,01	20	82,2	9,8	n.s.	17	85,17	5,79	21	84,28	5,33	n.s.
Colesterol	34	169,5	33,61	20	177,35	71,08	n.s.	17	153,8	26,25	21	156,3	29,5	n.s.
LDL	34	105,2	28,75	20	100,65	19,21	n.s.	17	91,47	18,35	21	96,86	22,5	n.s.
HDL	34	52,55	12,11	20	51,35	12,11	n.s.	17	52	11,58	21	46,28	10,9	n.s.
Triglicéridos	34	62,58	34,4	20	51,55	22,44	n.s.	17	65,58	27,17	21	66,52	21,7	n.s.
Insulina	34	5,27	4,71	20	6,08	4,63	n.s.	17	8,93	7,65	21	11,76	2,62	n.s.
Lipoproteína A	34	25,65	32,42	20	28,64	33,52	n.s.	17	7,61	7,45	21	7,45	2,65	n.s.
Homocisteína	34	6,31	2,55	20	6,21	1,96	n.s.	17	12,36	8,51	21	30,42	44,2	n.s.
Índice HOMA	34	1,05	0,88	20	1,68	1,52	*	17	1,44	0,85	21	2,42	1,16	**
Insulina/glucosa	34	0,07	0,06	20	0,087	0,067	n.s.	17	0,1	0,07	21	0,18	0,17	n.s.
I/M Long Sist	34	0,35	0,06	20	0,4	0,1	*	17	0,35	0,07	21	0,39	0,08	n.s.
Grosor Long Sist	34	1,26	0,34	20	1,57	0,64	**	17	1,44	0,39	21	1,38	0,42	n.s.
I/M Long Diast	34	0,32	0,06	20	0,38	0,08	*	17	0,35	0,06	21	0,41	0,06	**
Grosor Long Diast	34	1,07	0,2	20	1,34	0,27	**	17	1,31	0,32	21	1,26	0,31	n.s.
I/M Trans Sist	34	0,34	0,06	20	0,36	0,08	n.s.	17	0,38	0,11	21	0,39	0,07	n.s.
Grosor Trans Sist	34	0,96	0,22	20	1,06	0,38	n.s.	17	1,1	0,20	21	1,17	0,31	n.s.
I/M Trans Diast	34	0,32	0,05	20	0,36	0,07	**	17	0,37	0,08	21	0,38	0,07	n.s.
Grosor Trans Diast	34	0,92	0,21	20	1,5	1,21	**	17	1,14	0,33	21	1,04	0,27	n.s.

(PRN: Peso recién nacido. LRN: longitud RN. tto: tratamiento. I/M: relación íntima-media. Long: longitudinal. Trans: transversal. Sist: sístole. Diast: diástole). n.s.: no significativo; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

4-10 años hay diferencias estadísticamente significativas en el cociente íntima / media y en el grosor de la carótida (tanto en sístole como en diástole) presentando los PEG sin tratamiento (grupo II) valores más elevados; en el grupo de 11-15 años, únicamente existen diferencias estadísticamente significativas en el cociente íntima/media en diástole.

### Conclusiones

Los resultados obtenidos, aunque preliminares, sugieren menor sensibilidad a la insulina y mayor relación íntima/media carotídea (disfunción endotelial) en los niños PEG que experimentan catch-up espontáneo. Estos marcadores bioquímicos y ecográficos pueden resultar útiles en la detección precoz en la infancia y de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico con posterioridad.

**5. ADIPOSIDAD CENTRAL Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS QUE NACIERON CON POCO O CON EXCESIVO PESO PARA SU EDAD GESTACIONAL.** Rodríguez Martínez G<sup>1,2,3</sup>, Biosca Pamiés M<sup>1</sup>, Ventura Faci P<sup>1,2</sup>, Samper Villagrasa MP<sup>1,2</sup>, Valle Guillén S<sup>1</sup>, Bueno Lozano O<sup>1,2</sup>, Moreno Aznar LA<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Universidad de Zaragoza. <sup>3</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. <sup>4</sup>Growth, Exercise Nutrition and Development (GENUD) Research Group, Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza.

### Introducción

La nutrición durante el periodo intrauterino y postnatal puede modular aspectos relacionados con la composi-

ción corporal en etapas posteriores de la vida. Entre otras cosas, los niños que nacieron pequeños para su edad gestacional (PEG) asocian riesgo de aparición futura de sobrepeso, adiposidad central, pubertad precoz, hiperinsulinismo, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 y, en definitiva, riesgo de enfermedad cardiovascular. Todos estos fenómenos pueden ser englobados dentro del concepto de ‘programación’ tras periodos precoces de crecimiento restringido.

El peso al nacer no solo está relacionado con la adiposidad a largo plazo, también se asocia con la cantidad de masa no grasa (MNG) del individuo. Los PEG presentan menos MNG y riesgo de sarcopenia en el adulto. Sin embargo, en los niños que nacieron grandes para su edad gestacional (GEG) no hay suficiente evidencia científica sobre los cambios a largo plazo en su composición corporal.

La ganancia de peso postnatal es otro factor que se ha correlacionado con el estado nutricional posterior. Los individuos que ganan peso rápidamente o que experimentan un periodo de ‘crecimiento recuperador’ muestran mayor riesgo metabólico y adiposidad en la edad adulta. Así pues, los periodos de desnutrición perinatal con recuperación rápida de peso en la época de lactante pueden asociar riesgo cardiometabólico.

## Objetivos

Evaluar mediante absorciometría dual de rayos-X (DXA) las diferencias que existen en la composición corporal y en la distribución de la grasa corporal de aquellos niños que nacieron PEG o GEG en comparación con los que presentaban un peso adecuado para su edad gestacional al nacer (AEG).

## Métodos

La composición corporal se valoró en 124 niños caucásicos (50% niñas) con edades entre 6 y 10 años, nacidos en el HCU ‘Lozano Blesa’ de Zaragoza, clasificados según su peso al nacer como AEG (>10° <90° percentil; N=51), PEG (<10° percentil; N=45) y GEG (>90° percentil; N=28). La masa grasa (MG), el porcentaje de MG (%MG), la masa magra (MM), el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea se midieron mediante DXA tanto globalmente como en las diferentes regiones corporales. La adiposidad abdominal se determinó en la región comprendida entre el borde superior de la cresta iliaca y la última costilla. Las diferencias entre los diferentes grupos fueron analizadas mediante ANCOVA tras ajustarlas para edad, sexo, altura y peso.

## Resultados

La MM (ajustada por edad y sexo) y el CMO (ajustado por edad, sexo y peso) fueron mayores en los GEG y menores en los PEG al compararlos con los AEG; al ajustar estos resultados por la altura, dichas diferencias ya no fueron significativas. En los PEG, la grasa abdominal ( $p<0,01$ ) y en el

tronco ( $p<0,05$ ) eran mayores que en los AEG y que en los GEG tras ajustar por edad, sexo y altura. No existían diferencias en el porcentaje de grasa total corporal y en porcentaje de grasa central entre los niños nacidos GEG y AEG.

## Conclusiones

Durante la infancia, los niños que nacieron PEG tienen mayor adiposidad central independientemente de su tamaño corporal. Los nacidos GEG siguen siendo grandes pero con una distribución armónica de la composición corporal y una adecuada distribución de la grasa corporal. Nacer con poco peso puede programar la grasa abdominal durante la infancia y en consecuencia el riesgo cardiovascular.

## 6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL POR MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS: RELACIÓN CON GRADO DE OBESIDAD, PARÁMETROS DE INSULINORRESISTENCIA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN. Moreno E, Yeste D, Forero C, Lara L, Clemente M, Albisu M, Gussinyé M, Audi L, Nieto J, Carrascosa A. *Hospital Universitario Vall d’Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona*

### Introducción

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar hipertensión arterial (HTA). La MAPA ayuda a identificar la HTA verdadera, así como a describir el comportamiento de la presión arterial PA en 24 horas y el descenso fisiológico nocturno de PA o “DIP”. Lo cual tiene significado pronóstico, a largo plazo “DIP” anormal está asociado con deterioro renal.

### Objetivos

1) Determinar la prevalencia de HTA, HTA de bata blanca, HTA enmascarada en una población de niños y adolescentes obesos mediante medición de PA por oscilometría y MAPA. 2) Analizar la relación de HTA con el grado de obesidad, parámetros de insulinorresistencia, función hepática, función renal, marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. 3) Describir el comportamiento circadiano de la PA.

### Pacientes y métodos

Estudio prospectivo, cohorte en una población de 129 niños y adolescentes (74 varones, 55 mujeres), afectos de obesidad no sindrómica, edad media  $11,95 \pm 2,5$  DE. Se obtuvieron parámetros antropométricos, test de tolerancia oral a la glucosa, bioquímicos, PA clínica y ambulatoria. Se determinó la caída fisiológica nocturna de la presión arterial “DIP”. Los pacientes fueron categorizados según el índice de masa corporal - desviación estándar (IMC-DE) así: so-

brepeso +1.6 a +1.9 n=16; obesidad moderada +2 a + 2.9 n=55 ; obesidad severa +3 a +3.9 n=27; obesidad mórbida > +4 DE n=31.

## Resultados

1. HTA por MAPA: Sistólica (S): 31%, Diastólica (D): 27%. Global (HTA S y/o D): 40,3%. La prevalencia de HTA según categorización de pacientes: sobrepeso 25%, obesidad moderada 27,3%, obesidad severa 37%, obesidad mórbida 74.2%.
2. HTA clínica: (S) 31%, (D) 7%. Global (S y/o D) 36,4%
3. HTA bata blanca: 20,2%.
4. HTA enmascarada: 24,6%.
5. Pérdida del DIP nocturno: (S) 63,6%, (D) 54,3%. Global (S y/o D) 76,7%

Parámetros que correlacionaron positivamente con HTA:

	OR (IC)	P
IMC > 4 DE	6,61 (2,66-16,45)	0,0001
Acido úrico > 5,4 mg/dL	5,21 (2,41-11,21)	0,0001
Insulina > 15 mUI/L	4.32 (1,92-8,49)	0,0001
HOMA > 3	4,10 (1,90-8,80)	0,0002
PCR > 0,5 mg/dL	2.86 (1,19-6,88)	0,0154
Aldosterona > 29 ng/dL	2,72 (1,17-6,38)	0,02
Homocisteína > 9,68 µmol/L	2,62 (1.15 - 5.93)	0.0184

En modelo de regresión logística se encuentra relación significativa e independiente con HTA un IMC > 4 OR 6,07 (IC 1,12 - 33,04; P 0,037), HOMA > 3 OR 5,43 (IC 1,68-17,5; P 0,005) y aldosterona > 29 ng/dL OR 2,96 (1,09-8,06; P 0,034)

## Conclusiones

Este estudio confirma el riesgo de HTA que comporta la obesidad y la utilidad de MAPA para detectar alteraciones en PA de estos pacientes. El grado de obesidad, la insulinoresistencia y la aldosterona plasmática tienen relación estrecha con HTA en niños obesos. Existe una alteración del ritmo circadiano de la PA en el (76,9%)

7. ALTERACIÓN DE LA SECUENCIA Y EXPRESIÓN DEL GEN TNMD DE LA TENOMODULINA EN NIÑOS OBESOS. Aguilera CM<sup>1</sup>, Olza J<sup>1</sup>, Tofe P<sup>2</sup>, Gil-Campos M<sup>2</sup>, Leis R<sup>3</sup>, Tojo R<sup>3</sup>, Cañete R<sup>2</sup>, Gil A<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela.

## Introducción

Las nuevas técnicas genómicas han permitido estudiar el papel de los genes en obesidad, se han descrito 600 regiones génicas asociadas al desarrollo de esta enfermedad. El gen *TNMD* (locus Xq22) se expresa en el tejido adiposo y codifica a la tenomodulina, un inhibidor de la angiogénesis, pero su función en el tejido adiposo se desconoce. En adultos, se ha descrito una sobreexpresión de *TNMD* del tejido adiposo, que desciende cuando hay una pérdida de peso. Además, se han observado asociaciones de variantes génicas de *TNMD* con distintos fenotipos relacionados con la obesidad.

## Objetivo

Analizar la expresión y variantes génicas de *TNMD* en tejido visceral de niños obesos prepúberes y su asociación a distintos fenotipos relacionados con la obesidad.

## Métodos

El estudio de expresión génica se realizó en 10 niños obesos (índice de masa corporal  $\geq$  percentil 95) y en 10 con normopeso. La expresión génica se realizó mediante *arrays* de genoma completo human U133 Plus 2.0 de Affymetrix. Los resultados se validaron con RT-PCR. El análisis de genotipado se realizó en 777 niños, 246 obesos y 309 normopeso. Mediante la tecnología GoldenGate<sup>®</sup> de Illumina se determinaron los genotipos de dos polimorfismos de una sola base (SNPs) de *TNMD* (rs932437 y rs11798018).

## Resultados

Entre todos genes analizados en el *array* de expresión, el *TNMD* fue uno de los que mostró una mayor alteración. Este gen se sobreexpresó significativamente [*Fold change* (FC) o tasa de cambio= 7,2; p=0,0028] en el tejido adiposo de niños obesos en comparación con el de los niños normopeso. Los resultados se validaron mediante RTPCR (FC=5,55; p=0,028). Los análisis inmunohistoquímicos confirmaron la expresión de la proteína en las membranas de los adipocitos. El estudio de genotipado demostró una asociación positiva de ambos SNPs con el riesgo de padecer la enfermedad en niñas. Ambos casos mostraron valores de *odds ratio* (OR) significativos (p<0,05) según el modelo sobredominante; rs932437, OR=1,82 [95% intervalo de confianza (IC) =1,05-3,15] y rs11798018, OR=1,85 (IC=1,04-3,29). Además, la presencia de alelos heterocigotos en niñas se asoció con la alteración de biomarcadores relacionados con la obesidad, como son incrementos de insulina, LDL colesterol y apoB junto a descensos de apoA, HDLc e índice QUICKI de sensibilidad a la insulina.

## Conclusión

La alteración de la secuencia génica de *TNMD*, así como su sobreexpresión en tejido adiposo de niños obesos de

muestra un papel importante de este gen en el desarrollo temprano de la obesidad y otras enfermedades relacionadas como el síndrome metabólico.

*Este estudio fue financiado con el Proyecto FIS PI051968 del Instituto de Salud Carlos III, Plan Nacional del I+D y el Proyecto PI-0296/2007 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.*

**8. VARIANTES EN EL GEN KCTD15 IDENTIFICADAS RECIENTEMENTE EN ESTUDIOS DEL GENOMA HUMANO SE ASOCIAN CON OBESIDAD EN NIÑOS ESPAÑOLES.** Olza J<sup>1</sup>, Aguilera CM<sup>1</sup>, Rupérez AI<sup>1</sup>, Gil-Campos M<sup>2</sup>, Leis R<sup>3</sup>, Tojo R<sup>3</sup>, Cañete R<sup>2</sup>, Gil A<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela.

**Introducción:** La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. El aumento de su prevalencia se debe fundamentalmente al incremento del consumo de energía y a la disminución de la actividad física; sin embargo se sabe que factores genéticos pueden modular el impacto del medio ambiente en cada individuo.<sup>1</sup> Estudios recientes de asociación del genoma humano han identificado nuevas variantes génicas en el gen *dominio 15 responsable de la tetramerización del canal de potasio (KCTD15)* asociadas con la obesidad y el índice de masa corporal (IMC).

#### Objetivo

Determinar si variantes del gen *KCTD15* se asocian con obesidad en niños españoles prepúberes.

#### Métodos

Se genotiparon 8 polimorfismos (SNPs) del gen *KCTD15* en 376 niños clasificados de acuerdo a Cole *et al.*<sup>2</sup> (185 obesos y 191 normopeso). La búsqueda de los SNPs se realizó en el *HapMap* y en la base de datos del NCBI, el criterio de selección fue una frecuencia alélica menor (MAF) mayor de 0,05 y un  $r^2 > 0,8$  para los *TagSNPs*. El análisis se realizó con la tecnología GoldenGate<sup>®</sup> de Illumina. Todos los SNPs estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $P > 0,05$ ) en ambos grupos a excepción del rs287104 y rs11084753 en el grupo normopeso. El análisis estadístico se realizó usando los programas Partek, librería (SNPassoc) del paquete R y SPSS.

#### Resultados

El análisis caso-control revela que 4 SNPs se asociaban con obesidad; el rs2056180 fue el más significativo con un valor de  $P$  en el modelo aditivo de 0,006 y un *odds ratio* (OR) ajustado por edad y sexo de 1,99 [95% intervalo de confianza (IC) =1,21-3,29]. Los cuatro SNPs asociados con obesidad estaban en desequilibrio de ligamiento ( $D' > 0,9$ ). Biomarcadores asociados a la obesidad como glucosa e insulina plasmáticas en ayunas, resistencia insulínica como HOMA (*homeostatic assessment model*), triglicéridos, colesterol total y sus fracciones HDL y LDL y tensión arterial no se observaron asociados con las variantes del gen *KCTD15*.

#### Conclusión

Estos resultados replican la asociación de variantes del gen *KCTD15* con obesidad en niños españoles prepúberes.

*Este estudio fue financiado con el Proyecto FIS PI051968 del Instituto de Salud Carlos III y el Proyecto PI-0296/2007 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.*

#### Bibliografía

1. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009; 41: 25-34.
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240-3.
9. LA ELEVACIÓN DE LOS PRODUCTOS AVANZADOS DE OXIDACIÓN PROTEICA (AOPPS) EN PLASMA ES INDICATIVO DE RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS OBESOS. Simó Jordá R<sup>1</sup>, P. Codoner Franch<sup>1,2</sup>, Tavárez-Alonso S<sup>3</sup>, Murria-Estal R<sup>4</sup>, Tortajada-Girbés M<sup>1</sup>, Alonso-Iglesias E<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Valencia. <sup>4</sup>Laboratorio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

#### Antecedentes y objetivos

Existen evidencias de que la evaluación del estrés oxidativo puede ayudar en la identificación del riesgo metabólico subsiguiente en niños obesos, puesto que se asocia con la aparición de comorbilidades. Además de la peroxidación lipídica, el daño oxidativo a proteínas es un dato a valorar para esta evaluación. Una forma fácil de determinar esta alteración es mediante la determinación de los productos avanzados de oxidación proteica (advanced oxidation protein products-AOPPs) en plasma de los pacientes. Sin embargo,



esta valoración se ha cuestionado puesto que existen interferencias en la medición espectrofotométrica debido a los niveles de triglicéridos. El objetivo de este estudio fue determinar si el nivel plasmático de los productos avanzados de oxidación de las proteínas, analizados con un método modificado recientemente propuesto, que implica un paso de deslipidación (mAOPPs), se relacionó con factores de riesgo metabólicos (MFR) en los niños obesos.

### Métodos y resultados

Los niveles plasmáticos de mAOPPs fueron determinados por espectrofotometría en 54 niños con obesidad severa (SDS-BMI > 2) y en 44 niños sanos. También medimos diversos biomarcadores de la peroxidación lipídica (sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, malondialdehído y F<sub>2α</sub> 8-isopropano), así como los grupos sulfhidrilo, un marcador de la defensa antioxidante. Los marcadores de la oxidación proteica y de la peroxidación lipídica estaban elevados y los niveles de los grupos sulfhidrilo fueron descendidos en los niños obesos en comparación con los controles. Teniendo en cuenta el riesgo metabólico, los niños obesos fueron subdivididos de acuerdo con el punto de corte (53,2 μmol/L) obtenido de sus valores de mAOPPs a partir de la curva ROC. Las medidas antropométricas y la existencia de hipertensión arterial no difirieron entre los grupos por arriba ó por debajo del punto de corte. La presencia de dislipidemia y la resistencia a la insulina fue significativamente mayor en el grupo con niveles más altos de mAOPPs. Los mayores niveles de mAOPPs se encontraron en los niños con ≥ 3 MFR. El nivel de mAOPPs se correlacionó positivamente con los triglicéridos y presentó una correlación negativa con las lipoproteínas de alta densidad. No hubo correlación de este indicador de la oxidación de las proteínas con los biomarcadores de la peroxidación lipídica.

### Conclusión

La determinación de mAOPPs en el plasma deslipidado es una forma sencilla para evaluar la oxidación de proteínas. Puede ser útil su determinación en niños con obesidad para una mejor evaluación del riesgo cardiovascular.

## 10. RESULTADOS ANTROPOMÉTRICOS, PSICOLÓGICOS Y DIETÉTICOS AL AÑO DE LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA “NIÑ@S EN MOVIMIENTO”.

Gussinyer S, García Reyna NI, Gussinyer M, Albisu M, Clemente M, Yeste D, Carrascosa A.

### Introducción

“Niñ@s en movimiento” es un programa de tratamiento de la obesidad infantil, estructurado en 11 sesiones semanales de 90 minutos de duración cada una; está dirigido a modificar hábitos alimentarios, estilos de vida y aspectos

emocionales en niños con obesidad de 6 a 12 años y sus familias.

### Métodos

Valoración antes y al año de la aplicación del programa “Niñ@s en Movimiento” de: Índice de masa corporal (IMC), diagnóstico del estado nutricional con el siguiente criterio: <1 Desviación Estandar (DE)= Normalidad; >1 a <2 =sobrepeso; >2 DE= Obesidad leve y >4DE =Obesidad mórbida. Test de dieta mediterránea (TDM), Test de Ansiedad (CMAS-R) y Test de Depresión (CDS). El

### Resultados

Se valoraron 77 pacientes de ambos sexos (33 varones y 44 mujeres) antes y al año de finalizar el programa. Del total de la población el 86,8% (66) disminuyó el IMC, el 13,2% (10) lo mantuvo o aumentó. En cuanto al estado nutricional, la obesidad mórbida disminuyó del 13,2% (10) al 2,6% (2), La obesidad leve de 61.8 % (47) a 39.0% (30), el sobrepeso de 23.4% (19) a 41,6% (32); y un 16,9% (13) de los 77 participantes entraron en un estado nutricional dentro del rango de la normalidad al año de finalizar el programa. El IMC fue estadísticamente menor con respecto al inicio (3,04±1,4 frente a 1,91±1,5; p=0,000); la puntuación total del Test de Dieta Mediterránea aumentó (5,57±2,1 a 8,78±1,5; p=0,000); también aumentó la proporción de niños que consumían diariamente: fruta (74% a 93%; p=0,001), verdura (61% a 93%; p=0,000), pescado (63% a 80%; p=NS), desayuno de lácteos (78 a 87%; p=0,000), pasta o arroz (31% a 78%; p=0,000) y desayuno de cereal o derivado (57% a 89%; p=0,000); disminuyó la proporción de niños que consumían bollería (17 a 10%; p=NS) y la que no desayunaba (37% a 11%; p=0,001); también se observó que el grado de ansiedad fue estadísticamente menor: 54,06±30,04 a 46,09±29,14; p= 0,005 y los rasgos depresivos también disminuyeron 40,26±29,03 a 24,95±30,15; p= 0,000

### Conclusiones

Los resultados muestran una disminución en el IMC, un aumento de la calidad de la dieta mediterránea, una disminución de los rasgos de ansiedad y de depresión.

## 11. HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN EN LOS NIÑOS DE UN COLEGIO DE LEGANÉS. INTERVENCIÓN EN LA ESCUELA. Ruiz Chércoles E. *Pediatra. Doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Centro de Salud Santa Isabel, Leganés.*

### Justificación

Al mejorar los hábitos alimentarios, se consigue un crecimiento y desarrollo óptimo del niño y se establecen unos



buenos hábitos para prevenir la aparición de enfermedades crónicas en la edad adulta.

La educación es el proceso por el cual las personas son más conscientes de su realidad y del entorno que les rodea, ampliando sus conocimientos, valores y habilidades que les permitan desarrollar capacidades para adecuar sus comportamientos a la realidad. Educar es ayudar a aprender. Es necesario conocer los hábitos alimentarios para poder intervenir en hacer modificaciones.

### Objetivo

Fomentar la alimentación saludable. Tomar conciencia de la importancia de una alimentación equilibrada, variada y sana.

### Material y Métodos

Tipo de estudio: El estudio está dividido en dos fases.

1. **Estudio inicial epidemiológico descriptivo** (ya realizado durante el año 2009). En diciembre del 2008 se realizó un estudio epidemiológico descriptivo sobre los hábitos alimentarios de los escolares de un colegio de Leganés, CEIP “Francisco de Quevedo”, con 464 alumnos de 3 a 12 años. Para ello se pasó una encuesta a los 464 alumnos, de los que contestaron de forma completa 302.
2. **Fase de intervención:** Posteriormente se convocó a los padres a una reunión en el colegio el 11 de febrero del 2009 para devolver el resultado de las encuestas y para proponer cambios de mejora, que consistían en una intervención sobre una alimentación saludable en niños, padres y educadores con el apoyo de los siguientes recursos algunos de ellos aportados por el Instituto de Salud Pública, y entre los que se destacan los siguientes: pirámide de los alimentos, pegatinas e imanes, folleto sobre el desayuno saludable, juego de cartas, carteles, tazas, y guía de Consejo Nutricional para Padres y Familiares de escolares.

Además se realizó un desayuno saludable colectivo en el comedor del colegio, con los alumnos de infantil y de primaria en donde se les explicaba la importancia del desayuno y los diferentes alimentos que pueden formar parte de él. La aceptación fue muy buena y se volvió a repetir la experiencia en otras tres ocasiones a lo largo del año 2009: antes de Semana Santa, en la semana cultural del mes de mayo del 2009, los días 12, 13 y 14, y los días 15, 16 y 17 de diciembre de 2009.

Educación para la salud: se hizo una intervención con un grupo de 20 madres en el centro de salud Huerta de los Frailes- Pizarro, 3 sesiones de 2 horas cada una, para tratar el tema de la alimentación saludable. El objetivo era corregir errores nutricionales y modificar hábitos y conductas.

La Comisión del Comedor del Consejo Escolar, formada por padres y profesores del colegio, de la cual forma parte la investigadora principal se ha reunido periódicamente con el representante de la empresa responsable del come-

dor, para modificar los menús. La colaboración ha sido excelente, por parte del responsable de la empresa, como de las cocineras, cuidadoras del comedor, profesores y padres.

Durante el año 2010 se pretende seguir el siguiente plan de trabajo: Cronograma, distribución de las actividades:

1. Pasar un nuevo cuestionario a todos los alumnos para determinar el grado de modificación de los hábitos alimenticios, después de las diferentes intervenciones iniciadas en el año 2009.
  2. Charlas sobre la pirámide de la alimentación en clase de todos los alumnos de educación infantil y primaria del colegio.
  3. Repetir el programa de Educación para la salud destinado a padres del alumnado, que se realizarán en el propio centro escolar y en el Centro de Salud: 3 sesiones de 2 horas cada una, para tratar el tema de la alimentación saludable. El objetivo era corregir errores nutricionales y modificar hábitos y conductas.
  4. La Comisión del Comedor del Consejo Escolar, formada por padres y profesores del colegio, de la cual forma parte la investigadora principal se reunirá periódicamente con el representante de la empresa responsable del comedor, para modificar los menús.
  5. Se trabajará en el tema de la salud bucodental. Se pretende que todos los niños de colegio se laven los dientes en el propio centro escolar tras la comida.
  6. Mantener un huerto en el propio centro escolar donde los alumnos pueden conocer y respetar los ritmos naturales, observar las hortalizas de temporada y se pueden favorecer los hábitos saludables de la alimentación.
- Plan de análisis: Comparación de los datos obtenidos antes y después de la intervención.

Limitaciones y posibles sesgos del estudio: Perdemos a los alumnos de 12 años y se incorporan nuevos alumnos de 3 años. Y los alumnos que no contesten a la encuesta (en el año 2009 contestaron el 70%).

### Resultados y conclusiones

- Se obtuvieron respuestas válidas de 302 niños (tasa de participación: 70% de los alumnos).
- El 14,6% de los niños tiene obesidad y el 18%, sobrepeso.
- Tan sólo el 9% consume un desayuno completo: lácteos, cereales y fruta.
- El 94% de los niños obesos hace un desayuno incompleto.
- El 57% no se lava los dientes después del desayuno.
- Destaca por orden de frecuencia de consumo a diario, los lácteos en primer lugar (97,6%), seguido del pan (89,5%) y la fruta (78,7%).
- Sólo el 30% consume verduras a diario.
- El 80% come fruta a diario.
- El 95%, legumbres alguna vez a la semana.

- El 26% consume zumos envasados a diario.
- El 27% consume carne y el 24%, embutidos a diario.
- El 25% hamburguesas o perritos calientes alguna vez a la semana.
- El 45% consume dulces y golosinas alguna vez a la semana.
- El 39%, refrescos alguna vez a la semana.
- El 44% consume bollería industrial alguna vez a la semana.
- El 61% no consume frutos secos o rara vez lo hace.
- El 88% de los niños desayuna en casa y el 11% en el colegio.
- Sólo el 0,7% (2 niños) no desayuna a diario.
- El desayuno más frecuente consiste en un vaso de leche con cereales (91%): cereales de desayuno 22,5%, galletas 17%, pan de barra 20%, pan de molde 4%.
- El 76% no consume bollería industrial. El 17% consume zumo envasado algún día de la semana.
- El 67% dedica más de 10 minutos al desayuno. El 64% desayuna con la televisión encendida. El 17,8% de los niños desayuna sólo en casa.
- El 57% no se lava los dientes después del desayuno.
- El 9,6% no consume alimentos a media mañana, en el recreo.
- El 70% lleva fruta al menos un día de la semana (el 2%, a diario).
- El 59% lleva lácteos algún día.
- El 35,5% lleva zumos envasados algún día (el 4,3% a diario).
- El 66% lleva bocadillo algún día, con más frecuencia de embutido.

Es necesario aumentar el consumo diario de frutas, verduras y pescados. Es importante fomentar el consumo de fruta fresca de temporada, en lugar de las bebidas azucaradas a base fruta envasada. Es importante informar de las grasas saturadas, poco saludables que se encuentran en las carnes rojas y la bollería industrial para disminuir su consumo. La escuela es el mejor lugar para desarrollar la educación para la salud. Profesores, profesionales de la salud, padres, alumnos, así como las administraciones públicas, debemos contribuir a la promoción de hábitos de vida y alimentación saludable.

## 12. CITRULINA COMO MARCADOR DE PÉRDIDA DE MASA ENTEROCITARIA. Blasco J, Navas VM, Serrano J, Barco A, Sierra C. *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga.*

### Introducción

La citrulina plasmática, aminoácido no proteico derivado del metabolismo de la glutamina por los enterocitos

vía glutamato-ornitina, se ha propuesto como indicador de la masa de enterocitos en el síndrome de intestino corto, expresando de ese modo el grado funcional del intestino restante. Aunque se produce en el hígado, el intestino delgado es la fuente para la mayoría de la citrulina encontrada en la circulación. Al no estar incorporado a las proteínas endógenas ni exógenas constituye un teórico marcador de la atrofia vellositaria. El objetivo del estudio es relacionar los niveles plasmáticos de citrulina y arginina con la severidad de la afectación de la mucosa intestinal en pacientes celíacos y en pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal.

### Objetivo

Relacionar los niveles plasmáticos de citrulina y arginina con la severidad de la afectación de la mucosa intestinal en pacientes celíacos y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### Material y métodos

Estudio observacional longitudinal de casos-controles en niños entre 16 meses y 14 años. Grupos: A sanos (n 42), B celíacos sin gluten (n 9), C no lesión intestinal (A+B) (n 51), D celíacos al diagnóstico (atrofia vellositaria) (n 46), E enfermedad de Crohn con afectación de intestino delgado (n 10), F colitis ulcerosa (n 8), G enfermedad inflamatoria intestinal (F+G) (n 18).

Se determina concentración plasmática de aminoácidos, en  $\mu\text{mol/L}$ , y variables clínicas y analíticas asociadas.

### Resultados

Grupo	N	Citrulina	Arginina
A	42	28,9 ± 11,6	57,3 ± 26,4
B	9	29,0 ± 12,7	47,1 ± 16,7
C	51	28,9 ± 11,8	56,2 ± 24,9
D	46	17,7 ± 9,4	38,7 ± 18,6
P C, D		0,0001	0,0001
Grupo	N	Citrulina	Arginina
A	42	28,9 ± 11,6	57,6 ± 23,4
E	10	19,4 ± 7,1	54,6 ± 18,1
F	8	28,2 ± 7,7	62,8 ± 21,9
G	18	23,3 ± 8,5	58,2 ± 19,7
p E, F		0,026	n.s.
p G, A		0,07	n.s.
p E, A		0,021	n.s.
p F, A		n.s.	

### Conclusiones

La medida postabsortiva de citrulina plasmática constituye un buen marcador de la reducción de la masa de enterocitos en pacientes celíacos; secundariamente se encuentra disminución también de arginina (sintetizada en riñones a

partir de citrulina). Grados bajos de lesión vellositaria son suficientes para apreciar diferencias en los valores de citrulina de los controles; la atrofia vellositaria severa comporta valores más bajos de citrulina. En los pacientes con enfermedad de Crohn con afectación significativa de intestino delgado la cifra media de citrulina es significativamente menor que en los casos de afectación colónica e inferior a los controles. La citrulina plasmática es buen marcador de pérdida de masa enterocitaria, si se establece el corte en 20  $\mu\text{mol/l}$ .

**13. PUESTA EN MARCHA DEL BANCO DE LECHE HUMANA DEL HOSPITAL INFANTIL LA FE.** Gormaz M<sup>1</sup>, Vento M<sup>1</sup>, Torres E<sup>1</sup>, Roques V<sup>1</sup>, Dalmau J<sup>2</sup>, Vitoria P. <sup>1</sup>Servicio de Neonatología, <sup>2</sup>Unidad de Nutrición Infantil. Hospital Universitario Materno Infantil La Fe. Valencia.

### Introducción

Los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento constituyen un grupo de alto riesgo desde el punto de vista nutricional. La incidencia de retraso de crecimiento postnatal es muy elevada y se asocia a peor pronóstico del crecimiento y del desarrollo neurológico a largo plazo.

El alimento de elección para estos pacientes es la leche materna. Sin embargo, en aquellas ocasiones en las que no es posible disponer de leche de la propia madre la leche materna donada es una alternativa válida.

En el HUMI La Fe se ha puesto en marcha en Marzo de 2010 un banco de leche humana (BLH) que tiene como finalidad la recogida, análisis, procesamiento y distribución de leche materna donada con garantías tanto desde el punto de vista nutricional como microbiológico.

### Objetivos

Conocer la repercusión de la puesta en marcha del banco de leche materna en la nutrición de los recién nacidos del Servicio de Neonatología.

### Métodos

Población: recién nacidos ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital La Fe con peso al nacimiento < 1.500 gramos o EG < 32 semanas.

Alimentación según deseo de los padres con leche materna, fórmula de bajo peso o leche materna donada.

1. Análisis nutricional de la leche materna donada mediante espectrometría de infrarrojos (Miris HMA<sup>®</sup>, Suecia) de proteínas, grasa, lactosa, y calorías.
2. Análisis de los siguientes datos recogidos de la base de datos del BLH: (i) volumen de leche recibida, procesada y administrada; (ii) número de receptores; (iii) volumen de leche recibida por receptor; (iv) características de los receptores.

3. Análisis de los siguientes datos clínicos de los receptores: (i) indicación de recibir leche materna donada; (ii) tolerancia a la leche; (iii) días en alcanzar la nutrición enteral total; (iv) complicaciones (enterocolitis o sepsis).
4. Valoración nutricional secuencial de los receptores  
Somatometría habitual (peso, talla, perímetro craneal) secuencial (semanal)  
Curvas Z score de desarrollo ponderal  
Analítica clínica rutinaria: BUN, proteínas totales y albúmina, Ca, P, Fosfatasas alcalinas y prealbúmina.

### Resultados preliminares

A fecha de 28 de Mayo la actividad llevada a cabo por el banco comprende:

- 1) Selección de 14 donantes
- 2) Recepción de 33 litros de leche donada.
- 3) Procesamiento (pasteurización, análisis microbiológico y análisis nutricional) de 23,8 litros de leche donada.
- 4) Distribución de 5,7 litros a 6 receptores.

Las indicaciones para recibir leche materna donada han sido:

- 1) Prematuros < 1.500 gramos (n=6).
- 2) Prematuro < 32 semanas de gestación (n= 5 también < 1.500 g).
- 3) Retraso de crecimiento intrauterino ( n=2, también < 1.500 g).
- 4) Patología digestiva (n=1).

Ninguno de los receptores ha presentado complicaciones.

### Conclusiones

La puesta en marcha del banco de leche humana en el Hospital La Fe de Valencia permite proporcionar leche materna donada con garantías desde el punto de vista nutricional y microbiológico. Conocer la composición de macronutrientes de la leche permite individualizar la fortificación.

En los receptores se ha objetivado buena tolerancia, crecimiento adecuado, y ausencia de complicaciones.

**14. INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN INFANTIL EN LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO DE GALACTOMANANO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ASPERGILOSIS INVASIVA.** Álvarez Beltrán M\*, Redecillas Ferrero S\*, Rodríguez Garrido V\*\*, Lorite Cuenca R\*, Roselló Mayans EM\*\*, Segarra Cantón O\*, Misserachs Barba M\*, Infante Pina D\*. \*Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Soporte nutricional, \*\*Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

### Introducción

La determinación del antígeno galactomanano (AgGM) se emplea para la detección de la aspergilosis invasiva. El

hallazgo de falsos positivos ha sido descrito en pacientes pediátricos, habiendo sido relacionado con la ingesta de fórmulas infantiles o otros nutrientes.

### Objetivos

Estudiar la posible presencia del AgGM en fórmulas infantiles, leche materna, módulos nutricionales y yogur. Así como en suero de lactantes sanos y en pacientes con patología intestinal.

### Métodos y material

Se determinó el AgGM mediante test *Platelia Aspergillus* EIA, considerando positivos valores superiores a 0,5. Se analizaron 24 fórmulas infantiles (inicio, continuación, soja, hidrolizados y elementales) y de nutrición enteral así como leche materna, módulos nutricionales y yogur. Se determinó el AgGM en suero de 41 niños: 18 sanos y 23 con patología digestiva y posible alteración de la barrera intestinal.

### Resultados

Todas las fórmulas infantiles fueron positivas (rango 0,64 a >10), las determinaciones más elevadas (>10) se hallaron en las fórmulas de soja y los hidrolizados de proteínas de leche de vaca y soja. El análisis de la leche materna fue negativo. La determinación en fórmulas y módulos enterales fue positiva. Se analizó el AgGM en suero de 41 niños (1m-29m), todos los resultados fueron negativos excepto en dos pacientes: un niño sano (0,737) y otro con patología intestinal (Enf. de Hirschsprung) e infección intercurrente (3,151).

### Conclusiones

La mayor parte de las formulas presentan positividad para AgGM, siendo negativa la leche materna. A pesar de ello, la mayoría de nuestros pacientes, incluso niños con posible alteración de la barrera intestinal, fueron negativos. Este estudio nos permite emplear con más fiabilidad la detección del AgGM para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pediatría.

**15. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CINCO HASTA LOS 6 MESES DE EDAD, EN EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO COGNITIVO A LOS CUATRO AÑOS DE EDAD EN NIÑOS PREMATUROS.** Murray M, Díaz-Gómez NM, Cortabarría C, Barroso F, Castell S, Ayala I, Domenech E. *Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.*

### Objetivos

Evaluar si la administración de suplementos de cinc tiene algún efecto en el crecimiento, la composición corporal y el desarrollo cognitivo a los 4 años de edad en niños prematuros.

### Diseño

40 niños prematuros (edad gestacional  $32,0 \pm 2,1$  semanas, peso al nacimiento:  $1.704 \pm 360$  g) participaron en un estudio unicéntrico prospectivo, de distribución aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. Usando tablas de randomización, los niños fueron asignados al grupo placebo (P), alimentados con una fórmula infantil (con un contenido en cinc de 5 mg/L y cobre 0,4 mg/L), o al grupo suplementado (S), alimentados con la misma fórmula infantil suplementada con cinc (contenido final: 10 mg/L) y cobre (contenido final: 0,6 mg/L), desde las 36 semanas de edad post-concepcional (EPC) hasta los 6 meses de edad corregida (EC). En las evaluaciones a las 36 y 40 semanas de EPC y a los 3, 6, 9 y 12 meses de EC y a los 4 años de edad se midieron variables antropométricas, se estimó el agua corporal total por impedancia bioeléctrica y se recogió una encuesta alimentaria de 3 días. En los controles hasta los 12 meses de edad se obtuvieron muestras de sangre para medir los niveles séricos de fosfatasas alcalinas totales, fosfatasas óseas, IGF-I, IGFBP-3, IGFBP-1, cinc y cobre y la concentración de cinc intraeritrocitaria. A los 12 meses y a los 4 años de edad se realizó una radiografía de carpo izquierdo para estimar la edad ósea y en el control de los 4 años se aplicó la escala de desarrollo de Mc Carthy.

### Resultados

El grupo S tenía niveles significativamente más altos de cinc en suero y en eritrocitos y niveles séricos más bajos de cobre que el grupo P. Comprobamos asimismo que el grupo S presentó un mejor crecimiento lineal y del agua corporal total, así como valores significativamente más altos de fosfatasas alcalinas totales y óseas, durante el periodo de suplementación. No existían diferencias significativas entre ambos grupos en la edad ósea ni en la puntuación del desarrollo mental, a los 4 años de edad, valorado por la escala de Mc Carthy.

### Conclusiones

La administración de suplementos de cinc tiene un efecto positivo sobre el crecimiento lineal en los recién nacidos prematuros, que se mantiene a medio plazo y no afecta a la maduración ósea ni al desarrollo mental de estos niños.

## SEPTIEMBRE/OCTUBRE 2010

**September 03, 2010 - September 07, 2010**

Options for the Control of Influenza VII

*Hong Kong, China*

**September 13, 2010 - September 14, 2010**

Mayo Clinic Pediatric Days

*Chicago, IL, United States*

**September 15, 2010 - September 17, 2010**

The First International Congress of Regional Anesthesia and Pain Interventions

*Tehran, Iran, Islamic Republic of*

**September 16, 2010 - September 26, 2010**

Paediatric Emergencies

*Kokoda Track, Papua New Guinea*

**September 20, 2010 - September 22, 2010**

World Congress on Refractive Error

*Durban, South Africa*

**September 21, 2010 - September 24, 2010**

SCDAA 38<sup>th</sup> Annual Convention

*Washington, DC, United States*

**September 21, 2010 - September 22, 2010**

Immunotherapy in Pediatrics

*Kiev, Ukraine*

**September 22, 2010 - September 26, 2010**

1<sup>st</sup> Global Congress of Maternal and Infant Health

*Barcelona, Spain*

**September 22, 2010 - September 25, 2010**

ESPE 2010: 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology

*Prague, Czech Republic*

**September 22, 2010 - September 25, 2010**

5<sup>th</sup> Conference of ASEAN Society Pediatric Surgery (ASPS) In conjunction with 2<sup>nd</sup> Multidisciplinary Pediatric Surgery Meeting (MPSM)

*Bali, Indonesia*

**September 22, 2010 - September 25, 2010**

The 13<sup>th</sup> Annual International Congress of Pediatric

Hepatology, Gastroenterology and Nutrition

*Sharm-El Sheikh, Egypt*

**September 22, 2010 - September 23, 2010**

American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AACPDM) 64<sup>th</sup> Annual Meeting 2010

*Washington, DC, United States*

**September 23, 2010 - September 25, 2010**

5. Kongress Mitteldeutsche Chirurgenvereinigung (MDCV) e.V.

*Magdeburg, Germany*

**September 23, 2010 - September 26, 2010**

5<sup>th</sup> Asian Congress of Pediatric Infectious Disease (ACPID) and the 6<sup>th</sup> Annual Meeting of Global Chinese Association of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

*Taipei, Taiwan, Province of China*

**September 26, 2010 - September 29, 2010**

18<sup>th</sup> ISPCAN International Congress on Child Abuse and Neglect

*Honolulu, HI, United States*

**September 27, 2010 - September 28, 2010**

4<sup>th</sup> National Conference: School and Public Health Nursing

*Birmingham, England, United Kingdom*

**September 29, 2010 - October 02, 2010**

8<sup>th</sup> Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine

*Limassol, Cyprus*

**October 01, 2010 - October 01, 2010**

Scientific Symposium "Depressive disorders in children"

*Uzhgorod, Ukraine*

**October 02, 2010 - October 05, 2010**

AAP National Conference & Exhibition (NCE)

*San Francisco, CA, United States*



- October 04, 2010 - October 09, 2010**  
XIX Symposium Neuroradiologicum  
*Bologna, Italy*
- October 05, 2010 - October 08, 2010**  
18<sup>th</sup> International Congress on Palliative Care  
*Montreal, QC, Canada*
- October 07, 2010 - October 09, 2010**  
18. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für  
Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.  
*Bremen, Germany*
- October 07, 2010 - October 09, 2010**  
Tabarak Hospitals 21<sup>st</sup> Annual Congress  
*Sharm El Sheikh, Egypt*
- October 10, 2010 - October 13, 2010**  
The 33<sup>rd</sup> World Congress of the International Society of  
Hematology (ISH 2010)  
*Jerusalem, Israel*
- October 10, 2010 - October 13, 2010**  
26<sup>th</sup> Annual Echocardiography in Pediatric and Adult  
Congenital Heart Disease Symposium  
*Rochester, MN, United States*
- October 12, 2010 - October 14, 2010**  
XII Pediatricians Congress  
*Kiev, Ukraine*
- October 14, 2010 - October 16, 2010**  
SOFMER Société Française de Médecine Physique et de  
Réadaptation  
*Marseille, France*
- October 14, 2010 - October 16, 2010**  
The Biannual Scientific Conference of the Israeli Society  
of Clinical Pediatrics  
*Kfar Blum, Israel*
- October 15, 2010 - October 16, 2010**  
SickKids' 7<sup>th</sup> Annual Paediatric Emergency Medicine  
Conference  
*Toronto, Ontario, Canada*
- October 20, 2010 - October 23, 2010**  
19<sup>th</sup> Regional Conference of Dermatology(Asian-  
Australasian) incorporating 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of Asian  
Academy of Dermatology & Venereology /35<sup>th</sup> Annual  
Meeting of Dermatological Society of Malaysia  
*Kota Kinabalu, Malaysia*
- October 21, 2010 - October 23, 2010**  
CAPC National Conference: Building New Paradigms in  
Palliative Care  
*Phoenix, AZ, United States*
- October 23, 2010 - October 26, 2010**  
The 3<sup>rd</sup> Congress of the European Academy of Paediatric  
Societies (EAPS 2010)  
*Copenhagen, Denmark*
- October 23, 2010 - October 29, 2010**  
Aloha Update: Pediatrics® 2010  
*Kauai, HI, United States*
- October 24, 2010 - October 27, 2010**  
7<sup>th</sup> International Conference of Neonatal Nurses  
*Durban, South Africa*
- October 26, 2010 - October 31, 2010**  
The American Academy of Child and Adolescent  
Psychiatry 57<sup>th</sup> Annual Meeting  
*New York, NY, United States*
- October 27, 2010 - October 30, 2010**  
36<sup>th</sup> International Society of Pediatric and Adolescent  
Diabetes (ISPAD) Annual Meeting 2010  
*Buenos Aires, Argentina*
- October 27, 2010 - October 29, 2010**  
2<sup>nd</sup> International Congress on Reproductive Health and  
Family Planning  
*Urmia, Iran, Islamic Republic of*
- October 28, 2010 - October 30, 2010**  
7<sup>th</sup> World Congress on Men's Health / 3<sup>rd</sup> European Men's  
Health Conference  
*Nice, France*
- October 29, 2010 - November 01, 2010**  
X ADI International Congress  
*St. Paul's Bay, Malta*
- October 31, 2010 - November 04, 2010**  
38<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for  
Pediatric Neurosurgery  
*Jeju, Korea, Republic of*

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

### PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

### REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

### CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

### ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave,

también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

**Dibujos o gráficos:** se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

**Tablas:** se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

**Fotografías:** serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

**Bibliografía:** se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

*Ejemplo:* Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450 - 60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

*Ejemplo:* Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

**Extensión de los trabajos:** no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

#### **NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS**

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

#### **COMUNICACIONES BREVES**

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

#### **CRÍTICA DE LIBROS**

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

#### **OTRAS SECCIONES**

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

#### **RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA**

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez ([carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)), o en papel, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

**Dr. Arturo Muñoz**  
Revista Española de Pediatría  
Ergon, S.A. Arboleda, 1  
28221 Majadahonda, Madrid  
e-mail: [amvillatv@yahoo.es](mailto:amvillatv@yahoo.es)

# Boletín de suscripción

Dirección de envío Nombre y Apellidos  
Dirección  
Teléfono Población  
C.P. Provincia NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	68,97 €	114,58 €	58,35 €	66,32 €	125,19 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.



- Mediante talón nº que adjunto
- Transferencia a ERGON CREACION, S.A. BANCO BILBAO VIZCAYA. cc. 0182/5437/61/0010072818. Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda
- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

## Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.  
Calle Población  
D.P. Provincia C/C o Ahorro nº  
Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente  
(Firma)

Remitir a:

**ERGON CREACIÓN, S.A.**

C/ Arboleda, 1

28221 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: 91 636 29 37 ..... de ..... de 2010

Responsable de suscripciones

MADRID, ..... de ..... de 2010