

Marta Vega Velasco Manrique

Composición corporal y riesgo
cardiovascular en niños y
adolescentes con Diabetes
Mellitus tipo 1

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Bueno Lozano, María Gloria
Vicente Rodríguez, Germán
Rodríguez Rigual, Mercedes

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

COMPOSICIÓN CORPORAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Autor

Marta Vega Velasco Manrique

Director/es

Bueno Lozano, María Gloria
Vicente Rodríguez, Germán
Rodríguez Rigual, Mercedes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016



Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

**COMPOSICIÓN CORPORAL
Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS
Y ADOLESCENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

Marta Vega Velasco Manrique

Noviembre 2015



Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza

TESIS DOCTORAL

**Composición corporal y riesgo cardiovascular
en niños y adolescentes
con Diabetes Mellitus tipo 1.**

Marta Vega Velasco Manrique

Noviembre 2015



Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

**Composición corporal y riesgo cardiovascular
en niños y adolescentes
con Diabetes Mellitus tipo 1.**

presentada por

Marta Vega Velasco Manrique

Licenciada en Medicina y Cirugía

Para optar al grado de

DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Directores:

Gloria Bueno Lozano

Germán Vicente Rodríguez

Mercerdes Rodríguez Rigual



**Universidad
Zaragoza**

Prof. Dra. María Gloria Bueno Lozano

Titular de la Universidad
Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza, España.

**MARIA GLORIA BUENO LOZANO, TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA**

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada **“Composición corporal y riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1”** que presenta Dña. **MARTA VEGA VELASCO MANRIQUE** al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedora del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo.: María Gloria Bueno Lozano

En Zaragoza a 11 de noviembre de 2015



Universidad
Zaragoza

Prof. Dr. Germán Vicente Rodríguez

Titular de Universidad
Departamento de Fisiatría y Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte
Universidad de Zaragoza, España.

**GERMÁN VICENTE RODRÍGUEZ TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA**

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada “**Composición corporal y riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1**” que presenta Dña. **MARTA VEGA VELASCO MANRIQUE** al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedora del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo.: Germán Vicente Rodríguez

En Zaragoza a 11 de noviembre de 2015



Universidad
Zaragoza

Doctora MERCEDES RODRÍGUEZ RIGUAL,

Hospital Universitario “Miguel Servet”
Servicio de Pediatría
Endocrinología Pediátrica.

**MERCEDES RODRÍGUEZ RIGUAL, DOCTORA EN EL HOSPITAL INFANTIL
UNIVERSITARIO “MIGUEL SERVET”**

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada **“Composición corporal y riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1”** que presenta Dña. **MARTA VEGA VELASCO MANRIQUE** al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedora del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo.: Mercedes Rodríguez Rigual

En Zaragoza a 11 de noviembre de 2015

AGRADECIMIENTOS

Quiero transmitir mi más sincero agradecimiento:

En primer lugar, a mis directores de tesis, por animarme, aconsejarme y apoyarme durante todo el camino. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

- A la Dra. Gloria Bueno, a quien debo el haberme embarcado en este proyecto, por sus consejos y por la confianza depositada en mí incluso en los momentos de flaqueza.
- Al Dr. Germán Vicente, por su dedicación, por su paciencia y por haber sabido guiarme en el camino.
- A la Dra. Mercedes Rodríguez, por confiar en mí, por compartir conmigo su experiencia y sus conocimientos y por ayudarme en el proceso de informar y reclutar a los pacientes desde la consulta del hospital.

Al Dr. Luis Moreno, por apostar por el trabajo desde el primer momento y por su importante contribución en el mundo de la investigación.

A Alba Gómez, a Alejandro González, a Paula Velasco y en general a todos los componentes del grupo GENUD de Zaragoza, que con su trabajo han permitido que tanto este trabajo como muchos otros pudieran llevarse a cabo. Gracias especialmente a su contribución en la parte más técnica del estudio.

A los niños y adolescentes que han participado en el estudio, así como a sus familias, por su paciencia y su colaboración desinteresada.

Y por supuesto... a mi familia, por su paciencia, su cariño y su apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| ADA | American Diabetes Association |
| AHA | American Heart Association |
| ANCOVA | Análisis de la covarianza |
| BIA | Impedanciometría bioeléctrica |
| Bod-Pod | Pletismografía por desplazamiento de aire |
| CEICA | Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón |
| C-LDL | Low density lipoprotein |
| C-HDL | High density lipoprotein |
| Cols | Colaboradores |
| CV | Cardiovascular |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial |
| DCT | Densidad corporal total |
| DS | Desviación estandar |
| DXA | Absorciometría dual de rayos X |
| DM | Diabetes Mellitus |
| ECV | Enfermedad Cardiovascular |
| EDIC | Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| FM | Masa grasa o Fat mass |
| FR | Factor de riesgo |
| FFM | Masa libre de grasa o Fat free mass |
| GENUD | Growth, Exercise, Nutrition and Development |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| HC | Circunferencia de cadera o hip circumference |
| HELENA | Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence |
| HTA | Hipertensión Arterial |
| IC | Intervalo de Confianza |

| | |
|-------|---|
| ICSI | Sistema de Infusión Continua de Insulina |
| ISAK | Sociedad Internacional de Kinantropometría Avanzada |
| IDF | International Diabetes Federation |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| ISPAD | International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes |
| LM | Masa magra o Lean mass |
| MDI | Múltiples dosis de insulina |
| NPH | Neutral Protamin Hagedorn |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| TA | Tensión arterial |
| TAS | Tensión arterial sistólica |
| TAD | Tensión arterial diastólica |
| TG | Triglicéridos |
| WC | Circunferencia de cintura o waist circumference |
| WhtR | Circunferencia de cintura respecto a la talla |
| %BF | Porcentaje de grasa corporal o body fat percentage (igual al %FM) |
| %FM | Porcentaje de masa grasa o fat mass percentage (igual al %BF) |
| %FFM | Porcentaje de masa libre de grasa o fat free mass percentage |

RESUMEN

La diabetes tipo 1 es la forma más frecuente de diabetes en la infancia. Se trata de una enfermedad crónica que precisa tratamiento sustitutivo con insulina durante toda la vida y que se acompaña de desórdenes metabólicos que conducen a la aparición de complicaciones a nivel microvascular y macrovascular. También se han descrito diferencias en la composición corporal de los niños diabéticos frente a los sanos, especialmente durante los años de la pubertad.

Revisando la literatura, parece haberse objetivado una disminución importante de las complicaciones microvasculares al mejorar el control metabólico de la enfermedad mediante la introducción de la terapia intensiva de insulina con múltiples dosis. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo un problema grave de salud en la población con diabetes tipo 1, más frecuente y más precoz que en población sana. Se han descrito como factores implicados: la obesidad, sobre todo si se asocia a exceso de grasa corporal, la dislipemia y la hipertensión arterial, además del control metabólico inadecuado; pero todavía son escasos los estudios sobre este tema en niños y adolescentes con diabetes, lo cual ha servido de punto de partida para esta tesis.

Con el objetivo de valorar la composición corporal y la presencia de riesgo CV de un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo de sujetos sanos, los participantes de nuestro estudio fueron sometidos a una valoración de su composición corporal mediante antropometría y absorciometría dual de rayos X (DXA), que se completó con un estudio analítico que incluyó perfil lipídico, glucemia y hemoglobina glicosilada como determinaciones más importantes y una valoración de la tensión arterial. Se consideraron factores de riesgo cardiovascular (CV): la obesidad, la hipertensión arterial y un perfil lipídico adverso.

En una primera fase, se utilizó el DXA para evaluar la validez de las ecuaciones de predicción antropométricas publicadas para población sana a la hora de determinar la grasa corporal en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Ninguna de las ecuaciones demostró suficiente concordancia con el método de referencia, por lo que no se puede aconsejar su uso mientras no se elaboren unas ecuaciones más adecuadas para esta población específica.

Posteriormente se valoró la composición corporal y la presencia de riesgo cardiovascular (CV) de los participantes y un grupo control de adolescentes sanos. Como principales resultados, el estudio evidenció un perfil lipídico aterogénico ($c\text{-LDL} \geq 100 \text{ mg/dl}$, $c\text{-HDL} \leq 40 \text{ mg/dl}$ y/o $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dl}$) más frecuente en los adolescentes diabéticos que

presentaban control glucémico subóptimo ($HbA1c \geq 7,5\%$) que en los adolescentes sanos; aunque obviando el control metabólico, los pacientes diabéticos no presentaron globalmente mayor riesgo CV que el grupo control. Tampoco se encontraron diferencias significativas en términos de grasa corporal. Por otra parte, destacaba en el grupo de adolescentes diabéticos la presencia de una asociación significativa entre el mal control glucémico y el exceso de grasa con un perfil lipídico de riesgo.

También se comparó la composición corporal y el riesgo CV de los adolescentes diabéticos en función del análogo de insulina de acción prolongada utilizado, partiendo de algunos estudios que habían descrito una menor ganancia ponderal con insulina detemir que con glargina. Sin embargo, no se objetivaron diferencias entre ambos tratamientos.

Así, con la literatura revisada y los resultados obtenidos, esta tesis parece apoyar la relación entre grasa corporal, control glucémico y riesgo CV en los pacientes con diabetes tipo 1 durante la adolescencia como hallazgo principal, lo cual nos alerta sobre la importancia de continuar trabajando en estrategias que eviten la aparición de estos factores modificables, realizando intervenciones precoces ya desde el inicio de la enfermedad, con el fin de prevenir la ECV en etapas posteriores.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS | 8 |
| RESUMEN | 10 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1.1. Diabetes mellitus: presentación de la enfermedad. | 16 |
| 1.1.1. Concepto | 16 |
| 1.1.2. Criterios diagnósticos en niños y adolescentes | 16 |
| 1.1.3. Clasificación de la diabetes | 17 |
| 1.2. Diabetes mellitus tipo 1. | 20 |
| 1.2.1. Definición | 20 |
| 1.2.2. Epidemiología | 20 |
| 1.2.3. Patogenia de la diabetes tipo 1 | 24 |
| 1.2.4. La diabetes tipo 1 en la infancia y adolescencia | 25 |
| 1.2.5. Aspecto terapéuticos de la diabetes tipo 1 | 25 |
| 1.2.6. Mortalidad en población con diabetes tipo 1 | 26 |
| 1.2.7. Complicaciones de la diabetes tipo 1 | 31 |
| 1.3. Enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. | 35 |
| 1.4. Sobrepeso, obesidad y adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. | 39 |
| 1.4.1. Métodos de valoración del exceso de peso y la adiposidad. Composición corporal. | 39 |
| 1.4.2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 | 43 |
| 1.4.3. Factores relacionados con la ganancia de peso en el niño y adolescente diabético. | 43 |
| 1.4.4. Dimorfismo sexual y adiposidad. | 46 |

| | | |
|--|-------|------------|
| 2. JUSTIFICACIÓN | ----- | 48 |
| 3. HIPÓTESIS | ----- | 51 |
| 4. OBJETIVOS | ----- | 53 |
| 5. METODOLOGÍA | ----- | 36 |
| 5.1. Diseño del estudio y selección del tamaño de la muestra. | ----- | 57 |
| 5.2. Población estudiada. | ----- | 58 |
| 5.3. Variables de estudio. | ----- | 60 |
| 5.4. Método estadístico. | ----- | 67 |
| 6. RESULTADOS | ----- | 69 |
| 6.1. <i>Capítulo 1: Validez de las ecuaciones de predicción antropométricas para determinar el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 frente al DXA como método de referencia.</i> | ----- | 70 |
| 6.2. <i>Capítulo 2: Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos.</i> | ----- | 78 |
| 6.3. <i>Capítulo 3: Composición corporal y riesgo cardiovascular en adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con una pauta intensiva de insulina: estudio comparativo entre insulina detemir e insulina glargina.</i> | ----- | 92 |
| 7. DISCUSIÓN GENERAL. | ----- | 103 |
| ➤ Planteamientos de futuro | ----- | 107 |
| 8. CONCLUSIONES | ----- | 108 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | ----- | 110 |
| 10. INDICE DE TABLAS | ----- | 131 |
| 11. INDICE DE FIGURAS | ----- | 134 |
| 12. APORTACIONES CIENTÍFICAS | ----- | 136 |
| 12.1. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias. | ----- | 138 |
| 12.2. Accuracy of prediction equations to assess percentage of body fat in children and adolescents with type 1 Diabetes compared to dual-energy X-ray absorptiometry. | ----- | 145 |

| | |
|--|------------|
| 12.3. Valoración del riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 y diferencias con un grupo control de adolescentes sanos. -- | 155 |
| 12.4. Body composition and cardiovascular risk in pubertal subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy: comparison between insulin detemir and insulin glargine. ----- | 174 |
| 13. ANEXOS ----- | 189 |
| 13.1. Hoja informativa para pacientes. ----- | 190 |
| 13.2. Hoja de consentimiento informado ----- | 191 |
| 13.3. Informe favorable del CEICA. ----- | 192 |
| 13.4. Informe de aprobación del proyecto de tesis. ----- | 193 |

1.INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES MELLITUS: PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

1.1.1. Concepto

El término “Diabetes Mellitus”(DM) describe una alteración metabólica compleja caracterizada por una situación de hiperglucemia crónica que puede producirse como resultado de un defecto en la secreción de insulina, en su mecanismo de acción o ambos. En cualquiera de las situaciones, el resultado es una inadecuada acción de la insulina en los tejidos diana que provoca alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos fundamentalmente.¹

1.1.2. Criterios diagnósticos en niños y adolescentes

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en la determinación de glucosa en sangre junto a la presencia o ausencia de síntomas. Puede llegarse al diagnóstico a través de distintas vías, que se resumen en la tabla 1 propuesta por la *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)*¹ y consensuada por la *American Diabetes Association (ADA)*² y la Organización Mundial de la Salud (OMS).³

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus ¹

- a. Síntomas clásicos de diabetes o crisis de hiperglucemia, con concentración de glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) ó
- b. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dl). Se define ayunas como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas* ó
- c. Glucosa plasmática a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)*.
 - *El test debe realizarse con una cantidad de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o 1.75 g/kg de peso hasta un máximo de 75 g ó*
- d. HbA1c $>6.5\%$ †
 - *El test debe realizarse en laboratorio utilizando el método del National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certificado y estandarizado por el ensayo de la DCCT.*

**En ausencia de hiperglucemia establecida, el diagnóstico de diabetes basado en estos criterios debe confirmarse repitiendo el test.*

†HbA1c: hemoglobina glicosilada. Un valor $<6.5\%$ no excluye el diagnóstico de diabetes mediante los tests de glucosa. El papel de la HbA1c sola en el diagnóstico de la diabetes tipo 1 en niños no está claro.

El debut de la diabetes en la infancia y la adolescencia suele producirse con síntomas clásicos, como son poliuria, polidipsia, nicturia, enuresis y pérdida de peso, que pueden acompañarse en algunas ocasiones de polifagia y visión borrosa. Una hiperglucemia mantenida puede manifestarse también con una disminución en la velocidad de crecimiento y una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones. Existen formas más severas de presentación, como la cetoacidosis o el más infrecuente síndrome hiperosmolar no cetósico, que pueden conducir al paciente a una situación de estupor, coma y en ausencia de tratamiento efectivo, incluso la muerte.

Ante la presencia de síntomas, una tira reactiva de orina para evaluar la presencia de glucosuria y cetonuria o la determinación de glucosa y cuerpos cetónicos en sangre capilar son herramientas sencillas y sensibles de cribado; aunque se requiere confirmación mediante determinación de la glucosa plasmática para establecer el diagnóstico.

Sin embargo, existen situaciones en las que el diagnóstico no queda claro con una única determinación de glucosa; por ejemplo, hallazgo casual de hiperglucemia no sintomática, presencia de síntomas atípicos o hiperglucemia detectada en condiciones de infección aguda, traumatismo o estrés, en los que ésta podría ser transitoria. En estos casos, es preciso confirmar con niveles de glucosa plasmática en ayunas y a las 2 horas de la ingesta o mediante un test de sobrecarga oral de glucosa.

En 2009, la ADA modificó sus guías para el diagnóstico de diabetes incluyendo la hemoglobina glicosilada (HbA1c),⁴ que representa la media de las concentraciones de glucosa plasmática alcanzadas en los 3 meses previos, siendo el criterio diagnóstico niveles de HbA1c $\geq 6,5\%$. Sin embargo, este método no resulta de mucha utilidad en los niños, que suelen presentar diabetes de rápida instauración, con aparición de síntomas clásicos antes de que la elevación de la HbA1c pueda considerarse significativa.¹

1.1.3. Clasificación de la diabetes

La clasificación de la diabetes, propuesta por la ADA en 1997, se basa en criterios etiológicos. Tras algunas modificaciones posteriores consensuadas por el Comité de Expertos de la ADA y la OMS, como la sustitución del término I y II por tipo 1 y tipo 2 o la eliminación de los términos de Diabetes Mellitus insulino dependiente (DMID) y Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID), dicha clasificación ha quedado estructurada en cuatro entidades principales que aparecen desarrolladas en la tabla 2,¹ aunque la mayoría de los casos pueden clasificarse en las siguientes dos categorías:

- La DM tipo 1, caracterizada por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas.

- La DM tipo 2, que resulta de la combinación de una resistencia a la acción de la insulina en los tejidos y una insuficiente secreción compensadora de insulina como respuesta a lo anterior.

Tabla 2. Clasificación etiológica de la diabetes.¹

| |
|---|
| <p>I. Diabetes Mellitus tipo 1 Destrucción de las células beta pancreáticas, habitualmente provoca insuficiencia pancreática.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo 1A. Autoinmunitaria - Tipo 1B. Idiopática |
| <p>II. Diabetes Mellitus tipo 2 Puede variar de una forma en la que predomina la resistencia a la insulina a una forma en la que predomina el defecto de la secreción con o sin resistencia.</p> |
| <p>III. Otras formas específicas de diabetes</p> <p>A. Defectos genéticos de la función de las células beta pancreáticas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cromosoma 12, HNF1A (MODY 3) 2. Cromosoma 7, GCK (MODY 2) 3. Cromosoma 20, HNF4B (MODY 1) 4. Otras formas raras de MODY: cromosoma 13, IPF-1 (MODY 4); cromosoma 17, HNF1B (MODY 5); cromosoma 2, NEUROD1 (MODY 6); cromosoma 2, KLF11 (MODY 7); cromosoma 9, CEL (MODY 8); cromosoma 7, PAX4 (MODY 9) 5. Mutación en el DNA mitocondrial <p>B. Defectos genéticos de la acción de la insulina. Resistencia a la insulina tipo A, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mendelhall, Diabetes lipotrófica, otros.</p> <p>C. Enfermedades del páncreas exocrino. Pancreatitis, traumatismo o pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, otros.</p> <p>D. Endocrinopatías. Acromegalia, Síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma, otros.</p> <p>E. Inducida por fármacos o sustancias químicas.</p> <p>F. Infecciones Rubeola congénita, citomegalovirus, enterovirus, otros.</p> <p>G. Formas infrecuentes de diabetes de mediación inmunitaria. Síndrome Stiff-man, anticuerpos frente al receptor de insulina, síndrome autoinmune poliendocrino (SAP) tipos I y II, otros.</p> <p>H. Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes. Síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, ataxia Friedreich, Prader Willy, otros.</p> |
| <p>IV. Diabetes gestacional</p> |

MODY: maturity-onset diabetes of the young.

El tipo de diabetes que se asigna a un individuo a menudo depende de las circunstancias que se presentan en el momento del diagnóstico, existiendo individuos que pueden encuadrarse en más de una categoría. Por ejemplo, hay pacientes que no pueden clasificarse claramente dentro de la DM tipo 1 o tipo 2 en el momento del debut de la enfermedad, ya que la presentación clínica y la progresión pueden variar en ambos tipos de diabetes.⁵

Por otra parte, los paradigmas típicos que definían la DM tipo 2 como la típica del adulto y la DM tipo 1 como la forma de presentación infantil ya no resultan adecuados, pues ambas entidades nosológicas pueden aparecer en los dos rangos de edad. Además, existen factores que dificultan la tipificación, como por ejemplo la creciente prevalencia de sobrepeso en población joven con DM tipo 1^{6,7} o la presencia de cetoacidosis diabética en algunos casos de DM tipo 2 en el momento del diagnóstico.^{8,9}

También entre los adultos el diagnóstico puede ser complicado. Alrededor de un 5-15% de los adultos diagnosticados de DM tipo 2 podría tener realmente una DM tipo 1 con presencia de anticuerpos frente a los islotes pancreáticos;^{4,10} en ese caso, hasta un 50% de los casos reales de DM tipo 1 estarían siendo erróneamente diagnosticados de DM tipo 2, con lo que la DM tipo 1 estaría globalmente infradiagnosticada. Por tanto, es especialmente importante el seguimiento de los casos dudosos, ya que el comportamiento de la enfermedad en el tiempo es el que termina aclarando el diagnóstico; lo cual resulta crucial conocer cuanto antes, sobre todo cuando hablamos de DM tipo 1, debido al manejo y al control específicos que precisa esta patología a la hora de disminuir morbilidad y prevenir las posibles complicaciones.

Teniendo en cuenta que la DM tipo 1 es la forma más frecuente de diabetes en la infancia, este trabajo se centrará exclusivamente en ella.

1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

1.2.1. Definición

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 es una enfermedad autoinmune que ocasiona la destrucción progresiva y selectiva de las células beta pancreáticas productoras de insulina y se caracteriza fundamentalmente por la presencia de hiperglucemia crónica debido a la ausencia de insulina en sangre, hormona responsable de la captación de glucosa por parte de los tejidos. Se trata de un desorden metabólico crónico de los principios inmediatos, principalmente hidratos de carbono, pero también grasas y proteínas, y se desarrolla como consecuencia de la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.¹¹

Actualmente se subdivide también en dos grupos etiopatogénicos:

- **DM tipo 1A: Autoinmune**

Ocurre por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, que origina un déficit casi total de insulina y, por tanto, la necesidad de tratamiento sustitutivo con insulina durante toda la vida. Supone el 97% de los casos de DM tipo 1.

- **DM tipo 1B: Idiopática**

Poco frecuente y de etiología desconocida. Presenta una base hereditaria, sin asociación con HLA. Suele aparecer en individuos de raza africana o asiática.

1.2.2. Epidemiología

Lo más frecuente es que se inicie en edades precoces de la vida (infancia y adolescencia), con dos picos de presentación en la infancia: el primero a los 5-7 años y el segundo en la etapa de la pubertad, de 10 a 12 años de edad en las niñas y de 12 a 14 años de edad en los varones, coincidiendo con el momento del estirón puberal inducido por los esteroides gonadales y la hormona de crecimiento. Aproximadamente las tres cuartas partes de los diagnósticos de DM tipo 1 tienen lugar antes de los 18 años.¹¹ De hecho, en la mayor parte de los países occidentales, la DM tipo 1 supone el 90% de los diagnósticos de diabetes en niños y adolescentes, mientras que sólo representaría un 5-10% del total de individuos con diabetes (incluidas todas las edades).¹

Apenas existen datos sobre prevalencia global de la DM tipo 1. Suelen presentarse estudios epidemiológicos que incluyen todos los tipos de diabetes juntos, por la inexactitud del diagnóstico en población adulta (donde las manifestaciones de la DM tipo 1 suelen pasar más desapercibidas retrasando el diagnóstico) y por la estimación de casos infradiagnosticados, sobre todo en países en vías de desarrollo.

Los datos existentes se basan principalmente en registros estandarizados en población menor de 14-15 años, como son el Programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Proyecto Multinacional para la Diabetes en la Infancia (Diabetes Mondiale o DIAMOND)¹² y el Estudio de Epidemiología y Prevención de la Diabetes en Europa (EURODIAB).^{13,14} Algunos países proporcionan registros nacionales, regionales o locales, así como estudios transversales que añaden nuevos datos a la corriente de conocimiento. Los datos epidemiológicos de los países en desarrollo son escasos y pueden no ser plenamente representativos.

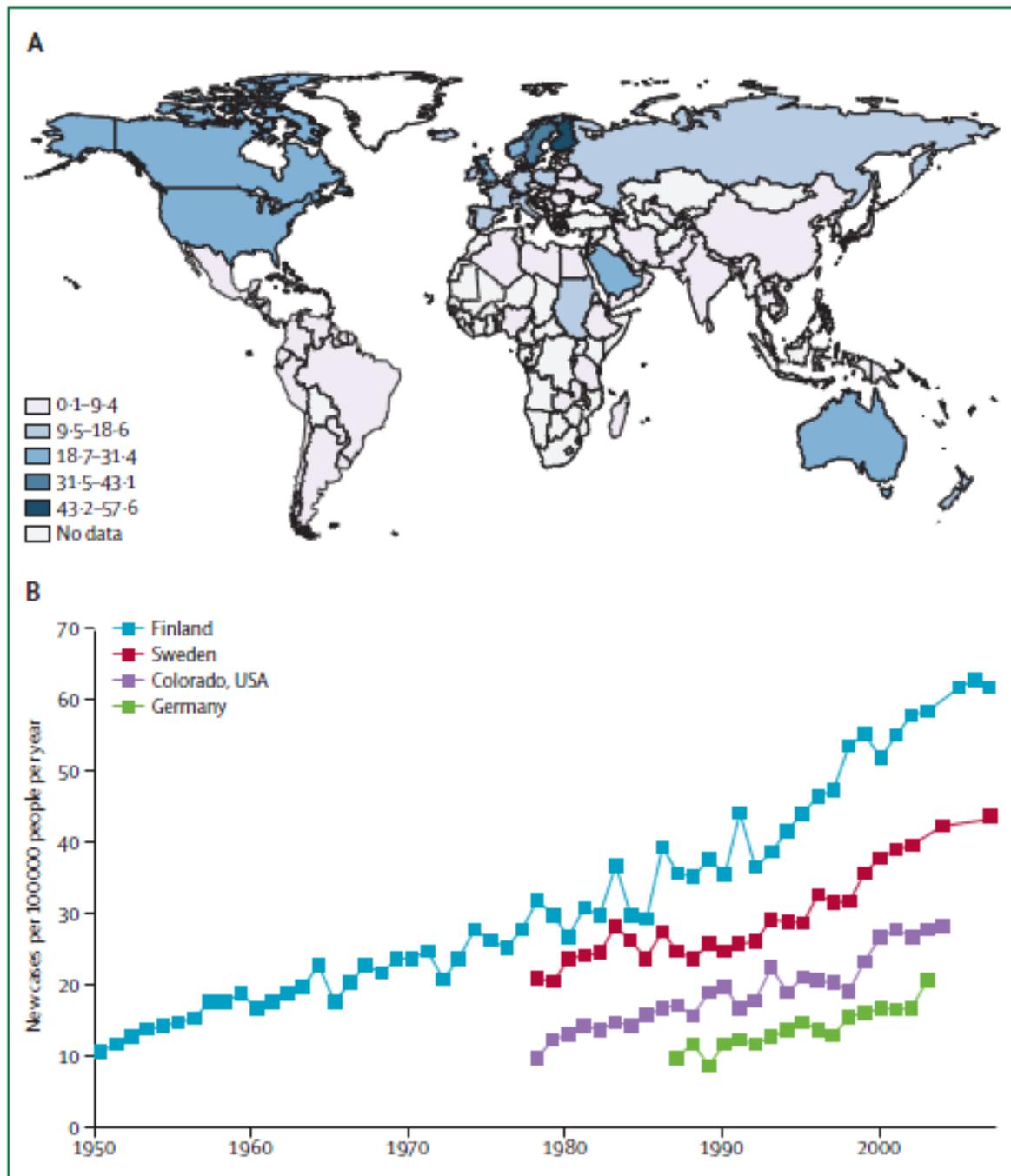
Según datos de 2007, el 0.02% de la población mundial menor de 14 años presentaba el diagnóstico de DM tipo 1, lo que se traduce en unos 497.000 niños afectados en todo el mundo, siendo la incidencia mundial de 79.000 nuevos casos al año.^{15,16} No obstante, la incidencia presenta una variación étnica y geográfica importante, con las mayores tasas observadas en países como Finlandia, otros países del norte de Europa y Canadá (Fig.1 y 2).^{1,16} Por otra parte, varios estudios han observado un incremento de la incidencia de DM tipo 1 en población infantil en muchos países del mundo durante las últimas décadas, especialmente en edades tempranas. Pese a las diferencias geográficas, el incremento estimado se encuentra en torno al 3% anual.^{12-14,17}

En España, la incidencia media varía según los estudios entre 12 y 17 casos por 100.000 habitantes/año.^{1,23,24} También existen diferencias geográficas como muestra la Fig. 3.²⁴ Según este estudio, llevado a cabo en el periodo 1991-2010, la incidencia media en Aragón en menores de 15 años asciende a 17 casos por 100.000 habitantes/año, similar a la media española.²⁵

Por otra parte, aunque no se observan grandes diferencias de prevalencia en relación al sexo, la DM tipo 1 parece ser ligeramente más frecuente en los varones,^{1,4,26,27} al contrario de lo que ocurre con la mayoría de enfermedades autoinmunes que se presentan de forma predominante en el sexo femenino.

Se han observado también fluctuaciones estacionales, con más casos diagnosticados en otoño e invierno en algunos estudios, otros que describen tasas mayores en los meses más cálidos o variación estacional de año en año.^{26,28} También se ha encontrado relación entre el mes de nacimiento y el riesgo de desarrollar la enfermedad, con un mayor número de pacientes diagnosticados nacidos en primavera.^{1,29} Estos hallazgos apoyarían la teoría de factores medioambientales como desencadenantes o facilitadores del proceso patogénico en la DM tipo 1.⁴

Fig 1. Incidencia de diabetes tipo 1 en población de 0-14 años según la localización geográfica y evolución en el tiempo.⁴



(A) Incidencia global estimada de diabetes tipo 1 por regiones en 2011.¹⁸ (B) Tendencias temporales en la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 0-14 años en áreas con tasas altas o intermedias-altas de enfermedad.¹⁹⁻²²

Fig 2. Tasa de incidencia media anual de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes (0-14 años) por países. Sólo se incluyen los países con datos recogidos desde el año 2000 en adelante. [adaptado del atlas de la IDF 2013] ¹

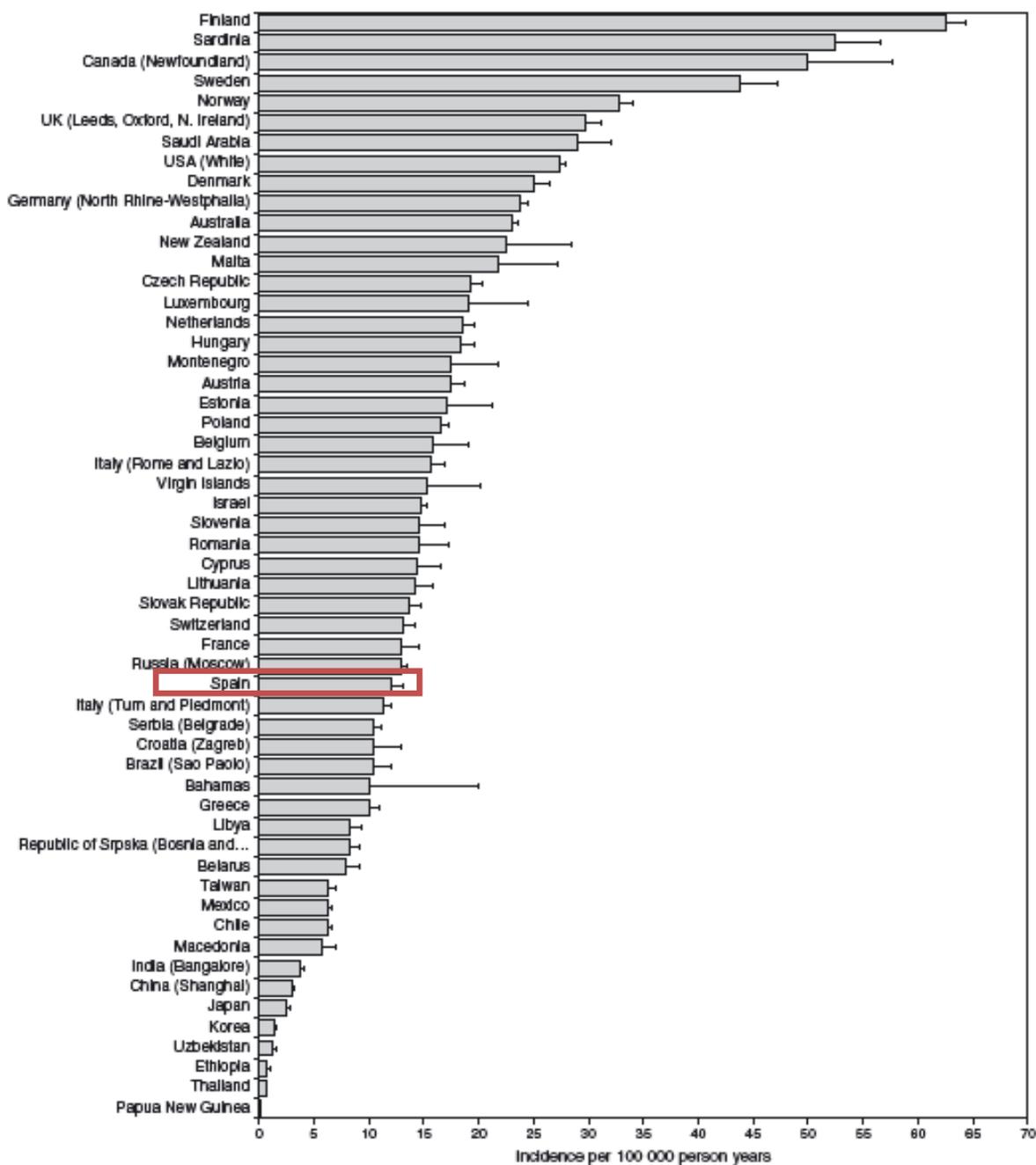
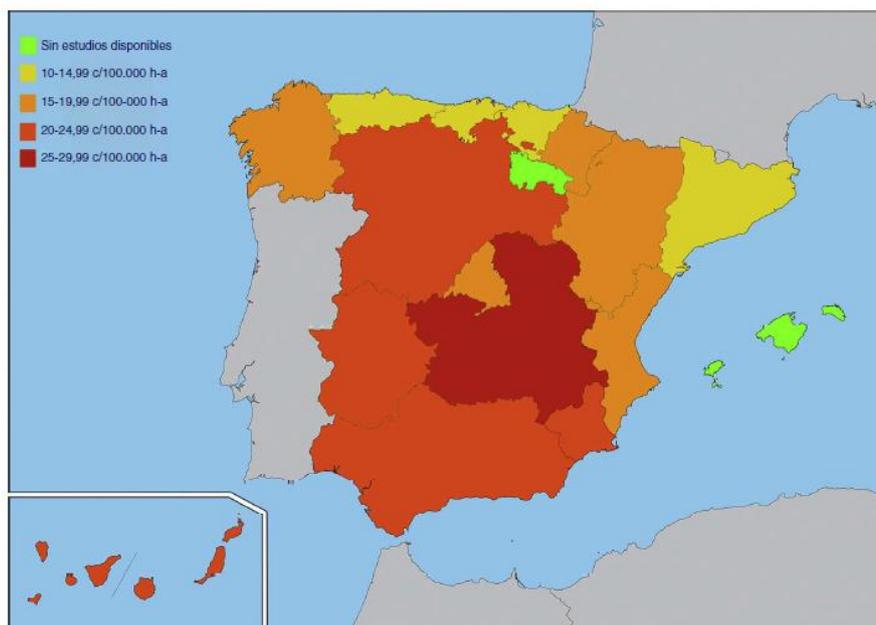


Fig 3. Mapa de incidencia de DM tipo 1 en España por comunidades autónomas. [Conde 2013]²⁴



1.2.3. Patogenia de la diabetes tipo 1

La DM tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se desarrolla como consecuencia de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Tradicionalmente se dice que en su patogenia intervienen factores ambientales que desencadenan una respuesta inmunitaria contra la célula beta de los islotes de Langerhans en individuos genéticamente susceptibles.^{30,31}

La destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Como consecuencia, se produce un menor consumo periférico de glucosa por parte de los tejidos, un estado de excesiva gluconeogénesis hepática y un incremento de la proteólisis y lipólisis en tejidos musculares. El metabolismo de los ácidos grasos resultantes de la lipólisis conduce a la formación de cuerpos cetónicos que, en última instancia, pueden terminar provocando un cuadro de cetoacidosis si no se administra insulina exógena.

Los **factores genéticos** parecen contribuir en un 50% en la patogenia de la enfermedad,³² pero no se ha identificado hasta la fecha ninguna variable alélica de ningún gen que pueda inducir por sí sola una DM tipo 1, por lo que se considera como una enfermedad poligénica con patrón de herencia desconocido. Aunque se han descrito más de 50 regiones del genoma humano que participan en su desarrollo, los

genes con mayor influencia parecen ser los localizados en el complejo HLA (Human Leucocyte Antigen),³³ situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21).

Numerosos estudios han demostrado que alelos específicos localizados en los loci HLA de clase II, DRB1, DQA1 y DQB1, se asocian fuertemente con riesgo aumentado de diabetes tipo 1. Se han relacionado específicamente con aumento de riesgo el HLA DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 y el HLA DR4-DQA1*0301-DQB1*0302, presentes en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de origen caucásico, mientras que el alelo HLA DR2-DQB1*0602 parece presentar un efecto protector.³⁴

La acción de **factores ambientales** en individuos predispuestos genéticamente se comporta como factor desencadenante para que se inicie el proceso autoinmune. Entre los factores implicados se han incluido infecciones (principalmente enterovirus), aspectos dietéticos (como la introducción precoz del gluten o la leche de vaca) y fármacos, entre los más descritos.

1.2.4. La diabetes tipo 1 en la infancia y la adolescencia

La infancia y la adolescencia constituyen dos etapas muy importantes en el desarrollo de la DM tipo 1, por distintos motivos que se exponen a continuación:³⁵

- ❖ Lo primero de todo, la mayor parte de los diagnósticos se producen en estas dos etapas y es en este periodo en el que el debut de la enfermedad tiene mayor riesgo de acompañarse de complicaciones agudas como la cetoacidosis.
- ❖ Durante la infancia y la adolescencia el individuo se encuentra en pleno desarrollo físico, psíquico y emocional, y todavía es muy susceptible a la aparición de hipoglucemias que podrían ser especialmente dañinas para un sistema nervioso central en formación. Hay que ser especialmente cautelosos, por tanto, con el control de la glucemia evitando la aparición de hipoglucemias. Por otra parte, un control inadecuado de la enfermedad (con hiperglucemias mantenidas) podría influir también en la aparición temprana de alteraciones metabólicas y un riesgo CV elevado respecto a la población general.
- ❖ Conseguir un control metabólico óptimo durante la infancia requiere un correcto aprendizaje y una correcta supervisión por parte de los padres o tutores. Posteriormente, los padres deben ir progresivamente relegando la responsabilidad al propio paciente a medida que este vaya aceptando dicha responsabilidad y vaya mostrando la madurez suficiente. Sin embargo, durante la adolescencia este control se hace especialmente complicado por el entorno social y la rebeldía inherente a esta etapa de la vida, que muchas veces conducen a una pobre adherencia al tratamiento, que se acompaña además de patrones de alimentación irregulares y poco saludables y una disminución en la actividad física.

- ❖ Durante los años de la pubertad, existe una dificultad añadida para controlar la enfermedad:³⁶ la resistencia a la insulina que aparece como consecuencia de los cambios hormonales que se producen en el individuo. La menor sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina hacen insuficientes las dosis habituales de insulina exógena, siendo necesario aumentarlas, con las repercusiones que puede tener sobre el peso de los adolescentes.

Estas peculiaridades hacen que sea especialmente importante estudiar y conocer el comportamiento de la enfermedad en estas etapas de la vida, así como las repercusiones que pudiera tener tanto a corto como a largo plazo, con el fin de poder actuar sobre ellas para disminuir su impacto y mejorar la calidad de vida de los pacientes en todas las etapas de la enfermedad. Por este motivo hemos centrado este trabajo en la infancia y la adolescencia.

1.2.5. Aspectos terapéuticos de la diabetes tipo 1

Conseguir un control adecuado de la enfermedad comienza en primer lugar por conseguir un control glucémico óptimo, lo más próximo a la normalidad, sin excesivas oscilaciones y mantenido en el tiempo, que preserve la salud, el bienestar y la calidad de vida del niño o adolescente diabético.

Para ello, el tratamiento de la DM tipo 1 debe tener un enfoque integral, lo cual implica a varios pilares que actúan conjuntamente, de forma que ninguno es suficientemente eficaz cuando actúa independientemente. El pilar que podríamos considerar fundamental es la administración exógena de insulina, que pretende simular en lo posible a la producción fisiológica, cubriendo las necesidades basales y postingesta. La terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas constituyen los otros dos pilares del tratamiento. Y a estos tres pilares habría que añadir la importancia de una adecuada educación diabetológica, auténtico eje para el cumplimiento terapéutico.³⁷

➤ **Tratamiento con insulina**

El descubrimiento de la insulina en 1921-1922 fue, con diferencia, el evento más significativo en la historia de la DM tipo 1. El tratamiento sustitutivo con insulina exógena ha permitido disminuir drásticamente la mortalidad asociada a la enfermedad, aunque sigue siendo más elevada que en la población general. Igualmente, la morbilidad sigue siendo importante, lo que está conduciendo a la investigación de nuevas insulinas y a la aplicación de las nuevas tecnologías a la hora de administrarlas de una manera más eficiente y consiguiendo simular lo máximo posible a los patrones fisiológicos.

El objetivo del tratamiento es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas. Se han utilizado pautas de 2,3 o múltiples dosis a lo largo de los años. Las evidencias actuales, que comienzan con el estudio del *Diabetes Control and Complications Research Group* (DCCT),³⁸ apoyan como pauta de elección un **régimen de tratamiento intensivo** desde el inicio de la enfermedad. Este tratamiento intensivo consiste en la administración de múltiples dosis de insulina (MDI) o sistema de infusión continua (ICSI), que deben acompañarse de una adecuada automonitorización mediante realización de múltiples glucemias capilares y un autocontrol tras la pertinente educación diabetológica.³⁹ El DCCT estableció esta pauta como la más adecuada al demostrar que la optimización del control glucémico mediante un tratamiento intensivo conducía a una reducción progresiva del riesgo de aparición de complicaciones, así como retraso en su progresión, en relación con una mejor HbA1c media.

Para conseguir un control glucémico óptimo es importante contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica. Esta secreción tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia postprandial. En la actualidad disponemos de diferentes insulinas con distintos perfiles de acción para poder imitar el patrón de secreción de insulina fisiológico (Tabla 3).⁴⁰ Así, los requerimientos basales de insulina se cubrirán con insulina de acción lenta y para evitar la hiperglucemia postprandial se administrarán insulinas de acción rápida antes de cada ingesta.^{39,40}

Tabla 3. Tipos de insulina.⁴⁰

| TIPO DE INSULINA | | COMIENZO DE LA ACCIÓN | ACCIÓN MÁXIMA (horas) | TIEMPO DE ACCIÓN (horas) |
|--|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Análogos de acción rápida (Aspart, Lispro, Glulisina) | | 10-20 min | 1-3 | 3-5 |
| Regular de acción corta | | 30-60 min | 2-4 | 5-8 |
| NPH humana | | 2-4 horas | 4-12 | 12-24 |
| Análogos basales de acción larga | Detemir | 1-2 horas | 6-12 | 20-24 |
| | Glargina | 2-4 horas | - | 24 |

NPH (Neutral Protamine Hagedorn insulín)

Existen **insulinas humanas sintéticas o tradicionales**, que han demostrado limitaciones al ser administradas a nivel subcutáneo debido a su absorción errática. En

los últimos años, gracias a técnicas de recombinación genética y mediante el cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, se han desarrollado nuevos tipos de insulina con un perfil de acción más parecido al fisiológico, más predecible y sin “picos”: los **análogos de insulina** de acción rápida y de acción lenta.

Los análogos de acción lenta o basales disponibles presentan distintos modos de acción. La insulina glargina precipita *in situ* después de la inyección mientras que la insulina detemir es una insulina acilada unida a la albúmina.⁴⁰ A través de mecanismos diferentes, ambos análogos van produciendo una liberación lenta de la insulina durante aproximadamente 24 horas, precisando una única dosis al día la insulina glargina y una o dos dosis la insulina detemir para mantener los niveles basales deseados. Tanto una como otra han mostrado una menor variabilidad de absorción en comparación con la insulina NPH, siendo la detemir la que ha presentado menor variabilidad interobservador.^{40,41} Como resultado, se han descrito beneficios como la reducción de hipoglucemias y un menor índice de masa corporal con detemir frente a NPH.⁴² Este efecto sobre el peso corporal fue descrito en algunos estudios realizados en adultos, que observaban un efecto protector de la insulina detemir frente a NPH que no se encontraba con la insulina glargina.^{43,44} Esta hipótesis no se ha confirmado, sin embargo, en niños y adolescentes, ni tampoco existen resultados que demuestren claras diferencias significativas al comparar un análogo con otro, por lo que estudios en este campo (como el incluido en este trabajo) podrían ser de utilidad.

El **sistema de infusión continua de insulina (ICSI)** es un método más moderno de tratamiento intensivo que se ha descrito como el mejor a la hora de imitar el perfil fisiológico de insulina, aunque los estudios realizados hasta el momento no demuestran un beneficio significativo con respecto al régimen MDI en términos de control glucémico y riesgo de hipoglucemias.^{45,46} Consiste en la infusión de insulina a un ritmo regular previamente programado al que se suman bolus cuyo propósito es hacer frente a la ingesta de carbohidratos.⁴⁰ Sin embargo, y a pesar de su utilidad, no es una opción universal para todos los pacientes con DM tipo 1, ya que los candidatos a este tratamiento deben tener un alto nivel de educación en diabetes y contar con el apoyo de un equipo sanitario experto en este tipo de terapia.³⁷

Con los conocimientos actuales, las insulinas disponibles y los avances tecnológicos, las **recomendaciones** de la ADA sobre el tratamiento con insulina son las siguientes:⁴⁵

- En todos los rangos de edad se recomienda, si es posible, *tratamiento intensivo* con múltiples dosis (MDI), repartidas en 1-2 inyecciones de insulina basal y 2-4 de insulina preprandial al día, o sistema de infusión continua (ICSI). [grado A de recomendación]
- Los pacientes deben recibir *educación* en el cálculo de las dosis de insulina preprandiales o bolus en función de la ingesta de carbohidratos prevista, los

niveles de glucemia preprandiales y la actividad física que vaya a realizarse.
[grado E de recomendación]

- Se aconsejan los *análogos de insulina* para reducir el riesgo de hipoglucemias.
[grado A de recomendación]

➤ **Dieta**

Es un pilar fundamental en el tratamiento y condiciona en gran medida la calidad del control glucémico. Los objetivos dietéticos del niño y adolescente diabético se detallan en la fig.4.

Fig 4. Características de la dieta en pacientes con diabetes tipo 1 ³⁹

- **Consumo energético:**
 - RN: 120 cal/kg.
 - Lactantes: 80-100 cal/kg
 - 1^{er} año a pubertad: 1.000 + (años x 100)
 - Pubertad: incrementar calorías totales si se practica ejercicio intenso.
 - Varones: 2.000-2.500 calorías.
 - Mujeres: 1.500-2.000 calorías.
- **Hidratos de carbono:** 50-55% de la energía total.
 - Preferiblemente complejos.
 - Moderada ingesta de sacarosa
- **Grasas:** 30% de la energía total.
 - Acidos grasos saturados < 10%.
 - Acidos grasos poliinsaturados < 10%.
 - Acidos grasos monoinsaturados > 10%.
 - Colesterol total < 300 mg/día.
- **Proteínas:** 15% de la energía total. Necesidades decrecientes con la edad:
 - Primera infancia 2 g/Kg/día .
 - 10 años: 1 g/kg/día.
 - Adolescencia 0,8-0,9 g/Kg/día.
- **Fibra:** 30-35 g/día.

Como aspectos importantes, cabe destacar que los requerimientos energéticos del niño diabético son semejantes a los del niño sano de la misma edad. Por tanto, el aporte energético ha de ser suficiente para garantizar un crecimiento adecuado, pero no excesivo, previniendo el desarrollo de obesidad que acompañada de la diabetes podría incrementar el riesgo cardiovascular.³⁹ Por otro lado, aunque el contenido de hidratos de carbono de la comida determina la dosis de insulina preprandial y es, por tanto, el

componente de la dieta al que más atención suele prestarse mediante el cálculo de raciones, no debe descuidarse la ingesta total de proteínas y grasas.³⁷ Es también importante resaltar que una dieta variada con alimentos frescos y naturales resulta la mejor opción, siempre que se siga un control adecuado de las raciones de hidratos de carbono y del resto de nutrientes de acuerdo con las recomendaciones. No son necesarios los alimentos expresamente comercializados para diabéticos.

➤ **Actividad física**

El ejercicio físico regular es parte integral del tratamiento de la diabetes del niño y adolescente. En los años 50, Joslin propuso la actividad física como el tercer pilar fundamental para el control glucémico de los pacientes con diabetes después de la insulina y la dieta.⁴⁷ Hay evidencia sobre el efecto de la actividad física sobre el control diario de la enfermedad, con estudios que demuestran que su práctica diaria conlleva un descenso de la glucemia y una disminución de las necesidades de insulina por aumento de la sensibilidad a ésta.⁴⁷ Apoyando esta hipótesis, un estudio multicéntrico concluyó que la práctica regular de actividad física se asociaba a una disminución de la HbA1c sin incrementar el riesgo de hipoglucemia.⁴⁸

En general se recomienda el ejercicio aeróbico regular para mejorar el control glucémico a largo plazo.⁴⁹ Además la práctica de deporte en el diabético, al igual que en el niño sano, contribuye a mantener un peso adecuado y a prevenir la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular como son la dislipemia y la hipertensión.³⁹

Por otra parte, el deporte sólo puede ser beneficioso si se realiza en condiciones de óptimo control metabólico,³⁹ y es fundamental hacer énfasis en la importancia de ajustar el tratamiento para que la práctica de ejercicio físico resulte segura, previniendo sobre todo la posible aparición de hipoglucemias.

➤ **Educación diabetológica**

Educar al paciente implica desarrollar en él los conocimientos, las destrezas, las motivaciones y los sentimientos que le permitan afrontar las exigencias terapéuticas de la diabetes con autonomía y responsabilidad, pero sin menoscabo del bienestar general.³⁷

La educación diabetológica persigue lograr un eficaz automanejo de la enfermedad que garantice la máxima calidad de vida del paciente diabético. Para ello, los propios pacientes y/o sus familias deben aprender las técnicas necesarias para manejar su enfermedad y conseguir unos valores de glucemia óptimos. Esto exige la realización de autoanálisis de glucemia capilar varias veces al día para poder realizar las oportunas

modificaciones en la dosis de insulina preestablecida, adecuándolas a la ingesta y la actividad física desarrollada en cada situación.

El objetivo durante la infancia consiste sobre todo en lograr establecer unos hábitos dietéticos saludables junto con la práctica de actividad física controlada y un manejo adecuado del tratamiento con insulina, consiguiendo al final de esta etapa un adolescente autónomo capaz de incorporar estos hábitos adquiridos y mantenerlos durante el resto de su vida.

1.2.6. Mortalidad en población con diabetes tipo 1

La población con DM tipo 1 presenta una **mortalidad mayor y más precoz** que la población general. Aunque las tasas de mortalidad varían de unos países a otros, resulta bastante ilustrativo un estudio realizado en Reino Unido,⁵⁰ que describe una tasa de mortalidad general de 8 casos por 1000 habitantes/año en la población con DM tipo 1 frente a los 2,4 casos por 1000 habitantes/año en población control (3,7 veces mayor en población diabética). Aunque el estudio mostraba una mortalidad mayor en todos los grupos de edad, destacaba la que presentaba el grupo comprendido entre los 35 y los 55 años. En cuanto a la edad media de fallecimiento, se encontraba en los 55 años en población con DM tipo 1 frente a los 62 años en población control.

Este exceso de mortalidad se ha asociado a las complicaciones vasculares de la enfermedad, especialmente la enfermedad cardiovascular (ECV), que constituye la principal causa de mortalidad en población diabética en nuestro medio, por encima de la ocasionada por las complicaciones microvasculares, siendo la mortalidad relativa a enfermedad coronaria 10 veces mayor que en la población general.⁵⁰⁻⁵²

1.2.7. Complicaciones de la diabetes tipo 1

A. Complicaciones agudas

Aparecen como consecuencia de fluctuaciones importantes en los niveles de glucemia, tanto por defecto (hipoglucemia) como por exceso (cetoacidosis diabética).

La **hipoglucemia** es la más frecuente, sobre todo en niños pequeños. Desde el punto de vista bioquímico se define como una concentración de glucemia capilar inferior a 50 mg/dl. Sin embargo, hay episodios de glucemia inferior a esas cifras sin presencia de síntomas y episodios de clínica sugestiva de hipoglucemia con cifras superiores a la descrita. Por lo tanto, resulta más útil utilizar una definición clínica, según la cual se consideran hipoglucemias leves las que cursan con sintomatología adrenérgica (taquicardia, temblores) o colinérgica (sudoración), hipoglucemias moderadas las que

presentan síntomas evidentes de neuroglucopenia (confusión o conducta inadecuada) e hipoglucemias severas las que cursan con convulsiones o coma.⁵³

Aunque se ha postulado que el tratamiento intensivo puede predisponer a hipoglucemias,⁵⁴ estudios recientes muestran que un mejor control metabólico de la diabetes mediante el empleo de un tratamiento intensivo con análogos de insulina (tanto en pauta multidosis como mediante ICSI) y una adecuada educación diabetológica que permita ajustar las dosis en relación a la ingesta, el ejercicio físico o las situaciones intercurrentes, disminuye el riesgo de esta complicación.⁵⁵⁻⁵⁷

La **cetoacidosis diabética** es un trastorno del metabolismo de la glucosa que se produce en presencia de hiperglucemia > 250 mg/dl que conduce a una situación de acidosis metabólica intensa (pH < 7,30) causada por la acumulación de cuerpos cetónicos como consecuencia de un déficit absoluto o relativo de insulina. Clínicamente se manifiesta con náuseas, vómitos, deshidratación, respiración acidótica y afectación del estado de conciencia. Es la causa más frecuente de hospitalización del niño diabético y puede presentarse como forma de debut o en individuos ya tratados.⁵³

B. Complicaciones crónicas

La presencia de hiperglucemia mantenida puede producir un daño irreversible en el endotelio vascular, induciendo el desarrollo de alteraciones vasculares que complican la enfermedad y empeoran su pronóstico.

Se describen distintas complicaciones en función de la localización del daño vascular.⁵⁸

❖ Microangiopatía diabética:

El mecanismo por el cual se producen estas alteraciones es desconocido, aunque parece influir cierta predisposición genética, así como procesos bioquímicos secundarios a la hiperglucemia que producen cambios vasculares (aumento de la permeabilidad vascular y de la viscosidad sanguínea, alteración de la función plaquetaria y endotelial...) Como consecuencia se produce un engrosamiento de la membrana basal capilar y, secundariamente, una angiopatía obstructiva con hipoxia y daño tisular.⁵³

El cribado de las complicaciones microvasculares en los niños prepúberes es aconsejable iniciarlo a los 5 años de evolución de la enfermedad o a los 10 años o al inicio de la pubertad (si esta se inicia antes), manteniendo una periodicidad anual; en sujetos púberes, a los 2 años de evolución de la enfermedad, manteniendo la periodicidad anual.⁵⁸

Existen tres entidades según el órgano afectado:

➤ Retinopatía diabética

Es la complicación crónica más frecuente y constituye la principal causa de ceguera en países desarrollados. En estadios iniciales es asintomática, pero puede progresar hacia la aparición de alteraciones visuales y ceguera.⁵³

El cribado se realiza mediante fondo de ojo o retinografía.⁵⁸

➤ Nefropatía diabética

Se caracteriza por una disminución progresiva del filtrado glomerular y aumento de la presión arterial. Aproximadamente el 30% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética a lo largo de su vida. Se define por la persistencia de proteinuria > 500 mg/24 horas o albuminuria > 300 mg/24 horas.⁵³ Constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en adultos jóvenes con DM tipo 1.^{58,59}

En su evolución presenta 5 estadios:

- los dos primeros son cambios estructurales sin repercusión en la función renal y reversibles con un buen control metabólico
- el 3º se caracteriza por microalbuminuria persistente (entre 20 y 200 microgramos/minuto en tres determinaciones en un periodo de menos de 6 meses). Suele progresar a insuficiencia renal en la segunda década de la vida. En un 5-20% de los casos puede presentarse ya en la adolescencia, pero sólo un 35% evolucionan a insuficiencia renal posterior.
- El 4º se caracteriza por insuficiencia renal con presencia de albuminuria franca (> 300 mg/dl) e hipertensión arterial.
- El 5º se refiere a una situación de insuficiencia renal terminal.

➤ Neuropatía diabética

Comprende una serie de alteraciones que pueden afectar al sistema nervioso periférico somático y/o autonómico. En la infancia y adolescencia suele presentarse de manera subclínica. Con el tiempo puede manifestarse en forma de dolor, parestesias, debilidad muscular y disfunción autonómica.⁵³

❖ **Macroangiopatía diabética**

Puede manifestarse en forma de **cardiopatía o enfermedad cardiovascular (ECV)**. Según estudios epidemiológicos, la población con DM tipo 1 presenta mayor morbilidad y mortalidad asociadas a ECV que la población general, lo cual ha sido descrito en ambos sexos, con un incremento significativamente mayor en las

mujeres diabéticas frente a las sanas que el que se observa en los varones.^{50,52,53} De esta forma se iguala el riesgo entre ambos sexos en contra de lo que predomina en la población general, en la que el riesgo se inclina hacia los varones por el efecto estrogénico protector que presentan las mujeres. Las causas de este incremento del riesgo descrito en las mujeres todavía no se han esclarecido.

Además, como ya se ha dicho, la ECV constituye la primera causa de muerte en la población con DM tipo 1, por encima de la ocasionada por las complicaciones microvasculares.

Por otra parte, aunque no suele dar manifestaciones clínicas hasta la edad adulta, el daño estructural y funcional puede estar ya presente años antes de manifestarse la enfermedad vascular. De hecho, diversos estudios han documentado la presencia de un riesgo cardiovascular (CV) aumentado en adolescentes con diabetes tipo 1 respecto a la población general,¹¹ así como mayor riesgo de eventos cardiovasculares subclínicos o clínicos tempranos.⁶¹⁻⁶³ La patogénesis de la ECV se inicia poco después del diagnóstico de la enfermedad y se acelera durante la pubertad¹¹ y en presencia de factores de riesgo independientes y modificables tales como hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y microalbuminuria entre otros;⁶⁴ por tanto es fundamental identificar y prevenir los factores de riesgo ya en edades muy tempranas con el fin de evitar o, al menos, retrasar tanto el inicio como la progresión de la ECV.³⁵

Las complicaciones microvasculares de la DM tipo 1 han sido ampliamente estudiadas, se han asociado fundamentalmente a la presencia de hiperglucemia crónica y se ha objetivado una disminución en su presentación o, al menos, una aparición más tardía. En este resultado han tenido mucho que ver tanto los avances en el tratamiento con insulina como el control riguroso de la enfermedad con la realización de los cribados oportunos. Especialmente clave fue la introducción del régimen de tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina, que ha permitido un mejor control glucémico de la enfermedad.^{38,58}

Sin embargo, no ha ocurrido lo mismo con las complicaciones cardiovasculares, que han disminuido parcialmente con la intensificación del control glucémico pero no de forma tan significativa.^{58,65} Según estudios realizados en población sana, hay muchos factores que pueden participar en el desarrollo de ECV y que podrían también influir en los pacientes con DM tipo 1 más allá de la hiperglucemia; por ejemplo, la dislipemia, la hipertensión arterial, la obesidad, el sedentarismo... incluso hay teorías que describen la presencia de un riesgo intrínseco a la propia enfermedad.^{61,66} Además, como ya se ha dicho, se ha convertido en la causa principal de mortalidad en población con DM tipo 1, con una aparición más precoz que en la población sana. Por estos motivos, merece un estudio más exhaustivo por nuestra parte.

1.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

Puesto que la ECV constituye la principal causa de morbi-mortalidad en los individuos con DM tipo 1 y es la responsable de la mayor parte de los costes directos e indirectos de la enfermedad, resulta fundamental identificar cuáles son los principales factores que contribuyen a desarrollar esta complicación.⁶⁷ La hipertensión y la dislipemia, dos factores implicados en el desarrollo de ECV en los pacientes con diabetes tipo 2, contribuyen claramente a aumentar el riesgo también en los individuos con DM tipo 1.⁶⁸ Por otra parte, parece que la diabetes tipo 1 en sí misma conferiría además un riesgo independiente.

Varios estudios han mostrado la eficacia de controlar cada factor de riesgo independientemente a la hora de prevenir o retrasar el desarrollo de ECV en adultos con DM tipo 1; y mayores beneficios se han visto si estos factores de riesgo son abordados globalmente.^{68,69} Sin embargo, debido a la escasez de investigación clínica en niños y adolescentes, las recomendaciones para estas dos etapas de la vida quizá no estén respaldadas todavía por suficiente evidencia científica.¹¹

Actualmente, distintos comités de expertos y organizaciones profesionales que incluyen la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) o la *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), entre otras, coinciden en establecer como **principales factores de riesgo CV en la población joven con diabetes tipo 1**: el mal control glucémico, la hipertensión y la dislipemia.^{1,36} Especial atención se está poniendo al papel que podría desempeñar el control glucémico, considerado como factor crítico debido a que marca una diferencia fundamental respecto a la población no diabética, y es además el pilar fundamental en el manejo de la diabetes en estos momentos. Aunque existen otros factores que también han demostrado relevancia.

La AHA, en su "*Scientific Statement*"⁷⁰ publicado en enero de 2015, ha elaborado una compilación/resumen de las recomendaciones de los distintos comités de expertos sobre riesgo CV en jóvenes con DM tipo 1. En la tabla 4 se presentan todos los factores de riesgo que toma en consideración en su documento. De todos ellos, destaca como fundamentales los tres mencionados previamente: control glucémico, hipertensión y dislipemia. El resto los subdivide en factores modificables o no modificables, siendo los primeros más interesantes de estudiar en cuanto a que podemos intervenir sobre ellos mejorando el control de la enfermedad y el estilo de vida de los pacientes.

Tabla 4. Factores de riesgo cardiovascular en jóvenes con DM tipo 1 recogidos en el “AHA Scientific Statement” 2015.

| Factores fundamentales | |
|--|---|
| Mal control glucémico Hipertensión arterial Dislipemia | |
| Otros factores | |
| <u>Modificables</u> | <u>No modificables</u> |
| Obesidad Resistencia a la insulina Inflamación Estrés oxidativo Enfermedad renal Estilo de vida (tabaco, dieta, ejercicio, estrés psicosocial, depresión, mala higiene del sueño...) | Genética Historia familiar Tiempo de evolución de la diabetes Riesgo asociado a algunas etnias/razas |

A continuación se describen algunos factores que merecen mención especial:

a. El papel de la hiperglucemia y el control glucémico.

La hiperglucemia, como se ha dicho previamente, tiene un efecto lesivo sobre el endotelio vascular. De hecho, se ha relacionado con hallazgos CV adversos en población joven con DM tipo 1, como por ejemplo engrosamiento de la pared carotídea.⁶⁶ Por otra parte, estudios del grupo de trabajo “*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*” (DCCT/EDIC)⁶⁵ mostraron que el control intensivo de la diabetes, incluido un control glucémico óptimo, iniciado en pacientes jóvenes con DM tipo 1 se asociaba con una reducción de eventos CV mayores en un 57% tras 17 años de seguimiento, incluso tras un deterioro posterior del control glucémico. Es decir, que un intervalo de control glucémico óptimo en la infancia/adolescencia tiene efectos beneficiosos sobre el desarrollo de ECV a largo plazo.⁵

La determinación plasmática de HbA1c es la herramienta más utilizada a nivel clínico para determinar el control glucémico del paciente diabético puesto que aporta información relativa a los 3 meses previos a la determinación. Actualmente se considera un control óptimo cuando los niveles de HbA1c se

encuentran por debajo de 7,5% y deficiente cuando los niveles igualan o superan esa cifra.⁷¹

Este control intensivo de los niveles de glucosa en sangre se ha conseguido con la introducción del régimen de tratamiento intensivo consistente en múltiples inyecciones de insulina diarias, mediante la pauta basal-bolus o mediante el empleo de sistemas de infusión continua de insulina. El problema es que este régimen intensivo, aunque ha conseguido controles glucémicos mejores y una disminución clara en el riesgo de complicaciones microvasculares, parece no haber disminuido lo suficiente las complicaciones CV. Y este hecho se ha asociado a la ganancia de peso que se ha observado como efecto indeseable, y que puede conducir a la aparición de otros factores de riesgo CV que contrarrestan el supuesto efecto protector que inicialmente se le había atribuido.⁷²

Por tanto, los datos encontrados en adultos sobre el efecto de la hiperglucemia en el riesgo CV no resultan concluyentes. Por otra parte, serían necesarios más estudios en niños y adolescentes, ya que son insuficientes.

b. Hipertensión y dislipemia

La prevalencia de *hipertensión (HTA)* en jóvenes con DM tipo 1 es de un 4-7%, algo mayor que en jóvenes sanos.⁷³ Niveles altos de tensión arterial (TA) se han relacionado con el desarrollo de microalbuminuria, nefropatía y engrosamiento de la pared carotídea. Aunque no existen estudios longitudinales en población pediátrica con DM tipo 1, la evidencia de daño vascular en sujetos hipertensos reconoce el riesgo aumentado que presentan los niños con DM tipo 1 para desarrollar ECV arterioesclerótica antes de los 30 años.⁷⁴

En cuanto a la *dislipemia*, ya es conocido el rol que juega en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. Además, se han descrito perfiles lipídicos más aterogénicos en población diabética,⁷⁵ que parecen agravarse en los casos de enfermedad mal controlada.^{36,72}

c. Sobrepeso, obesidad y adiposidad

En la población general, el sobrepeso y la obesidad son considerados como factores de riesgo para desarrollar ECV en la edad adulta, especialmente cuando el sobrepeso se produce debido a un aumento del tejido adiposo de distribución central. Se han publicado estudios que relacionan la grasa de distribución central con un riesgo mayor de dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina, estableciéndose lo que se denomina como *Síndrome metabólico* (importante predictor de ECV).⁷⁶ Este riesgo puede aparecer ya en la infancia, siendo la obesidad infantil un potencial predictor de obesidad y riesgo cardiovascular en la

edad adulta.⁷⁷ En población infantil con DM tipo 1 no existen estudios que corroboren esta elevación del riesgo asociada exclusivamente a la presencia de obesidad. No obstante, el grupo de trabajo DCCT asocia claramente el exceso de peso desarrollado con la terapia intensiva con una elevación del riesgo CV fundamentalmente en forma de dislipemia.⁷²

d. Enfermedad renal

Existen datos que muestran mayor mortalidad debida a ECV en sujetos diabéticos que han desarrollado nefropatía que en los que no han desarrollado esta complicación, mostrando estrecha relación entre nefropatía diabética y riesgo de desarrollar ECV.⁷⁸ Por otra parte, la presencia de microalbuminuria (primer signo de inicio de enfermedad renal), presente en un 12-16% de los adolescentes con DM tipo 1,⁷⁹ se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión e hiperlipidemia en la edad adulta.

Teniendo en cuenta todos estos factores, la ISPAD ha elaborado unas recomendaciones para la prevención del riesgo CV en niños y adolescentes con DM tipo 1, estableciendo unos objetivos específicos para esta población. (Tabla 5)

Tabla 5. Objetivos propuestos por la ISPAD para reducir el riesgo CV en niños y adolescentes con DM tipo 1 (recomendaciones 2014)³⁶

| Parámetro | Valores deseados |
|--------------------------------|---|
| HbA1c | < 7.5% sin hipoglucemia severa |
| Colesterol LDL | < 100 mg/dl |
| Colesterol HDL | > 40 mg/dl |
| Triglicéridos | < 150 mg/dl |
| Tensión arterial | < p90 para la edad, el sexo y la talla < 130/80 para adolescentes |
| IMC | < p95 para la edad y el sexo (no obesos) |
| Consumo de tabaco | NO |
| Actividad física | > 1 hora de actividad física moderada al día |
| Actividades sedentarias | < 2 horas al día |
| Dieta sana | Ingesta calórica apropiada para la edad y para un crecimiento normal Grasas < 30% de la ingesta calórica, saturadas < 10% Consumo elevado de fruta fresca y vegetales |

1.4. SOBREPESO, OBESIDAD Y ADIPOSIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

Entre los factores de riesgo CV, la presencia de obesidad merece una atención especial, puesto que se trata de un factor modificable con unos hábitos de vida saludables (dieta y ejercicio físico fundamentalmente) junto con un control adecuado de la diabetes. Además, pese a que se trata de un factor de riesgo CV que preocupa enormemente en la población general a nivel mundial debido a su elevada prevalencia, apenas ha sido estudiada en población infantil y adolescente con DM tipo 1.

Lo primero, es importante definir los conceptos de sobrepeso, obesidad y adiposidad, así como los métodos de valoración utilizados actualmente en población infantil y adolescente.

1.4.1. Métodos de valoración del exceso de peso y la adiposidad. Composición corporal.

Tradicionalmente se define obesidad como un exceso de peso que presenta el individuo con respecto al esperado para su talla y sexo, mediante la determinación del índice de masa corporal (IMC). En población infantil, este índice varía también con la edad. El grupo pediátrico de la International Obesity Task Force (IOTF) acordó tomar como puntos de corte de **sobrepeso y obesidad** los percentiles 85 y 95 para edad y sexo, correspondientes a un IMC de 25 y 30 respectivamente (medidos a los 18 años), y conservarlos en todas las cohortes de edad, suponiendo que los individuos tienden a mantenerse en el mismo percentil a lo largo de su crecimiento. El estudio se realizó con población heterogénea de diversas partes del mundo, aunque hoy en día existen estudios y tablas percentiladas específicos para determinadas poblaciones. En nuestro país existen estudios longitudinales como el de Hernández⁸⁰, Sobradillo⁸¹ y cols de la fundación Orbegozo⁸¹ o el de Ferrández y cols^{82,83}.

Sin embargo, no es el exceso de peso por sí sólo sino el exceso de peso secundario a un exceso de grasa corporal el que se ha asociado con la aparición de comorbilidades y riesgo CV.^{84,85} Es la **adiposidad**, el exceso de grasa, por tanto, el que interesa determinar a la hora de evaluar la presencia de obesidad. Pero también interesa conocer la distribución de ese exceso de grasa en el organismo, puesto que parece ser la grasa de distribución central (también llamada intra-abdominal o visceral) la que ha demostrado ser más dañina, comparada con la grasa que se distribuye en regiones periféricas como por ejemplo las caderas.^{84,86} Existe evidencia sobre el rol patógeno de la grasa ectópica (en adipocitos viscerales, miocitos o hepatocitos) en el desarrollo de resistencia a la insulina y el riesgo CV.⁸⁷ Todos estos hallazgos, junto con el alarmante incremento de sobrepeso y obesidad que está teniendo lugar entre la población infantil y adolescente,

han llevado a las instituciones sanitarias a investigar en la búsqueda e identificación de los métodos más correctos para evaluar la adiposidad en estas poblaciones.

Según Power et al,⁸⁸ el método ideal de **determinación de la grasa corporal** debe ser *válido* en su estimación de la grasa; *preciso*, con error de medida pequeño; *accesible*, en términos de simplicidad, coste y facilidad de uso; *adecuado* para el sujeto; y con suficientes *referencias científicas* que lo validen. Sin embargo, hoy por hoy, no existe ningún método que satisfaga todos estos criterios, por lo que es necesario buscar el más adecuado para cada situación en función del tipo de población evaluada, el objetivo de la evaluación (clínico o de investigación) y la accesibilidad a cada una de las técnicas.

Características de los principales métodos de valoración de la grasa corporal:

a. Antropometría

Son métodos sencillos que no precisan instalaciones costosas y que pueden utilizarse en la práctica clínica, siempre que se disponga de un observador formado para ello. Se utilizan diversas mediciones antropométricas de la grasa corporal: pliegues subcutáneos, circunferencias y áreas.

- Los pliegues subcutáneos constituyen una aproximación directa al grosor del tejido subcutáneo, que a su vez puede ser una estimación de la grasa corporal total. Entre un 27 y un 42% de la grasa corporal total se localiza en el tejido subcutáneo.⁸⁹ Los pliegues más utilizados en adolescentes son el tricípital, el subescapular y el suprailíaco, siendo los dos primeros los que mejor se relacionan con la grasa corporal total.⁹⁰⁻⁹¹

No obstante, lo mejor es hacer una valoración conjunta de varios pliegues a la vez, puesto que uno sólo resulta un predictor bastante pobre, especialmente en niños obesos, por distintos motivos: diferencias entre individuos en la distribución de la grasa o modificación de los pliegues en proporciones distintas al modificarse la grasa corporal total, entre otros.⁹⁰

- La circunferencia de cintura (WC) es otro parámetro bastante empleado en antropometría, puesto que da información bastante buena sobre cantidad de grasa abdominal o central, mejor predictor de riesgo CV que la grasa total.⁹² Su relación con la circunferencia de cadera (HC), WC/HC, muy empleada en adultos, no ha demostrado sin embargo su utilidad en población infantil.⁹³ Si se ha utilizado en algunos estudios la “ratio circunferencia de cintura respecto a la talla” (WhtR).⁹⁴

b. Ecuaciones de predicción a partir de medidas antropométricas

Es posible utilizar las medidas de los pliegues subcutáneos para calcular la cantidad de grasa corporal a través de ecuaciones de predicción. Estas ecuaciones se basan en un *modelo bicompartimental* en el que el cuerpo estaría dividido en un compartimento exclusivamente graso (masa grasa o FM) y otro no graso (masa libre de grasa o FFM) en el que estarían incluidos huesos, músculos, agua y vísceras. La densidad difiere en ambos compartimentos, siendo mayor en el libre de grasa. Mediante ecuaciones de regresión lineal es posible calcular el porcentaje de masa grasa (%FM) directamente o indirectamente a través del cálculo previo de la densidad corporal.⁸⁹

Hay disponibles en la literatura muchas ecuaciones de predicción, pero son específicas de una muestra o población; por tanto, no es posible su aplicabilidad general si no han sido validadas en otra población diferente a la que fueron desarrolladas, lo que se denomina validación transversal.⁸⁹ Reilly y colaboradores⁹⁵ hicieron un estudio de validación transversal comparando las ecuaciones de distintos autores (Durnin y Arman⁹⁶, Slaughter y cols⁹⁷, Brook⁹⁸ y Deurenberg y cols⁹⁹). Los autores concluyeron que individualmente existe poca concordancia entre la estimación por ecuaciones y la obtenida por densitometría, por lo que no deben usarse en sujetos aislados. Sí recomiendan, sin embargo, su uso en poblaciones siempre que se revise su validez en la población a estudiar antes de ser utilizadas.

Por el momento, a falta de nuevos estudios de validación cruzada, se recomienda el empleo de las ecuaciones de Slaughter para la estimación del %FM de niños y adolescentes caucásicos a pesar de presentar un error bastante grande ($\pm 10\%$) para algunos individuos.¹⁰⁰ No obstante, no existen estudios de validación transversal con ninguna de las ecuaciones en población con DM tipo 1, por lo que sería necesario llevarlo a cabo antes de decidir utilizarlas.

c. Impedanciometría bioeléctrica (BIA)

Se basa en el principio de que la conducción de la corriente eléctrica a través de un organismo se efectúa principalmente a través de su compartimento acuoso, que se encuentra fundamentalmente en la masa magra (FFM). De esta manera es posible estimar la resistencia al flujo de una corriente eléctrica de baja frecuencia (impedancia) y, a través de determinadas ecuaciones, inferir el agua corporal total y la FFM. A partir de este valor es posible calcular la grasa corporal total. En la actualidad existen varias ecuaciones pero hasta la fecha no existe una de uso universal. A pesar de esta limitación, bastantes autores recomiendan el uso de la BIA para evaluar la composición corporal en estudios epidemiológicos, considerando que tiene una precisión comparable a la de los pliegues cutáneos, con

la ventaja de no estar sujeta al error del examinador, además de ser una técnica simple, rápida y con gran aceptabilidad en niños.¹⁰¹

d. Métodos directos de valoración de compartimentos corporales

La valoración de la composición corporal ha evolucionado mucho en los últimos años, desde un modelo *bicompartimental* (masa grasa y masa libre de grasa) a modelos de *tres* (masa grasa, masa magra y agua), *cuatro* (contenido grasa, contenido proteico o muscular, contenido mineral óseo y agua) y hasta *cinco* compartimentos (organizado en niveles: atómico, molecular, celular y sistemas de tejidos).^{100,102}

Por otra parte, según los principios físicos empleados se han desarrollado distintos métodos: basados en *densitometría* (hidrodensitometría y pletismografía por desplazamiento de aire) y basados en *técnicas de imagen* (tomografía computarizada, resonancia nuclear magnética o absorciometría dual de rayos x).⁸⁴

De todos ellos, los más utilizados actualmente tanto en la práctica clínica como en investigación son dos:

➤ *Pletismografía por desplazamiento de aire (Bod-Pod)*

Es una variante de la hidrodensitometría, método desarrollado anteriormente y considerado como gold standard para el cálculo de FM y FFM, que presenta el inconveniente de tener que sumergir al niño en una bañera llena de agua, lo cual resulta complicado de aplicar en población infantil. El Bod-Pod sustituye agua por aire y se basa en la ley de Boyle que relaciona las variables presión y volumen. Se introduce al paciente en una cápsula y se calcula el volumen desplazado, que se corresponde con su volumen corporal. A partir de la masa (peso del paciente) y el volumen es posible calcular la densidad corporal y, con ella, la masa grasa y masa libre de grasa por el modelo bicompartimental.

Es un método rápido y sencillo que ha demostrado su validez en estudios realizados en población infantil.¹⁰³

➤ *Absorciometría fotónica dual de rayos X (DXA)*

Se basa en un modelo de cuatro compartimentos y permite calcular la masa grasa (FM), la masa libre de grasa (FFM o LM) y el contenido mineral óseo (CMO) del organismo de forma global y por segmentos corporales. Consiste en la emisión de dos flujos de energía que se originan en una fuente de isótopos con alta afinidad al gadolinio que penetran tanto las áreas óseas como los tejidos blandos hasta una profundidad de unos 30 cm.^{104,105}

Es un método rápido y fácil de aplicar en niños, incluso menores de 4 años, y la dosis de irradiación es muy baja. Los estudios de validación realizados lo consideran un método adecuado y preciso en la valoración de la composición corporal de niños y adolescentes y una herramienta útil para el estudio de la madurez y el crecimiento óseos.^{103,106}

1.4.2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1

Cabe pensar que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población pediátrica con DM tipo 1 presente mucha variabilidad de unos países a otros, al igual que ocurre en población general. Sin embargo, no hay muchos estudios al respecto y los hallados muestran resultados similares, con una prevalencia del 29.5% en un estudio canadiense¹⁰⁷ y del 28.7% en otro realizado en nuestro país.¹⁰⁸

Los resultados sí se muestran muy diferentes si comparamos estos datos con los de la población general del mismo rango de edad, puesto que la prevalencia de obesidad infantil oscila entre <10% y >30% de unas poblaciones a otras.^{109,110}

A pesar de que comparando las prevalencias encontradas la respuesta no está muy clara, son varios los estudios que describen una ganancia ponderal en población con DM tipo 1 durante los años de la pubertad que ha demostrado ser mayor que en la población general. Esta diferencia ha sido observada en ambos sexos en algunos trabajos publicados,¹¹¹⁻¹¹³ aunque son varios los que la describen sólo en las mujeres.^{114,115} La ganancia ponderal se ha atribuido a un incremento en la grasa corporal, como ocurre en el estudio de Gregory y cols,¹¹⁶ que relata un porcentaje de grasa corporal (%FM) superior en las mujeres púberes respecto a las prepúberes y a los varones púberes. El origen de estas diferencias, tanto si comparamos con la población general como si lo hacemos entre sexos, todavía está en estudio y son varios los factores que se han relacionado.

1.4.3. Factores relacionados con la ganancia de peso en el niño y adolescente diabético (Fig.5)

➤ El tratamiento con insulina

El mayor aumento de peso que sufren los pacientes diabéticos respecto a la población general se ha presentado con frecuencia como un efecto indeseable del tratamiento con insulina subcutánea,¹¹⁷ que tiene un doble efecto inhibitorio de la lipólisis y estimulante de la lipogénesis, facilitando la acumulación de grasa.¹¹⁸ Esto se agrava en los años de la pubertad por el aumento de las necesidades de insulina, que se

deben por un lado al aumento del consumo energético secundario al periodo de anabolismo que sufre el organismo ¹¹⁹, y por otro, a la baja sensibilidad que presentan los tejidos a la acción de la insulina administrada en esta fase del desarrollo.¹²⁰ Se necesitan niveles altos de insulina periférica para conseguir niveles plasmáticos normales a nivel portal, favoreciendo un estado de hiperinsulinismo periférico.¹²¹ Pero la resistencia a la acción de la insulina es selectiva para el metabolismo de los carbohidratos, sin apenas afectar al metabolismo de las proteínas y las grasas. Como consecuencia, dosis de insulina que resultan óptimas para el metabolismo de los carbohidratos pueden ser demasiado altas para el metabolismo lipídico, lo que puede conducir a un depósito adicional de grasa.^{114,122}

Al estudiar la influencia de la dosis diaria de insulina sobre el exceso de peso los resultados encontrados no son muy clarificadores.^{114,116,123} Gregory y cols ¹¹⁶ observaron cifras mayores de %FM al final de la pubertad paralelamente a unas dosis de insulina también mayores, sin embargo no se encontró correlación entre ambas variables en esta fase del desarrollo. El efecto de la insulina sobre el acúmulo de grasa se viene atribuyendo cada vez menos a la dosis diaria utilizada y cada vez más a la pauta intensiva de insulina propuesta por la DCCT ^{72,112,116,118} y recomendada por la ISPAD por su mayor similitud con la secreción fisiológica de insulina.⁵⁸ El estudio DCCT mostró un mejor control glucémico y una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares con el tratamiento intensivo al compararlo con el tratamiento convencional de 2 dosis diarias,⁵⁸ pero también constató un riesgo de sobrepeso 73% mayor con la pauta intensiva.⁷² Otros estudios apoyan esta teoría,^{112,118} describiendo un incremento de peso en el grupo tratado con régimen intensivo que no se constata en el grupo tratado con el régimen convencional.

Existen varias hipótesis que intentan explicar este efecto indeseable del régimen intensivo:¹¹²

- 1) una menor excreción de glucosa por orina secundaria a una menor presencia de hiperglucemia
- 2) una mayor ingesta calórica debido a la flexibilidad que aporta este régimen intensivo a la hora de insulinar la dieta
- 3) la necesidad de consumir pequeñas cantidades adicionales de carbohidratos para compensar una mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia que podrían llegar a producirse sin un control adecuado

➤ Hemoglobina glicosilada (HbA1c), edad al debut y tiempo de evolución de la enfermedad

La *edad al debut* o *el tiempo de evolución de la enfermedad* no son factores que parezcan relacionarse con el IMC ni con la cantidad de grasa.^{123,124} En cuanto a la *HbA1c* y su posible implicación no termina de ser del todo clara. Gregory y cols ¹¹⁶ observaron

en su trabajo unos niveles mayores de HbA1c en las pacientes diabéticas que ya estaban finalizando su desarrollo puberal que en las que lo estaban todavía iniciando, y esto les llevó a plantear una posible relación entre la HbA1c y el aumento de grasa que había sido descrito previamente en los años de la pubertad. Apoyando este resultado se encuentra también un estudio realizado en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 que utiliza la variable “ratio circunferencia abdominal respecto a la talla” (WHtR) como indicador de obesidad de distribución central, y que ha descrito una correlación significativa entre esta variable WHtR y la HbA1c, mostrando mayor cantidad de grasa abdominal en pacientes con peor control metabólico de la enfermedad.¹²⁴ No parece haberse encontrado, sin embargo, una relación significativa entre el IMC de los pacientes diabéticos y los niveles de HbA1c en la mayoría de los trabajos realizados.^{112,115,123} Otros describen una correlación positiva significativa entre los niveles de HbA1c durante los primeros años de la pubertad y el IMC medio a los 18 años, que no se mantiene en los años sucesivos (18-22 años), en los que persisten valores similares de IMC a pesar de observarse una disminución de los niveles de HbA1c y de las dosis de insulina utilizadas por ese grupo de pacientes.¹¹⁴ Por tanto, los datos no son demasiado concluyentes.

➤ Actividad física:

La actividad física regular es considerada, desde hace décadas, como uno de los pilares básicos del tratamiento de la diabetes tipo 1 junto con la dieta adecuada y la insulina.¹²⁵ Se le atribuyen beneficios importantes sobre el control del peso, la reducción del riesgo cardiovascular y la calidad de vida, entre otros.^{126,127} De hecho, los diferentes organismos internacionales recomiendan el ejercicio físico regular para optimizar el control glucémico en niños y adolescentes con DM tipo 1. En sus últimas recomendaciones, la ISPAD ha incluido una hora de actividad física moderada como objetivo para reducir el riesgo CV.³⁶

En cuanto al efecto concreto de la actividad física sobre el peso corporal (en adolescentes con DM tipo 1), los datos son más contradictorios. Hay autores que describen efectos positivos del ejercicio físico en el IMC, la circunferencia de cintura y el %GC.^{128,129} Y apoyando esta hipótesis, Heyman y cols 2012¹³⁰ describieron recientemente una tendencia de las adolescentes con DM tipo 1 a ser menos activas que las sanas, así como una correlación positiva entre el IMC, el %FM y los niveles de LDL colesterol de estas pacientes con las horas invertidas en ver la televisión. Por el contrario, son mayoría los trabajos publicados que no encuentran cambios antropométricos significativos al aplicar distintas pautas de actividad física en la población infantil y adolescente diabética.^{127,128,131} Las diferencias encontradas en los programas de entrenamiento en cuanto a duración, frecuencia semanal e intensidad podrían explicar en parte esta discordancia encontrada entre unos trabajos y otros, no

pudiendo concluir que exista una asociación entre el grado de actividad física y de adiposidad en los niños y adolescentes con diabetes.

1.4.4. Dimorfismo sexual y adiposidad

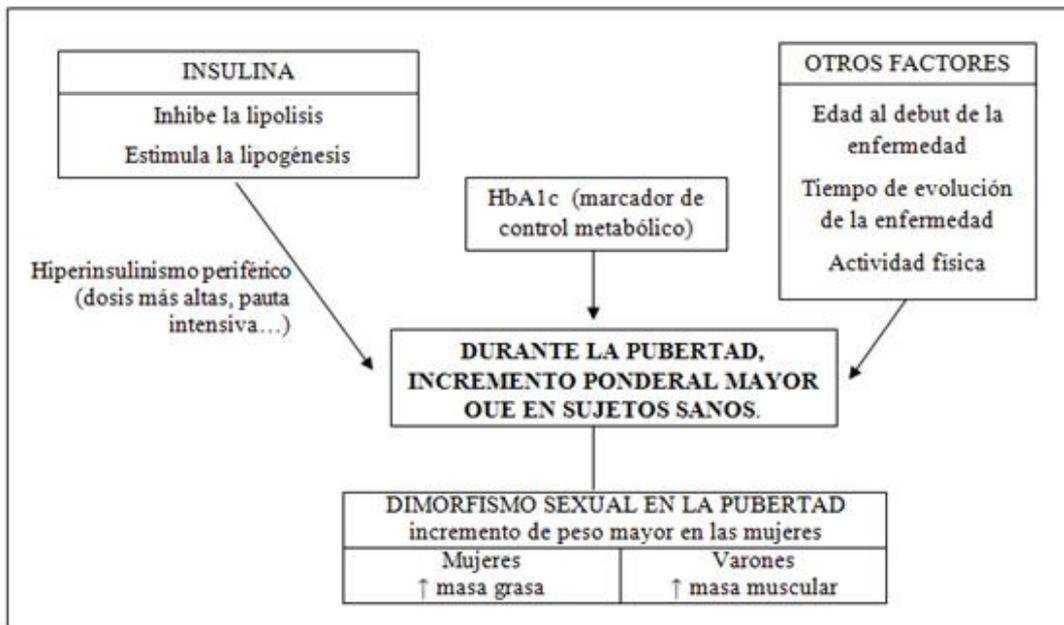
Se ha descrito un dimorfismo sexual (diferencias entre sexos) al valorar la presencia de sobrepeso y adiposidad en población con DM tipo 1 tanto en los años de la pubertad como en los primeros años de la etapa adulta, con un incremento ponderal en las mujeres que no se ha observado por igual en los varones.¹¹⁴ Este hecho se ha descrito también en población sana,¹³² aunque parece haber mostrado mayor relevancia en población con diabetes tipo 1.^{112,114,116,117,121} Un estudio que compara parámetros antropométricos con las variables de %FM y %FFM mediante bioimpedancia (BIA) entre un grupo de niños y adolescentes diabéticos y un grupo de controles sanos describe también una frecuencia mayor de sobrepeso en el grupo de diabéticos, más marcada en las chicas; así como mayor cantidad de grasa medida por pliegues y por BIA en las mujeres frente a valores mayores de WhtR y %FFM en los varones.¹³³ Esto pone de manifiesto, no sólo un incremento ponderal mayor en las mujeres, sino una **diferente distribución de los compartimentos corporales en ambos sexos**.¹³³ Según estos resultados, las adolescentes diabéticas presentarían una mayor proporción de grasa que los varones, pero de distribución principalmente subcutánea o periférica, frente a la distribución preferentemente abdominal y central de los varones.

Estudios que incluyen la determinación de *leptina* en sangre apoyan también estas diferencias observadas entre sexos. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que interacciona con receptores hipotalámicos regulando la ganancia de peso, la producción de energía y el mecanismo de la saciedad; se relaciona directamente con el IMC y hay estudios que han demostrado su utilidad como indicador de riesgo cardiovascular en adolescentes.¹³⁴ Se ha observado que durante los años de la pubertad se produce un incremento de los niveles de leptina en las mujeres y un descenso en los varones, tanto en la población diabética como en la población general.¹²¹ También se ha descrito una correlación positiva entre la leptina y el %FM y negativa entre la leptina y el %FFM en ambos grupos estudiados. Es decir, que la tendencia a aumentar los niveles de leptina en las mujeres y a disminuir en los varones durante la pubertad está estrechamente ligada al incremento del %FM que experimentan las mujeres frente al incremento del %FFM que tiene lugar en los varones. Por otra parte, el estudio muestra unas concentraciones de leptina mayores en el grupo de diabéticos que en la población general, en ambos sexos y en cualquier estadio puberal, mayores a las esperadas para la cantidad de grasa y que por tanto no se explican sólo por las diferencias en la composición corporal. La presencia de niveles más altos de leptina en la población diabética se ha descrito también en otros estudios^{135,136} y se explica por una resistencia a la acción de la leptina a nivel de los receptores hipotalámicos, como reflejo del

hiperinsulinismo periférico que se produce en los adolescentes diabéticos al intensificar el tratamiento insulínico en esta etapa de la vida.¹²¹

La presencia de una menor sensibilidad a la insulina durante la pubertad que aumenta los niveles de leptina y de grasa no explica, sin embargo, la diferencia encontrada entre varones y mujeres. De aquí se deduce que pudiera existir una diferente sensibilidad a la insulina en función del sexo, que se ha atribuido a una diferente acción de las hormonas sexuales: los estrógenos estimulando los niveles de leptina y provocando un acúmulo de grasa en las mujeres y la testosterona con niveles menores de leptina y un mayor desarrollo de la masa magra en los varones.¹²¹ Otra teoría presentada es la de una distinta respuesta de los varones y las mujeres a la hipoglucemia.¹³⁷ En un estudio observaron que los varones necesitaban niveles menores de hormona de crecimiento (GH) que las mujeres para compensar situaciones de hipoglucemia previamente inducidas, lo que explicaría una menor sensibilidad a la insulina en las mujeres y una tendencia mayor a desencadenar un estado de hiperinsulinismo periférico con acúmulo de grasa y niveles más altos de leptina.

Fig 5. Figura resumen sobre el incremento ponderal de los niños con diabetes tipo 1 durante la pubertad: factores estudiados y comportamiento observado en cada sexo.



Estas peculiaridades sobre la composición corporal de los niños y adolescentes diabéticos, así como la influencia de la obesidad y otros factores aquí presentados sobre el desarrollo de ECV, han sido el origen del estudio que se desarrolla a continuación.

2. JUSTIFICACIÓN

La DM tipo 1 es una enfermedad crónica que debuta en la infancia y conlleva una serie de desórdenes metabólicos que parecen influir en la composición corporal y en el desarrollo de complicaciones en la edad adulta con mayor frecuencia que en población sana. Aunque el tratamiento intensivo con insulina parece haber disminuido la aparición de complicaciones microvasculares, no parece haber ocurrido lo mismo con la enfermedad CV, que se trata además de la principal causa de muerte en población con DM tipo 1. Por otra parte, se ha demostrado la presencia de enfermedad CV subclínica ya en edades precoces de la vida, con cambios en el endotelio vascular poco después del debut de la diabetes que se agravan durante los años de la pubertad. Por todo esto, consideramos un objetivo primordial la identificación de los mecanismos y factores responsables de la aparición de este riesgo CV ya desde la infancia y la adolescencia para poder intervenir sobre ellos de una manera precoz.

Uno de los factores que contribuyen a incrementar el riesgo CV en población sana es la presencia de obesidad o exceso de adiposidad, especialmente de adiposidad de distribución central. Por otra parte, se ha descrito un exceso de peso y de grasa corporal en la población diabética durante los años de la pubertad con respecto a la población sana, hecho que, de demostrarse, podría relacionarse con el incremento del riesgo CV previamente descrito. Sin embargo, la escasez de estudios desarrollados en relación a este tema en niños y adolescentes diabéticos deja por el momento muchos interrogantes abiertos.

Parece interesante, por tanto, abordar el estudio del riesgo CV en población diabética en esta etapa de la vida, con especial atención en el estudio de la adiposidad y su implicación como posible factor de riesgo. Y precisamente en este sentido ha sido desarrollado este trabajo de investigación, con la inclusión de otros factores que pueden influir en el desarrollo de riesgo CV y de adiposidad como son el tratamiento insulínico o el grado de control glucémico de la enfermedad.

El trabajo realizado, así como los resultados del mismo, se han estructurado en tres capítulos que se corresponden con tres artículos en vías de publicación:

El primero es un estudio metodológico que pretende valorar la **validez del método antropométrico para predecir el grado de adiposidad en niños y adolescentes con DM tipo 1**. Dado que se trata de un método sencillo, barato, inocuo y fácilmente aplicable tanto en investigación como en la práctica clínica, parece fundamental identificar si disponemos de esta herramienta en este tipo de población o debemos recurrir a otras. Este primer estudio ha sido necesario y clave a la hora de elegir el método de determinación de la grasa corporal en los otros dos estudios que componen esta tesis,

dada la ausencia de un estudio de validación previo en la literatura revisada en este tipo de población.

El segundo artículo es un **estudio comparativo del riesgo CV en adolescentes con DM tipo 1 frente a adolescentes sanos**, con especial atención en la valoración de la adiposidad como factor implicado. Con él se pretende aportar información a ciertos aspectos todavía controvertidos sobre el mayor riesgo CV descrito en jóvenes diabéticos y el rol de la adiposidad y el control metabólico de la enfermedad como factores que intervienen en su aparición.

El tercero se centra en la **influencia del tratamiento insulínico sobre el desarrollo de adiposidad y riesgo CV** en los adolescentes diabéticos. Partiendo de la premisa de una menor ganancia ponderal con la introducción de análogos de acción prolongada como la insulina detemir y la insulina glargina dentro del régimen de tratamiento intensivo, su objetivo es buscar si existen diferencias significativas entre ambos análogos que nos ayuden en la elección de uno de ellos en este tipo de población.

Con todo lo anterior, se pretende contestar a algunos interrogantes en torno al riesgo CV que presentan los pacientes con DM tipo 1 durante los años de la pubertad y la adolescencia, como primer paso hacia la prevención de la ECV, considerada actualmente la complicación más frecuente y que más morbimortalidad produce en esta población. Y, a partir de los resultados obtenidos, abrir el camino hacia nuevos interrogantes y futuras líneas de investigación en este campo, con el fin de mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con DM tipo 1.

3. HIPÓTESIS

1. Las ecuaciones de predicción que estiman la cantidad de grasa corporal a partir de pliegues subcutáneos previamente validadas en población infantil sana son un método igualmente válido para estimar la cantidad de grasa en niños y adolescentes con DM tipo 1.
2. Los adolescentes con diabetes tipo 1 presentan mayor contenido adiposo que los adolescentes sanos.
3. Los adolescentes con diabetes tipo 1 presentan mayor riesgo cardiovascular que los adolescentes sanos.
4. El mal control glucémico de la enfermedad y la presencia de obesidad aumentan el riesgo cardiovascular de los adolescentes diabéticos.
5. El tipo de análogo de insulina utilizado en el tratamiento de los adolescentes con diabetes tipo 1 (detemir versus glargina) influye en la adiposidad y el riesgo cardiovascular.

4 OBJETIVOS

➤ OBJETIVO GENERAL

Estudiar las diferencias en composición corporal y la presencia de factores relacionados con la enfermedad cardiovascular entre un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 y un grupo control de adolescentes sanos.

➤ OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar lo publicado en la literatura científica sobre la composición corporal de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, los factores que en ella influyen y su potencial efecto sobre el riesgo cardiovascular.
2. Estudiar la cantidad de grasa corporal de un grupo de niños y adolescentes con DM tipo 1 mediante ecuaciones de predicción a partir de pliegues antropométricos y comprobar la validez de las ecuaciones disponibles en esta población específica.
3. Comparar la presencia de adiposidad en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a otro de adolescentes sanos y estudiar su influencia como factor de riesgo cardiovascular en el grupo con enfermedad.
4. Comparar la presencia de riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a otro de adolescentes sanos.
5. Estudiar si existen diferencias en el grado de adiposidad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes tratados con insulina detemir y los tratados con insulina glargina.

Los objetivos del presente trabajo se abordarán en los siguientes apartados o capítulos:

- **Objetivo 1:** en la introducción y en el artículo “Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias” (que se adjunta en el apartado de publicaciones)
- **Objetivo 2:** en el capítulo 1 (“Validez de las ecuaciones de predicción para el cálculo del porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 frente al DXA como método de referencia.”)

- **Objetivos 3 y 4:** en el capítulo 2 (*“Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos.”*)
- **Objetivo 5:** en el capítulo 3 (*“Composición corporal y riesgo cardiovascular en adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con una pauta intensiva de insulina: diferencias entre insulina detemir e insulina glargina.”*)

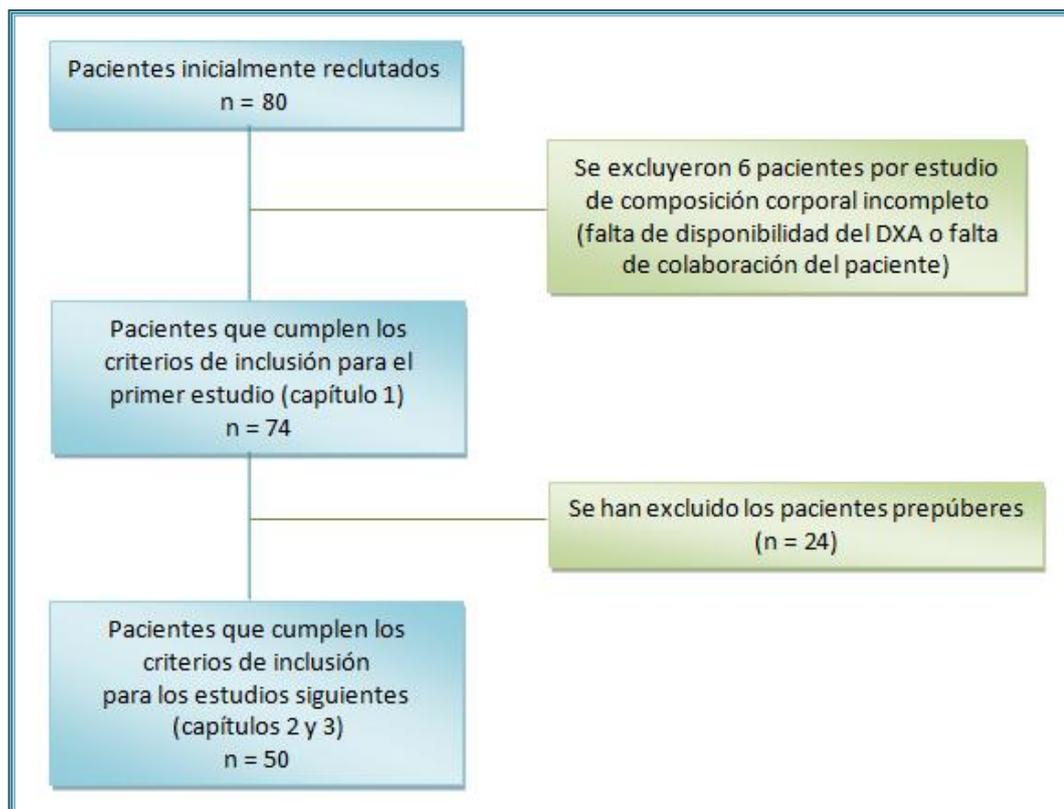
5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un estudio descriptivo y observacional con diseño transversal, en el que la recogida de información fue realizada de forma retrospectiva.

El tamaño de la muestra se determinó inicialmente en 80 sujetos, teniendo en cuenta la población menor de 18 años de la provincia de Zaragoza (unos 150.000 según el Instituto Nacional de Estadística ¹³⁸) y la prevalencia de la DM tipo 1 en nuestra Comunidad Autónoma (1,1 casos por 1000 habitantes; según el estudio de Conde y cols ^{24,25}). Posteriormente la muestra se redujo a 74 sujetos tras tener que excluir a 6 individuos por no haber podido completar el estudio de composición corporal por falta de disponibilidad del DXA o por insuficiente colaboración por parte del paciente. El diagrama de flujo de la figura 6 muestra el proceso de selección de pacientes.

Fig 6. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de pacientes.



Por otra parte, el tamaño de la muestra no ha sido el mismo en los tres estudios que componen nuestro trabajo, por diferencias en el criterio de inclusión correspondiente al desarrollo puberal.

Tamaño muestral de los estudios realizados:

- n = 74 en el estudio correspondiente al capítulo 1 (*“Validez de las ecuaciones de predicción para el cálculo del porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 frente al DXA como método de referencia.”*); que incluye a pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 18 años en cualquier estadio puberal.
- n = 50 en los estudios correspondientes a los capítulos 2 y 3 (*“Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos.”* y *“Composición corporal y riesgo cardiovascular en adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con una pauta intensiva de insulina: diferencias entre insulina detemir e insulina glargina.”*); que añaden como criterio de inclusión el haber iniciado ya el desarrollo puberal (estadios 2 a 5 de la clasificación Tanner). En ambos estudios se excluyeron los pacientes prepúberes (estadio 1 de Tanner). La inclusión de este criterio se basa en lo revisado en la literatura, que describe un posible aumento de la adiposidad y cambios en el endotelio vascular coincidiendo con el inicio de la pubertad.⁶¹

5.2. POBLACIÓN ESTUDIADA

5.2.1. Selección de la muestra de pacientes con diabetes tipo 1

Se han incluido en el estudio 74 niños y adolescentes con DM tipo 1 diagnosticados entre los años 1996 y 2009, todos ellos en seguimiento en una de las dos unidades de Endocrinología Pediátrica de Zaragoza situadas en sendos hospitales (Hospital Infantil Universitario Miguel Servet y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa).

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de DM tipo 1 según los criterios consensuados por la ISPAD¹, la ADA² y la OMS³ (tabla 1; Introducción)
2. Edad comprendida entre los 6 y los 18 años.
3. Tratamiento con insulina subcutánea según el régimen intensivo de múltiples dosis siguiendo la pauta basal-bolus (1 o 2 dosis de insulina basal por la

mañana o mañana y noche, junto con al menos 3 dosis de insulina rápida preprandiales).

4. Ausencia de modificaciones en la pauta de insulinización de los 3 meses anteriores al estudio.

Criterios de exclusión:

1. Menos de un año de evolución desde el diagnóstico de la diabetes.
2. Coexistencia de otras enfermedades crónicas o autoinmunes (enfermedad celiaca o tiroiditis autolínica entre otras)
3. Alguna condición que propiciara la falta de colaboración del paciente.

Se obtuvo **consentimiento informado** del padre/madre o tutor/a legal de cada uno de los participantes, así como de los adolescentes mayores de 12 años. El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Hong-Kong, Septiembre de 1989). Así mismo, fue sometido a valoración y obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)¹³⁹. Los anteriores documentos están incluidos como ANEXOS.

5.2.2. Selección del grupo control

Para el estudio que se desarrolla en el capítulo 2 se seleccionó como grupo control una muestra de 50 participantes sanos aragoneses con la misma distribución por sexo, edad y estadio puberal que el grupo de diabéticos. La muestra se obtuvo de la base de datos del proyecto de investigación HELENA (*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*; código 007034)¹⁴⁰, compuesta por niños y adolescentes sanos de distintos puntos de Europa, estudiados con la misma metodología que el grupo de diabéticos.

5.3. VARIABLES DE ESTUDIO

Todos los participantes reclutados para el estudio fueron sometidos a una valoración clínica y antropométrica coincidiendo con una de las revisiones anuales. Así mismo, se les realizó un estudio de composición corporal y una analítica que incluyó marcadores metabólicos de control de la enfermedad. Todas las variables estudiadas se recogen en la tabla 6 y se describen a continuación.

5.3.1. Antecedentes personales y patológicos

Se recogieron datos en lo referente a la edad, el sexo, el debut de la diabetes, las complicaciones surgidas o el tratamiento utilizado entre otros. (ver tabla 6)

Tabla 6. Variables analizadas

| Antecedentes personales y patológicos |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Sexo, edad➤ Edad al debut de la diabetes y tiempo de evolución de la enfermedad.➤ Otras enfermedades asociadas o complicaciones de la propia enfermedad➤ Tratamiento con insulina subcutánea: régimen, dosis diaria y tipo de insulina. |
| Estudio antropométrico y composición corporal |
| <ul style="list-style-type: none">➤ Madurez puberal (estadio Tanner)➤ Tensión arterial media anual➤ Peso, talla, pliegues cutáneos y perímetros.➤ Cálculos antropométricos:<ul style="list-style-type: none">○ IMC○ Porcentaje de grasa corporal (%FM) mediante cuatro ecuaciones de predicción:<ul style="list-style-type: none">○ Durnin and Rahaman or Durnin and Womersley○ Johnston○ Brook○ Slaughter➤ Absorciometría dual de rayos X (DXA):<ul style="list-style-type: none">○ Masa grasa, masa libre de grasa y porcentaje de grasa de cuerpo completo (FMt, LMt, %FMt).○ Masa grasa, masa libre de grasa y porcentaje de grasa en la región abdominal (FMa, LMa, %FMa) |
| Estudio analítico |
| <ul style="list-style-type: none">➤ Glucosa basal, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos.➤ HbA1c |

5.3.2. Valoración antropométrica

➤ Madurez puberal

Se determinó la madurez puberal siguiendo la clasificación Tanner, que describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Esta escala, que está aceptada internacionalmente, clasifica y divide el continuo de cambios puberales en 5 etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V).¹⁴¹ (Fig. 7 y 8)

Fig 7. Estadios Tanner en mujeres ¹⁴¹

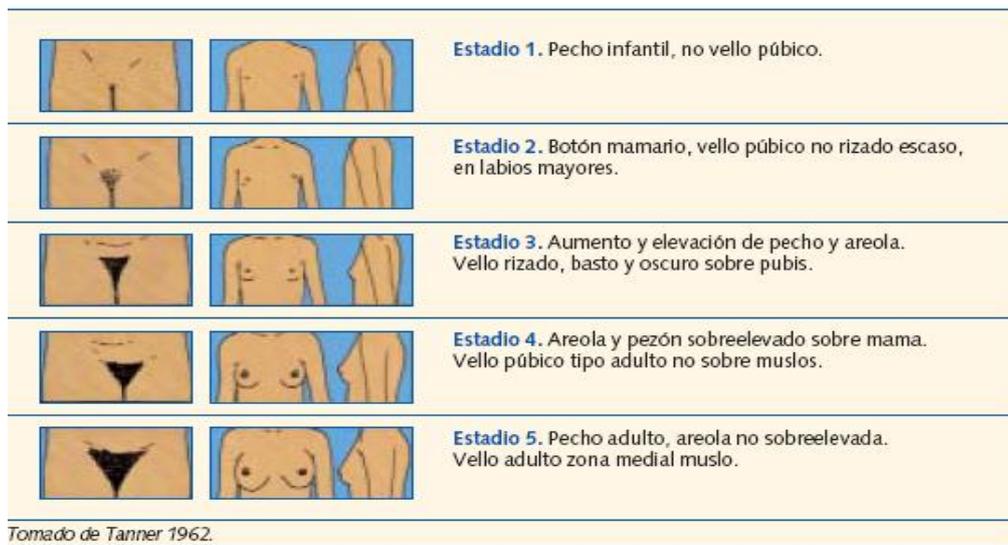
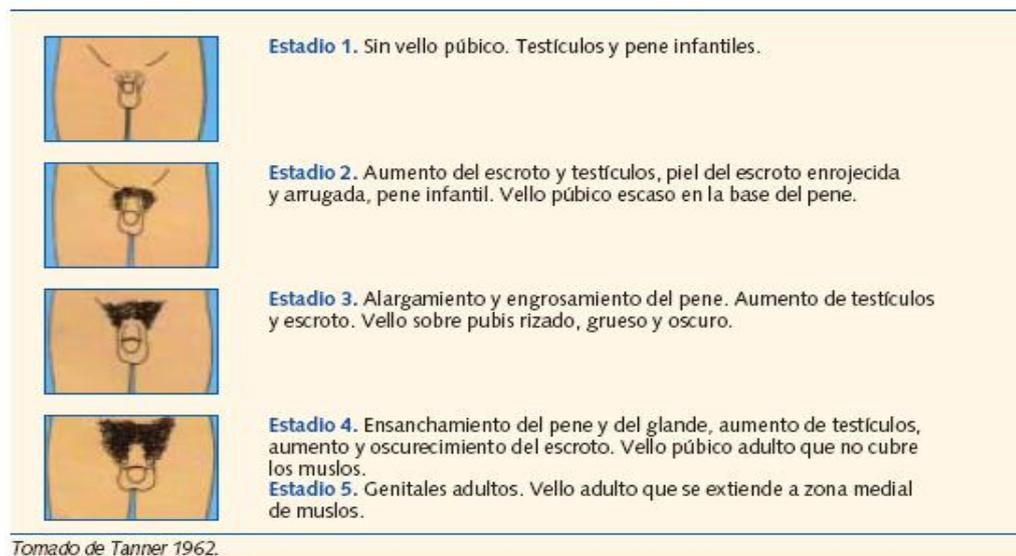


Fig 8. Estadios Tanner en varones ¹⁴¹



➤ Tensión arterial (TA)

La medición de la TA se llevó a cabo en todos los casos utilizando el método auscultatorio, con esfigmomanómetro de mercurio (Riester minimus II, Germany) y manguito de dimensiones adecuadas a la edad del sujeto según las recomendaciones de la *American Heart Association (AHA)*.¹⁴²

Se han incluido las variables TA sistólica media anual (TAS) y TA diastólica media anual (TAD), calculadas a partir de las cuatro mediciones realizadas en el último año coincidiendo con los controles trimestrales llevados a cabo en la consulta.

Para la valoración de las cifras obtenidas se tomaron como valores de referencia los propuestos en las tablas de la *Task Force for Blood Pressure in Children*, que establecen percentiles en función de la edad cronológica, el sexo y el percentil de talla de los sujetos, posteriormente validadas por la 4ª Comunicación de la Academia Americana de Pediatría en 2004 (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*)¹⁴³

Las siguientes valoraciones antropométricas, tanto en el grupo de diabéticos como en el grupo control, se llevaron a cabo en el Laboratorio de Composición Corporal del Grupo de Investigación en Nutrición de la Universidad de Zaragoza “*Growth, Exercise, Nutrition and Development*” (GENUD), según la siguiente metodología.

➤ Peso

Se utilizó la báscula modelo SECA 861, Hamburgo, Germany, con precisión de 0.1 kg (rango 0.1 - 150kg) y se realizó la medición con el paciente en ropa interior, descalzo, colocado sobre la báscula sin ningún punto de apoyo.¹⁴⁴

➤ Talla

Se midió mediante tallímetro inextensible rígido de pared SECA 225, Hamburg, Germany, con precisión de 0.1 cm (rango 0.1 - 230 cm), colocando al paciente de pie, en ropa interior, descalzo, con la cabeza de forma que el plano de Frankfurt sea horizontal, con los pies juntos, las rodillas estiradas y los talones, las nalgas y la espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor.¹⁴⁴

➤ Índice de masa corporal (IMC), sobrepeso y obesidad.

Es la relación entre el peso (en kg) y el cuadrado de la talla (en m²) y se usa como indicador de bajo peso (<18.5), normopeso (≥18.5 y <25), sobrepeso

(≥ 25 y < 30) u obesidad (≥ 30) en población mayor de 18 años.¹⁴⁵ En población < 18 años, este índice varía con la edad, habiéndose establecido tablas percentiladas correspondientes a distintas poblaciones del mundo. El grupo pediátrico de la *International Obesity Task Force* (IOTF) acordó tomar como puntos de corte de sobrepeso y obesidad los percentiles 85 y 95 para edad y sexo, correspondientes a un IMC de 25 y 30 respectivamente (medidos a los 18 años).¹⁴⁶ En este estudio se han utilizado las tablas actualizadas de la IOTF para definir sobrepeso y obesidad en población infantil y adolescente.¹⁴⁷

➤ Pliegues cutáneos

El grosor de los pliegues subcutáneos fue medido en el lado izquierdo del cuerpo con un plicómetro de compás Holtain Ltd. Chrymmych, UK, de precisión 0.2 mm (rango 0-40 mm) según las recomendaciones de la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK).¹⁴⁸

Se realizaron las siguientes mediciones de pliegues subcutáneos:

- *Pliegue tricipital*: En el punto medio entre acromion y olecranon, en la parte posterior del brazo.
- *Pliegue bicipital*: En el punto medio entre acromion y olecranon, en la cara anterior del brazo, con la extremidad relajada y colgada a lo largo del tronco.
- *Pliegue subescapular*: En la vertical del ángulo inferior de la escápula, inmediatamente por debajo, con el hombro y el brazo relajados.
- *Pliegue suprailiaco*: En el punto localizado 1 cm por encima y 2 cm por detrás de la espina iliaca anterosuperior.
- *Pliegue del muslo*: En la línea media anterior, a mitad del muslo, con la extremidad en ángulo recto y el pie apoyado en un banco o silla.

En todos los casos, la técnica de ejecución consiste en tomar firmemente el pliegue cutáneo con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda aproximadamente 1 cm por encima y 1 cm por debajo de los puntos de referencia mencionados, tirando ligeramente hacia fuera y evitando incluir el tejido muscular. La presión de la mano izquierda debe mantenerse mientras se lleva a cabo la medición, cuya lectura se realiza a los 2-3 segundos de haber colocado las superficies de contacto de las dos ramas del aparato medidor. Para aumentar la precisión de la medida, todas las mediciones se realizaron tres veces, empezando la segunda serie de medidas al acabar la primera.

➤ Perímetros o circunferencias

Las circunferencias fueron medidas también por triplicado con una cinta métrica de material inextensible Holtain, UK, con precisión 0.1 cm (rango 0-150 cm), en las siguientes localizaciones:

- *Circunferencia de brazo*: En el punto medio entre acromion y olecranon, con el brazo relajado.
- *Circunferencia de bíceps contraído*: En la misma localización anatómica que el anterior pero con el brazo en ángulo recto y el bíceps en su máxima contracción.
- *Circunferencia de cintura (o perímetro abdominal)*: Siguiendo un trazado horizontal alrededor del abdomen que pase por el punto equidistante a la última articulación costo-vertebral y la cresta iliaca, con el sujeto de pie, el abdomen relajado, los brazos colgando a ambos lados del tronco y los pies juntos.
- *Circunferencia de cadera (o perímetro de cadera)*: La máxima circunferencia que se consigue al pasar la cinta métrica de forma horizontal a nivel de la cadera, con el sujeto en la misma actitud que en el caso anterior.
- *Circunferencia de muslo*: En la misma posición, pasando la cinta métrica de forma horizontal bajo el pliegue del glúteo.

➤ Cálculo del porcentaje de grasa corporal (%FM o %BF) a partir de mediciones antropométricas (ecuaciones de predicción):

Las ecuaciones de predicción incluidas en el estudio se describen en la tabla 7. Son ecuaciones descritas por cuatro grupos de trabajo diferentes, todas ellas previamente validadas en poblaciones de niños y adolescentes sanos.

- La propuestas por los equipos liderados por Durnin^{96,149}, Johnston¹⁵⁰ y Brook⁹⁸ utilizan la suma de cuatro pliegues subcutáneos (bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco) para calcular la densidad corporal total (DCT) y, a partir de ella, el porcentaje de grasa corporal (%FM) mediante la ecuación de Siri.
- Las propuestas por el equipo de Slaughter⁹⁷ utilizan la suma de los pliegues tricipital y subescapular para calcular directamente el %FM.

Tabla 7. Ecuaciones de predicción utilizadas para el cálculo de la densidad corporal total (DCT) y el porcentaje de grasa corporal (%FM) a partir de pliegues subcutáneos en niños y adolescentes.

| Autores | Población | Ecuaciones |
|----------------------------------|--------------|---|
| Durnin y Rahaman (1967) | 13–15.9 años | M (13–15.9): $D = 1.1369 - 0.598 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ V (13–15.9): $D = 1.1533 - 0.0643 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ |
| Durnin y Womersley (1974) | 16–19.9 años | M (16–19.9): $D = 1.1549 - 0.0678 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ V (16–19.9): $D = 1.162 - 0.063 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ |
| Johnston y cols. (1988) | 8–14 años | M: $D = 1.144 - 0.06 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ V: $D = 1.166 - 0.07 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ |
| Brook (1971) | 1–11 años | M: $D = 1.2063 - 0.0999 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ V: $D = 1.169 - 0.0788 \times \log(\sum 4 \text{ pliegues})$ |
| Slaughter y cols. (1988) | 10–17 años | M (todas): $\%FM = 1.33 (\text{tric} + \text{subsc}) - 0.013 (\text{tric} + \text{subsc})^2 - 2.5$ V prepúberes M: $\%FM = 1.21 (\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008 (\text{tric} + \text{subsc})^2 - 1.7$ V púberes: $\%FM = 1.21 (\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008 (\text{tric} + \text{subsc})^2 - 3.4$ V postpúberes: $\%FM = 1.21 (\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008 (\text{tric} + \text{subsc})^2 - 5.5$ M con $(\text{tric} + \text{subsc}) > 35 \text{ mm}$: $\%FM = 0.546 (\text{tric} + \text{subsc})^2 + 9.7$ V con $(\text{tric} + \text{subsc}) > 35 \text{ mm}$: $\%FM = 0.783 (\text{tric} + \text{subsc})^2 + 1.7$ |
| Siri (1961) | Adultos | V y M: $\%FM = (4.95/D - 4.5) 100$ |

%FM: porcentaje de grasa corporal; M: mujeres; V: varones; D: densidad;
log: log₁₀ (suma de los pliegues bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco); tric: pliegue tricipital; subsc: pliegue subescapular.

5.3.3. Composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DXA)

Se realizó también en el Laboratorio de Composición Corporal del grupo GENUD (Zaragoza) con un DXA Hologic Corp 12.4 (Waltham, MA, USA; software QDR-Explorer, versión pediátrica). La técnica empleada fue la previamente descrita en la literatura,¹⁵¹ consistente en colocar al sujeto en decúbito supino sobre la mesa del DXA, descalzo, en ropa interior, debiendo permanecer inmóvil durante los 10-12 minutos que dura la prueba.

Se analizaron tres compartimentos corporales (graso, libre de grasa y mineral óseo), aunque el compartimento óseo no ha sido objeto de este estudio, que se ha centrado en las siguientes variables relacionadas con los compartimentos graso y libre de grasa:

- **Variables de cuerpo completo:** masa grasa total (FMt), masa libre de grasa total (LMT) y porcentaje de masa grasa total (%FMt).
- **Variables de la región abdominal:** masa grasa abdominal (FMa), masa libre de grasa abdominal (LMA) y porcentaje de masa grasa abdominal (%FMa). Se definió región abdominal a la comprendida entre dos líneas horizontales imaginarias: una superior, trazada a la altura de la articulación costo-vertebral de la última costilla y otra inferior, rozando el borde superior de las crestas iliacas.

5.3.4. Estudio analítico

Las determinaciones analíticas se realizaron en la misma muestra de sangre venosa, extraída mediante punción cubital, tras 12 horas de ayuno y lo más próximo posible al día de la valoración antropométrica.

Se incluyeron las siguientes variables:

- **Glucosa plasmática** (en mg/dl) y **HbA1c** (en %; según la equivalencia para el método empleado en el DCCT). La técnica de laboratorio empleada para su cuantificación fue la cromatografía líquida de alta resolución (ADAMS-A1c HA-8180v, Menarini Diagnostics, Florencia, Italia).
- **Perfil lipoproteico**: con las determinaciones de colesterol total, colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL) y triglicéridos (TG) en mg/dl. Las concentraciones de colesterol total y TG fueron determinadas mediante métodos enzimáticos estandarizados. El c-HDL se midió mediante técnica de precipitación. Los valores de c-LDL fueron calculados según la fórmula de Friedewald en aquellos sujetos con TG menores de 400 mg/dl. Se utilizó la tecnología Beckman Coulter (modelo AU 5400, EEUU).

5.3.5. Valoración del riesgo cardiovascular

Los factores utilizados para determinación del riesgo CV tanto en el grupo de diabéticos como en el grupo control fueron los propuestos por la ISPAD en las guías de 2014:³⁴

- (a) TA \geq percentil 90 en función de la edad, el sexo y la talla
- (b) Presencia de dislipemia, que incluye:
c-LDL \geq 100 mg/dl ó c-HDL $<$ 40 mg/dl ó TG \geq 150 mg/dl
- (c) IMC \geq percentil 95 en función de la edad y el sexo, según las tablas de la IOTF ¹⁴⁷
- (d) HbA1c \geq 7.5% (Incluida como factor de riesgo independiente exclusivamente en el grupo de diabéticos)

Para la definición de **síndrome metabólico** se emplearon los criterios de la *International Diabetes Federation (IDF)*¹⁵² para la edad pediátrica, tomando como valores de referencia para la circunferencia abdominal las tablas de Fernández et al ¹⁵³ para población de origen europeo. Los criterios se resumen en la tabla 8:

Tabla 8. Definición de síndrome metabólico en niños y adolescentes según la IDF.¹⁵²

| GRUPO DE EDAD | CRITERIOS |
|------------------|---|
| ≥ 6 y < 10 años | No se puede diagnosticar el síndrome metabólico, aunque deberán realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares de síndrome metabólico, DM tipo 2, dislipemia, ECV, HTA y/u obesidad. |
| ≥ 10 y < 16 años | Circunferencia abdominal ≥ p90 + 2 de los siguientes: (a) TA ≥ p90 en función de la edad, el sexo y la talla ó TAS ≥ 130 y TAD ≥ 85 (b) TG ≥ 150 mg/dl (c) c-HDL < 40 mg/dl (d) Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM conocida |
| ≥ 16 años | Circunferencia abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres + 2 de los siguientes: (a) TAS ≥ 130 y TAD ≥ 85 (b) TG ≥ 150 mg/dl (c) c-HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 en mujeres (d) Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM conocida |

5.4. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se presentaron en forma de media ± desviación estándar (DS) y las cualitativas en forma de distribución de frecuencias. Para el análisis de los datos, previamente se valoró la distribución de cada variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se eligieron test estadísticos paramétricos para variables con distribución normal y test estadísticos no paramétricos para variables con distribución no normal o tamaños muestrales de los grupos de estudio inferiores a 30 sujetos. Los test empleados se resumen en la tabla 9.

Para determinar la validez de las ecuaciones de predicción se estudió el grado de concordancia con el DXA como método de referencia mediante el cálculo de la diferencia entre ambos métodos y la elaboración de gráficos de Bland-Altman. También se examinó el grado de heteroscedasticidad mediante regresión lineal con el fin de determinar una posible influencia o asociación entre la diferencia absoluta entre ambos métodos y la magnitud de la medición.

En el estudio del riesgo CV en función de la pauta de insulina utilizada, las diferencias entre las variables analíticas, antropométricas y de composición corporal fueron estudiadas mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), incluyendo la talla como covariable.

En todos los casos, el grado de significación estadística se definió para $p \leq 0,05$.

Tabla 9. Test estadísticos en función del tipo de variables y la distribución de la muestra.

| Variable 1 | Variable 2 | Test paramétricos | Test no paramétricos |
|---------------------|---------------------|--|---|
| Cualitativa | Cualitativa | Chi cuadrado ó test exacto de Fisher | |
| Cualitativa | Cuantitativa | 2 muestras: t de Student >2 muestras: ANOVA | 2 muestras: U de Mann Whitney >2 muestras: T. Kruskal-Wallis |
| Cuantitativa | Cuantitativa | Correlación Pearson Regresión lineal | Correlación de Spearman Regresión no paramétrica |

6. RESULTADOS

6.1. CAPÍTULO 1:

Validez de las ecuaciones de predicción antropométricas para determinar el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 frente al DXA como método de referencia.

6.1.1. Introducción

Según lo revisado en la literatura, los niños y adolescentes con DM tipo 1 presentan una tendencia mayor al sobrepeso y al exceso de grasa corporal que los sanos, especialmente las mujeres en la etapa de la pubertad.^{112,115,116} Tanto la obesidad como el exceso de grasa se han asociado con la presencia de mayor riesgo CV en población general, y lo mismo se ha descrito en sujetos diabéticos.^{124,154}

Existen diferentes métodos para evaluar la composición corporal en niños y adolescentes, que se diferencian en aspectos como su validez, su fiabilidad y su simplicidad de uso. La hidrodensitometría, el Bod Pod o el DXA son considerados actualmente los métodos de referencia debido a su precisión y validez para la determinación de la grasa corporal;¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ sin embargo, estos métodos no siempre resultan prácticos o adecuados para la práctica clínica. Por el contrario, la antropometría y la impedanciometría resultan más sencillos y accesibles y tienden a usarse en situaciones de escasez de recursos o cuando se requiere rapidez en la realización de la técnica.^{158,159}

Disponemos además de distintas ecuaciones de predicción como las de Durnin y Rahaman⁹⁶, Brook⁹⁸, Durnin y Womersley¹⁴⁹, Johnston y colaboradores¹⁵⁰ o Slaughter y colaboradores⁹⁷, que han sido validadas en niños y adolescentes sanos para predecir la densidad corporal total (DCT) o el porcentaje de grasa corporal (%BF) a partir de medidas antropométricas. Varios estudios han comparado estas ecuaciones con métodos de referencia como el DXA o el Bod-Pod con el fin de determinar su validez para ser empleadas en poblaciones específicas.^{95,160-162} Sin embargo, según la literatura revisada, no existen estudios de validación en niños y adolescentes con DM tipo 1 que permitan elegir cuál de ellas se adecúa mejor a las características físicas y morfológicas de esta población específica.^{115,121}

Los objetivos de este estudio fueron: 1) investigar la validez de las ecuaciones de predicción disponibles en la literatura para estimar el %BF a partir de pliegues subcutáneos frente al DXA en niños y adolescentes con DM tipo 1; 2) elegir la que se adapta mejor a las características físicas de esta población de estudio.

6.1.2. Material y métodos

Población a estudio

Un total de 74 niños y adolescentes con DM tipo 1 (37 varones y 37 mujeres) fueron reclutados de dos hospitales de Zaragoza, España. Se establecieron como criterios de inclusión: (1) edad comprendida entre los 6 y los 18 años; (2) ausencia de otras enfermedades crónicas; (3) más de un año de evolución desde el debut de la diabetes. Todos los participantes seguían tratamiento con insulino-terapia intensiva. Se obtuvo consentimiento informado de todos los padres/tutores legales y de los propios participantes mayores de 12 años. El estudio recibió evaluación favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).¹³⁹

Antropometría

Todos los participantes fueron medidos descalzos con un tallímetro inextensible rígido de pared con una precisión de 0,1 cm (SECA 225, Hamburg, Germany) y pesados en ropa interior con una báscula de precisión 0,1 kg (SECA 861, Hamburg, Germany). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula peso (kg) dividido entre talla al cuadrado (m^2). El grosor de los pliegues subcutáneos (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco) fue medido por triplicado en el lado izquierdo del cuerpo con un plicómetro de precisión 0,2 mm (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Kinantropometría Avanzada (ISAK)^{148,163} El valor final fue la media de las tres medidas obtenidas. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo explorador.

Determinación del porcentaje de grasa corporal mediante pliegues subcutáneos

Se utilizaron las siguientes ecuaciones de predicción para determinar la TBD a partir del grosor de los pliegues: Durnin y Rahaman o Durnin y Womersley (dependiendo de la edad de los pacientes),^{96,149} Johnston y cols.¹⁵⁰ y Brook⁹⁸. El %BF se obtuvo al introducir la DCT en la ecuación de Siri. Se utilizaron también las ecuaciones de Slaughter⁹⁷ para calcular el %BF directamente a partir de los pliegues. Todas las ecuaciones utilizadas en el estudio se resumen en la tabla 10.

Determinación de la grasa corporal mediante DXA

En todos los participantes se calculó el %BF también mediante DXA (QDR-Explorer, Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA). Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo técnico, que había sido previamente entrenado en la técnica, la colocación de los participantes y el análisis de los resultados, de acuerdo con las guías del fabricante.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). En primer lugar se estudió a los participantes globalmente y luego se realizó el mismo estudio en función del desarrollo puberal (A: grupo de prepúberes o Tanner 1; B: grupo de púberes o Tanner 2, 3, 4 y 5). Los resultados se presentaron en forma de media \pm desviación estándar (DS). Al estudiar el comportamiento de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov, todas mostraron una distribución normal. El grado de concordancia entre el DXA y cada ecuación de predicción se determinó mediante las gráficas de Bland-Altman.¹⁶⁴ Los resultados obtenidos se compararon con el DXA como gold standard. La validez entre el DXA y las ecuaciones se evaluó mediante el cálculo de la diferencia entre ambos métodos y la desviación estándar; se calcularon también los límites de confianza de cada ecuación. Las diferencias fueron analizadas con la t de student para dos muestras apareadas. La heterocedasticidad se examinó mediante regresión lineal con el propósito de determinar si las diferencias se asociaban con la magnitud de las mediciones. El grado de significación estadística se definió para $p \leq 0.05$

6.1.3. Resultados

Las características físicas y clínicas de los participantes se muestran en las tablas 11 y 12. Las ecuaciones se representaron utilizando el método de estimación de Bland-Altman (figura 9). La DCT, el %BF, la diferencia entre métodos y los límites de confianza de cada ecuación de predicción frente a DXA se describen en la tabla 13.

Todas las ecuaciones mostraron diferencias significativas frente a DXA (tabla 13; $p < 0,05$) y límites de confianza amplios (entre 4,4 y 10,9). Se observó presencia de heteroscedasticidad en las ecuaciones de Durnin, Johnston y Brook comparadas con DXA ($p < 0,05$; r entre 0,31 y 0,52), pero no en la de Slaughter ($p = 0,0621$; $r = 0,22$).

Se encontraron resultados similares al estudiar a los pacientes en función del desarrollo puberal (tabla 14). En el grupo de los pacientes prepúberes todas las ecuaciones mostraron una diferencia significativa frente a DXA ($p < 0,05$), con límites de confianza amplios (de 6,50 a 8,96). En el grupo de los pacientes púberes solo las ecuaciones de Brook se mostraron similares al DXA ($p > 0,05$), pero con límites de confianza de 10,45 y una significativa heteroscedasticidad ($p < 0,05$; $r = 0,31$).

Tabla 10. Ecuaciones de predicción publicadas para el cálculo de la densidad corporal total y el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes a partir de pliegues subcutáneos.

| Autores | Población | Ecuaciones |
|---------------------------|--------------|--|
| Durnin y Rahaman (1967) | 13–15.9 años | M (13–15.9): $D = 1.1369 - 0.598 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ V (13–15.9): $D = 1.1533 - 0.0643 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ |
| Durnin y Womersley (1974) | 16–19.9 años | M (16–19.9): $D = 1.1549 - 0.0678 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ V (16–19.9): $D = 1.162 - 0.063 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ |
| Johnston y cols. (1988) | 8–14 años | M: $D = 1.144 - 0.06 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ V: $D = 1.166 - 0.07 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ |
| Brook (1971) | 1–11 años | M: $D = 1.2063 - 0.0999 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ V: $D = 1.169 - 0.0788 (\log \text{ suma de 4 pliegues})$ |
| Slaughter y cols. (1988) | 10–17 años | Todas las M: $\%BF = 1.33(\text{tric} + \text{subesc}) - 0.013(\text{tric} + \text{subesc})^2 - 2.5$ V prepuberes: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subesc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subesc})^2 - 1.7$ V puberes: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subesc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subesc})^2 - 3.4$ V pospuberes: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subesc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subesc})^2 - 5.5$ Todas las M con $(\text{tric} + \text{subesc}) > 35 \text{ mm}$: $\%BF = 0.546(\text{tric} + \text{subesc})^2 + 9.7$ Todos los V con $(\text{tric} + \text{subesc}) > 35 \text{ mm}$: $\%BF = 0.783(\text{tric} + \text{subesc})^2 + 1.7$ |
| Siri (1961) | Adultos | V y M: $\%BF = (4.95/D - 4.5) 100$ |

%BF: porcentaje de grasa corporal; M: mujeres; V: varones; D: densidad; log: log10 (suma de pliegue bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco); tric: pliegue tricipital; subesc: pliegue subescapular.

Tabla 11. Características físicas de los participantes (media ± DS)

| | Todos | Varones | Mujeres |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| n | 74 | 37 | 37 |
| Edad (años) | 12,8 ± 3,0 | 13,1 ± 2,7 | 12,4 ± 3,3 |
| Peso (kg) | 44,9 ± 12,9 | 45,8 ± 11,9 | 43,9 ± 14,0 |
| Talla (cm) | 152,5 ± 15,2 | 155,5 ± 15,2 | 149,5 ± 14,7 |
| IMC (kg/m ²) | 18,8 ± 2,8 | 18,6 ± 2,2 | 19,1 ± 3,3 |

Tabla 12. Características clínicas de los participantes

| | DXA (n=74) |
|---|-----------------------|
| Edad (años) | 12,8 ± 3,0 |
| Tanner* | A(24) / B(21) / C(29) |
| Tiempo de evolución de la diabetes (años) | 4,9 ± 3,1 |
| Dosis diaria de insulina (U/kg/d) | 1,1 ± 0,3 |
| HbA1c (%) | 7,7 ± 1,1 |

* A (Tanner 1), B (Tanner 2-3), C (Tanner 4-5)

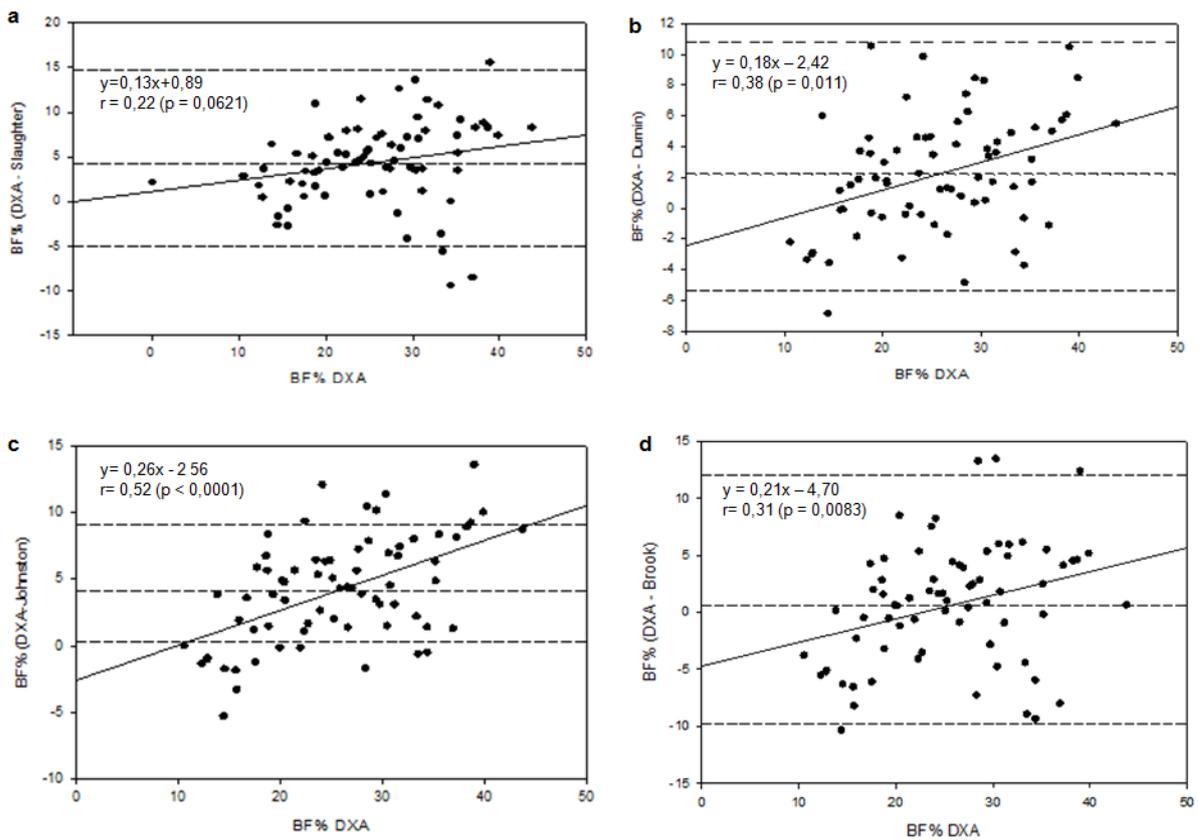


Fig 9. Comparación del %BF calculado con las ecuaciones de predicción [(a) Slaughter y cols., (b) Durnin y cols., (c) Johnston y cols., (d) Brook] frente al %BF medido por DXA mediante gráficos de Bland-Altman. Las líneas centrales discontinuas representan la diferencia de medias entre métodos. Las líneas discontinuas superior e inferior representan el intervalo de confianza al 95% (diferencia inter-método media \pm 1,96 DS de las diferencias). La línea continua de cada gráfico representa la recta de regresión que define la evolución de las diferencias inter-método respecto al %BF medido por DXA, su correlación (r) y el grado de significación (p). En las ecuaciones (b)-(d), se calculó primero la DCT mediante las ecuaciones descritas en cada gráfico, que luego se utilizó para la obtención del %BF mediante la ecuación de Siri. Nota: %BF: porcentaje de grasa corporal; DXA: absorciometría dual de rayos X.

Tabla 13. Porcentaje de grasa corporal (%BF; media \pm DS), diferencia inter-método e intervalo de confianza (IC) al 95% para la predicción del %BF mediante ecuaciones frente a DXA.

| Ecuación de predicción | DCT | %BF | Diferencia inter-método | IC 95% |
|------------------------|--------|----------------|-------------------------|--------|
| Slaughter | | 21,0 \pm 7,7 | 4,83188* | 9,81 |
| Durnin | 1,0463 | 23,0 \pm 6,7 | 2,74301* | 8,08 |
| Johnston | 1,0506 | 21,0 \pm 6,1 | 4,68752* | 4,41 |
| Brook | 1,0428 | 24,6 \pm 7,5 | 1,14259* | 10,93 |
| DXA | | 25,7 \pm 7,8 | - | |

DCT: densidad corporal total; DXA: absorciometría dual de rayos X. * $p < 0,05$ vs DXA

Tabla 14. Porcentaje de grasa corporal (%BF; media \pm DS), diferencia inter-método e intervalo de confianza (IC) al 95% para la predicción del %BF mediante ecuaciones frente a DXA: estudio por grupos de desarrollo puberal.

| Ecuaciones de predicción | %BF | Diferencia inter-método | IC 95% |
|-------------------------------|----------------|-------------------------|--------|
| Prepúberes[†] | | | |
| Slaughter | 21,10 +/- 5,98 | 6,69632* | 8,91 |
| Durnin | 22,78 +/- 6,00 | 5,12351* | 6,50 |
| Johnston | 20,39 +/- 5,75 | 7,51305* | 6,71 |
| Brook | 23,54 +/- 7,26 | 4,36879* | 8,97 |
| DXA | 27,80 +/- 6,95 | - | |
| Púberes[†] | | | |
| Slaughter | 20,92 +/- 8,50 | 3,82198* | 9,78 |
| Durnin | 23,04 +/- 7,11 | 1,47678* | 7,78 |
| Johnston | 21,33 +/- 6,35 | 3,18458* | 8,14 |
| Brook | 25,09 +/- 7,60 | -0,57347 | 10,45 |
| DXA | 24,74 +/- 8,08 | | |

DXA: absorciometría dual de rayos X. [†] Prepúberes (Tanner 1); púberes (Tanner 2-5)

* $p < 0.05$ vs DXA

6.1.4. Discusión

En el estudio realizado, ninguna de las ecuaciones de predicción ha mostrado la suficiente validez para estimar el %BF en nuestra muestra de niños y adolescentes con DM tipo 1 comparadas con DXA como método gold-standard. Ninguna de las ecuaciones propuestas fue lo suficientemente válida, incluso en los casos que presentaron diferencias pequeñas entre métodos (como Durnin y Brook), ya que mostraban intervalos grandes en los límites de confianza. Además, en la mayoría de las ecuaciones (Durnin, Johnston y Brook) se describió una heteroscedasticidad significativa, es decir, que la magnitud de la variable %BF influía en las diferencias encontradas frente al método de referencia.

Tampoco se encontraron resultados satisfactorios al realizar el estudio por grupos en función del desarrollo puberal (prepúberes y púberes). Tan sólo las ecuaciones de Brook mostraron ausencia de diferencias significativas frente al DXA en el grupo de sujetos púberes, pero el intervalo de confianza y la presencia de heteroscedasticidad no permiten confirmar validez significativa. Además, las ecuaciones de Brook han sido previamente validadas para niños sanos menores de 11 años, y no para población

adolescente, lo que suma otra razón para considerarlas inadecuadas para sujetos púberes.

Se han elegido para el estudio las ecuaciones más utilizadas hasta el momento en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos para predecir el %BF en niños y adolescentes sanos (tabla 10). Varios estudios de validación de estas ecuaciones se han llevado a cabo en población sana^{95,157,165-168}, la mayoría de los cuales han aceptado la validez de las ecuaciones de Brook y Slaughter para su uso en población infantil, mostrando diferencias insignificantes frente a los métodos de referencia. Sin embargo, respecto a su uso en la valoración de sujetos aislados mostraron una validez y una precisión más pobres.^{95,157,166,168} Otro estudio realizado en adolescents sanos ha descrito también una escasa validez de la mayoría de las ecuaciones antropométricas a nivel asistencial. Aún así, como índice aproximado de adiposidad para la práctica clínica, podrían considerarse lo suficientemente adecuadas las ecuaciones de Slaughter en ambos sexos y las ecuaciones de Brook en el sexo femenino, cuando hablamos de población adolescente.¹⁶¹ Conclusiones similares se han descrito en una revisión sistemática reciente que utiliza el modelo multicompartmental como método de referencia¹⁶⁹, y que propone las ecuaciones de Slaughter tanto para la práctica asistencial como para estudios poblacionales. También se han llevado a cabo algunos estudios de validación en grupos con características o patologías especiales, como el realizado en niños con síndrome de Down¹⁶² o el desarrollado en pacientes pediátricos con fibrosis quística¹⁷⁰, ambos coincidiendo en recomendar las ecuaciones de Slaughter como las más adecuadas para la estimación de la grasa corporal. Sin embargo, según la literatura revisada, esta es la primera vez que se plantea este tipo de estudio de validación en niños y adolescentes con DM tipo 1.

Respecto al método utilizado para evaluar la validez de las ecuaciones de predicción de la grasa corporal mediante pliegues subcutáneos, este estudio ha elegido el DXA como gold-standard. A pesar de que varios trabajos y revisiones aconsejan el Bod Pod como la técnica más fiable en la valoración de la grasa corporal,^{169,171,172} el DXA se ha convertido en la herramienta más extendida para la evaluación de la composición corporal en niños y adolescentes gracias a su rapidez, facilidad de uso y aplicabilidad en la práctica clínica.¹⁶⁵ De hecho, ya se está utilizando de manera habitual tanto en contexto clínico como en trabajos de investigación como instrumento de validación de métodos alternativos para la estimación de la grasa corporal en niños y adolescentes.^{156,171,172}

Como limitación del trabajo, podría mencionarse el rango de edad amplio del grupo de sujetos estudiados, así como los diferentes estadios puberales en los que se encuentran, y que podría afectar a los resultados del estudio al utilizar ecuaciones que han sido validadas para rangos de edad más pequeños y específicos; por ejemplo, Brook

y cols. en poblaciones infantiles o Durnin y cols. en poblaciones de adolescentes. Precisamente para intentar resolver este inconveniente el estudio se ha realizado también por grupos de desarrollo puberal, separando púberes de prepúberes. Sin embargo, ninguna de las ecuaciones evaluadas ha podido definirse como válida para ninguno de los dos grupos.

Como consecuencia, con los resultados obtenidos no es posible recomendar ninguna de las ecuaciones estudiadas para predecir el %BF en niños y adolescentes con DM tipo 1. Serían aconsejables estudios futuros que desarrollasen nuevas ecuaciones de predicción específicamente diseñadas para este tipo de población.

6.1.5. Conclusión

Las ecuaciones de predicción incluidas en el estudio no han mostrado suficiente validez frente a DXA en la estimación del %BF en nuestra muestra de niños y adolescentes con DM tipo 1. Futuras investigaciones en el tema podrían ayudar a desarrollar nuevas ecuaciones de predicción que se adecúen de manera más precisa a las características de esta población específica.

6.2. CAPÍTULO 2:

Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos.

6.2.1. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la población con diabetes mellitus (DM) tipo 1, siendo diez veces más frecuente que en la población general.^{52,61} La mortalidad asociada a ECV es incluso mayor que la derivada de las complicaciones microvasculares secundarias a la diabetes.¹¹ Sin embargo, no está claro si es la propia enfermedad la responsable de esta mayor mortalidad o se debe a la presencia de comorbilidades asociadas, principalmente la enfermedad renal.⁶¹

Por otra parte, estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con DM tipo 1 tienden a desarrollar la ECV a edades más tempranas que la población general,¹⁷³ pero no se conoce con certeza en qué manera afecta a varones y mujeres con DM tipo 1 respecto a la población general y qué implicaciones podría tener. Aunque la ECV no se manifiesta clínicamente hasta la edad adulta, diversos estudios han documentado la presencia de un riesgo cardiovascular (CV) aumentado en adolescentes con DM tipo 1⁶¹, así como mayor riesgo de eventos cardiovasculares subclínicos o clínicos tempranos.^{11,62,63,174} Resultados sobre el espesor carotídeo han demostrado presencia de aterosclerosis ya en la infancia, siendo más prevalente en los niños con DM tipo 1.^{58,61} Al parecer, los cambios se inician poco después del diagnóstico de la enfermedad y se aceleran durante la pubertad⁶¹, por lo que es fundamental identificar y prevenir los factores de riesgo ya en edades muy tempranas.

El mal control glucémico, la hipertensión y la dislipemia parecen ser los principales factores de riesgo CV en la población con DM tipo 1.⁶⁶ También el sobrepeso durante la infancia y la adolescencia podría incrementar dicho riesgo.^{58,66} Y en ello coinciden distintos organismos y asociaciones profesionales como la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) o la *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), entre otras.

Estudios multicéntricos realizados en población con DM tipo 1 han demostrado la importancia de la hiperglucemia en el desarrollo de la ECV, objetivando una reducción del 57% en la aparición de eventos CV graves con la intensificación del control glucémico desde la juventud.^{38,58,65,70} Sin embargo, la intensificación del control glucémico ha reducido pero no ha eliminado las complicaciones cardiovasculares. En particular, el

tratamiento intensivo se ha asociado con una ganancia de peso, que conlleva un empeoramiento en el perfil lipídico y el resto de factores de riesgo CV.^{72,173} De hecho, la obesidad en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 se considera un predictor de ECV en la edad adulta.^{77,173} Especialmente la de distribución central, que se ha relacionado con perfiles lipídicos más aterogénicos, niveles más altos de tensión arterial, mayor riesgo de resistencia a la insulina y aparición de síndrome metabólico.¹⁷³ Pero no queda tan claro si estos factores de riesgo están presentes ya durante la adolescencia.

El desarrollo de la ECV en la población con DM tipo 1 es un tema investigado pero todavía con varios interrogantes abiertos, sobre todo en edades tempranas de la vida. Con este estudio, y mediante la valoración del riesgo CV en un grupo de niños y adolescentes púberes frente a otro grupo control de sujetos sanos con las mismas características se pretende conocer: 1) si se objetiva un mayor riesgo CV en los adolescentes diabéticos que en los sanos; 2) si este riesgo es mayor en las mujeres que en los varones; 3) si el riesgo aumenta por la propia enfermedad o influye el mal control glucémico de la enfermedad y/o la presencia de obesidad.

6.2.2. Material y métodos

Población estudiada y diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal retrospectivo en el que han participado 50 pacientes pediátricos (tabla 15) con el diagnóstico de DM tipo 1 controlados en dos unidades de Endocrinología Pediátrica (Hospital Infantil Miguel Servet; Zaragoza, España y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; Zaragoza, España). Todos ellos recibían tratamiento con una pauta intensiva de insulina consistente en 1 o 2 dosis diarias de insulina basal y múltiples bolus de insulina rápida preprandiales. Se establecieron como criterios de inclusión: (1) diagnóstico previo de DM tipo 1; (2) edad inferior a 18 años; (3) haber iniciado ya el desarrollo puberal (estadios 2 a 5 de la clasificación Tanner, ambos incluidos); (4) tratamiento con insulino terapia intensiva según la pauta basal-bolus (1 o 2 dosis de insulina basal por la mañana o mañana y noche, junto con al menos 3 dosis de insulina rápida preprandiales). Se consideraron criterios de exclusión: (1) coexistencia de otras enfermedades crónicas o autoinmunes; (2) menos de un año de evolución desde el diagnóstico de la diabetes. Se obtuvo consentimiento informado de todos los padres/tutores legales y de los propios participantes mayores de 12 años. El estudio se realizó siguiendo los criterios de la Declaración de Helsinki, habiendo recibido evaluación favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).¹³⁹

Se seleccionó como grupo control una muestra de 50 sujetos sanos aragoneses con la misma distribución por sexo, edad y estadio puberal que el grupo de diabéticos. La muestra se obtuvo de la base de datos del proyecto de investigación HELENA (*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*; código 007034)¹⁴⁰, compuesta por niños y adolescentes sanos de distintos puntos de Europa.

Tabla 15. Características clínicas de ambos grupos de estudio

| | Grupo con diabetes tipo 1 | | Grupo control | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres |
| n | 26 | 24 | 26 | 24 |
| Edad media (años) | 14,48 ± 1,70 | 14,76 ± 2,14 | 14,28 ± 1,89 | 14,24 ± 1,88 |
| Estadio puberal / Tanner | T2(6), T3(8), T4(7), T5(5) | T2(1), T3(6), T4(8), T5(9) | T2(6), T3(3), T4(9), T5(8) | T2(2), T3(3), T4(9), T5(10) |
| Tiempo medio de evolución de la diabetes (años) | 5,63 ± 3,42 | 5,26 ± 3,59 | - | - |
| Edad media al debut de la diabetes (años) | 8,85 ± 3,55 | 9,52 ± 3,45 | - | - |
| Dosis media diaria de insulina (U/kg) | 1,10 ± 0,34 | 1,00 ± 0,27 | - | - |
| Insulina basal [†] | D(17), G(9) | D(15), G(9) | - | - |
| Insulina rápida (bolus) ^{††} | N(14), H(10), A(1) | N(12), H(11), A(1) | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 ± 1,85* | 20,80 ± 3,09* | 20,28 ± 2,91 | 20,55 ± 2,47 |
| Ratio WhtR | 0,43 ± 0,04* | 0,46 ± 0,05* | 0,46 ± 0,06 | 0,43 ± 0,03 |

IMC: índice de masa corporal; Ratio WhtR: ratio perímetro de cintura (cm) / talla (cm)

*p < 0,05; [†] Insulina basal: D (Detemir), G (Glargina); ^{††} Insulina rápida: N (Novorapid), H (Humalog), A (Apidra).

Valoración antropométrica y de composición corporal

Todos los participantes fueron medidos descalzos con un tallímetro inextensible rígido de pared con una precisión de 0,1 cm (SECA 225, Hamburg, Germany) y pesados en ropa interior con una báscula de precisión 0,1 kg (SECA 861, Hamburg, Germany). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula peso (kg) dividido entre talla al cuadrado (m²). El grosor de los pliegues subcutáneos (tricipital, subescapular y suprailiaco) fue medido por triplicado en el lado izquierdo del cuerpo con un plicómetro de precisión 0,2 mm (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Kinantropometría Avanzada (ISAK)¹⁴⁸. Las circunferencias de

cintura y cadera fueron medidas también por triplicado con una cinta métrica con precisión 0,1 cm (Holtain, UK). El valor final fue la media de las tres medidas obtenidas. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo explorador.

Para la medición de la tensión arterial (TA) se utilizó el método auscultatorio, con esfigmomanómetro de mercurio (Riester minimus II, Germany) y de acuerdo con el método aprobado por el "*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*". Se tomaron de referencia las tablas de la *Task Force for Blood Pressure in Children*.¹⁴³

El estudio de composición corporal también incluyó la determinación de la cantidad de masa grasa y masa magra mediante densitometría dual de rayos X (DXA; QDR-Explorer Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA), siguiendo la técnica descrita en la literatura.¹⁵¹ Las variables incluidas en el estudio fueron: masa grasa, masa libre de grasa y porcentaje de masa grasa, tanto de cuerpo completo (FMt, LMt, %FMt) como de la región abdominal (FMA, LMa, %FMA).

Valoración bioquímica

Las determinaciones analíticas se realizaron en una muestra de sangre venosa extraída mediante punción cubital, con el paciente en ayunas y en fecha próxima al día de la valoración antropométrica y de composición corporal. Se incluyeron las siguientes variables: glucemia (mg/dl), HbA1c (en % según la equivalencia para el método empleado en el Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) y perfil lipoproteico (mg/dl), que incluyó colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL) y triglicéridos (TG). La HbA1c se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (ADAMS-A1c HA-8180v, Menarini Diagnostics, Florencia, Italia). Los lípidos se determinaron mediante tecnología Beckman Coulter (modelo AU 5400, EEUU): los TG con método enzimático estándar, el c-HDL mediante técnica de precipitación y los valores de c-LDL según la fórmula de Friedewald en sujetos con TG < 400 mg/dl.

Valoración del riesgo cardiovascular

Las variables incluidas como factores de riesgo para determinación del riesgo CV tanto en el grupo de diabéticos como en el de sanos fueron las propuestas por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* en las guías de 2014 (tabla 16).⁵⁸ Para valorar el IMC se utilizaron las tablas percentiladas de la *International Obesity Task Force (IOTF)*.¹⁴⁷ La HbA1c, también incluida en las guías de la ISPAD, se ha estudiado como factor de riesgo independiente sólo en el grupo con diabetes. Para la definición de síndrome metabólico se emplearon los criterios de la *International Diabetes Federation (IDF)* para la edad pediátrica¹⁵² (tabla 17), tomando como valores de referencia para la

circunferencia abdominal las tablas de *Fernández et al*¹⁵³ para población de origen europeo.

Tabla 16. Factores de riesgo cardiovascular incluidos en el estudio (ISPAD 2014) ⁸

| |
|--|
| (a) TA \geq percentil 90 en función de la edad, el sexo y la talla |
| (b) Presencia de dislipemia, que incluye: c-LDL \geq 100 mg/dl ó c-HDL $<$ 40 mg/dl ó TG \geq 150 mg/dl |
| (c) IMC \geq percentil 95 en función de la edad y el sexo, según las tablas de la IOTF |
| (d) HbA1c \geq 7.5% * |

TA: Tensión Arterial, c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos, IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, IOTF: International Obesity Task Force. *Sólo en el grupo con diabetes mellitus tipo 1

Tabla 17. Criterios para la definición de síndrome metabólico en adolescentes según la IDF¹⁸

| GRUPO DE EDAD | CRITERIOS |
|-------------------------|---|
| \geq 10 y $<$ 16 años | Circunferencia abdominal \geq p90 + 2 de los siguientes: (a) TA \geq p90 en función de la edad, el sexo y la talla ó TAS \geq 130 y TAD \geq 85 (b) TG \geq 150 mg/dl (c) c-HDL $<$ 40 mg/dl (d) Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl o DM conocida |
| \geq 16 años | Circunferencia abdominal \geq 94 cm en varones y \geq 80 cm en mujeres + 2 de los siguientes: (a) TAS \geq 130 y TAD \geq 85 (b) TG \geq 150 mg/dl (c) c-HDL $<$ 40 mg/dl en varones y $<$ 50 en mujeres (d) Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl o DM conocida |

TA: Tensión Arterial, c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se presentaron en forma de media \pm desviación estándar (DS) y las cualitativas en forma de distribución de frecuencias. Se emplearon test estadísticos no paramétricos, dado que el tamaño muestral de los grupos a comparar en todos los casos fue inferior a 30 sujetos. Se

empleó la U de Mann Whitney para estudiar la diferencia de medias entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas, el Kruskal Wallis para variables cuantitativas y cualitativas no dicotómicas y el test exacto de Fisher para estudiar la diferencia de frecuencias entre variables cualitativas. El grado de significación estadística se definió para $p \leq 0.05$.

6.2.3. Resultados

Las características del grupo de pacientes con DM tipo 1 y el grupo control se presentan en la tabla 15. En el momento del estudio, todos los sujetos habían iniciado ya la pubertad, encontrándose la mayoría en fases avanzadas de la misma.

Al estudiar el IMC y la composición corporal de la muestra de diabéticos, se ha observado un IMC significativamente mayor en las mujeres que en los varones, y lo mismo ha ocurrido con los pliegues subcutáneos y la cantidad de grasa tanto abdominal como de cuerpo completo (todas $p < 0,05$; tabla 18). Comparando con el grupo control, las mujeres con DM tipo 1 no han mostrado diferencias respecto a las sanas ni en el IMC ni en la cantidad de grasa medida por DXA. Por el contrario, los varones diabéticos sí mostraron cifras menores de grasa abdominal que los varones sanos ($p < 0,05$; tabla 19).

En cuanto al estudio del riesgo CV en los pacientes con DM tipo 1, un 58% presentó algún factor de riesgo de los estudiados y un 14% dos o más de ellos (tabla 20); siendo en todos los casos factores marcadores de dislipemia los causantes del riesgo, ya que no se detectó ningún paciente con HTA ni obesidad ($IMC \geq p95$). El factor de riesgo más prevalente fue la presencia de $c\text{-LDL} \geq 100$ mg/dl, seguido de $c\text{-HDL} \leq 40$ mg/dl y $TG \geq 150$ mg/dl. No se observaron diferencias entre sexos en los niveles de $c\text{-LDL}$, $c\text{-HDL}$, TG, TA y HbA1c (tabla 18). Comparando el riesgo CV entre el grupo de diabéticos y el grupo de sanos, se observaron diferencias en los niveles de $c\text{-LDL}$, que se mostraban significativamente mayores en las mujeres diabéticas que en las sanas (tabla 19; $p < 0.05$), pero no se encontraron otras diferencias en el resto de factores en ninguno de los dos sexos. Tampoco se halló significación estadística al estudiar la proporción de sujetos que presentaban ≥ 2 factores de riesgo CV o que cumplían criterios de síndrome metabólico en ambos grupos (tabla 20)

Al comparar el riesgo CV en los pacientes con sobrepeso frente a aquellos con normopeso, no se hallaron diferencias en los factores estudiados (TA, $c\text{-LDL}$, $c\text{-HDL}$ y TG; datos no mostrados); aunque sí se pudieron objetivar niveles progresivamente mayores de grasa en los sujetos que presentaban ninguno, uno o ≥ 2 factores de riesgo CV ($p < 0.05$, fig.10).

En cuanto al control metabólico de los pacientes con diabetes, un 56% de los sujetos presentó un mal control glucémico ($HbA1c \geq 7,5\%$), con niveles de grasa corporal

total significativamente mayores que los sujetos bien controlados (tabla 21). También se objetivó mayor prevalencia de uno o más factores de riesgo CV en los sujetos mal controlados frente a los mejor controlados ($p < 0.05$; fig 11). Dados estos resultados, se comparó de nuevo el riesgo CV del grupo control respecto al grupo de diabéticos, tomando en este caso sólo los mal controlados, y obteniendo una mayor proporción de sujetos con niveles sub-óptimos de c-HDL y presencia de algún factor de riesgo CV en el grupo de estudio (tabla 20).

Tabla 18. Composición corporal y factores de riesgo CV en pacientes púberes con DM tipo 1: diferencias entre sexos.

| | Varones (media \pm DS) | Mujeres (media \pm DS) |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| n | 26 | 24 |
| Composición corporal | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 \pm 1,85 | 20,80 \pm 3,09* |
| FMa (gr) | 752,14 \pm 285,57 | 1297,66 \pm 610,13* |
| LMa (gr) | 5663,31 \pm 1029,50 | 5145,65 \pm 1270,71 |
| %FMa (%) | 11,92 \pm 4,74 | 19,48 \pm 5,45* |
| FMt (gr) | 9015,78 \pm 2969,70 | 14916,00 \pm 5179,70* |
| LMt(gr) | 38506,85 \pm 7691,30 | 32753,32 \pm 6143,58* |
| %FMt(%) | 19,22 \pm 6,24 | 30,59 \pm 5,69* |
| Factores de riesgo CV | | |
| HbA1c (%) | 7.69 \pm 1.10 | 7.97 \pm 1.38 |
| TA sistólica (mmHg) | 112.77 \pm 11.31 | 108.33 \pm 9.81 |
| TA diastólica (mmHg) | 67.04 \pm 7.79 | 65.75 \pm 6.02 |
| c-LDL (mg/dl) | 98.13 \pm 39.85 | 101.39 \pm 23.95 |
| c-HDL (mg/dl) | 57.27 \pm 12.41 | 56.54 \pm 13.84 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 65.27 \pm 56.11 | 71.71 \pm 41.03 |

IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMT: masa magra total; %FMt: porcentaje de masa grasa total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. * $p < 0.05$

Tabla 19. Composición corporal y riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control en ambos sexos.

| | VARONES | | MUJERES | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | Grupo DM tipo 1 (mean ± DS) | Grupo control (mean ± DS) | Grupo DM tipo 1 (mean ± DS) | Grupo control (mean ± DS) |
| n | 26 | 26 | 24 | 24 |
| Composición corporal | | | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 ± 1,85 | 20,28 ± 2,91 | 20,80 ± 3,09 | 20,55 ± 2,47 |
| FMa (gr) | 752,14 ± 285,57 | 1100,77 ± 698,98 | 1297,66 ± 610,13 | 1317,90 ± 839,04 |
| LMa (gr) | 5663,31 ± 1029,50 | 5384,00 ± 1573,96 | 5145,65 ± 1270,71 | 4879,70 ± 1491,87 |
| %FMa (%) | 11,92 ± 4,74 | 16,58 ± 7,39* | 19,48 ± 5,48 | 19,77 ± 7,95 |
| FMt (gr) | 9015,78 ± 2969,70 | 11495,33 ± 5303,49 | 14916,00 ± 5179,70 | 15592,54 ± 4855,32 |
| LMT(gr) | 38506,85 ± 7691,30 | 37224,54 ± 9665,19 | 32753,32 ± 6143,58 | 32983,14 ± 6474,31 |
| %FMt(%) | 19,22 ± 6,24 | 23,51 ± 8,27 | 30,59 ± 5,69 | 31,94 ± 6,17 |
| Factores de riesgo CV | | | | |
| TA sistólica (mmHg) | 112,77 ± 11,31 | 115,29 ± 12,51 | 108,33 ± 9,81 | 107,19 ± 9,61 |
| TA diastólica (mmHg) | 67,04 ± 7,79 | 67,06 ± 6,19 | 65,65 ± 6,02 | 67,15 ± 7,33 |
| c-LDL (mg/dl) | 98,13 ± 39,85 | 91,54 ± 29,57 | 101,39 ± 23,95 | 87,79 ± 19,32* |
| c-HDL (mg/dl) | 57,27 ± 12,41 | 60,19 ± 10,16 | 56,54 ± 13,84 | 56,42 ± 8,58 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 65,27 ± 56,11 | 51,81 ± 25,50 | 71,71 ± 41,03 | 73,92 ± 40,68 |

IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMT: masa magra total; %FMt: porcentaje de masa grasa total; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. *p < 0,05

6.2.4. Discusión

Como principales resultados del estudio habría que destacar: 1) que no existen diferencias en la composición corporal de los adolescentes diabéticos frente a los controles sanos; 2) mayor cantidad de grasa corporal se asocia a la presencia de más factores de riesgo CV en los adolescentes diabéticos; 3) los pacientes con mal control glucémico presentan mayor número de factores de riesgo CV respecto a los sujetos sanos.

Con respecto a la composición corporal, está descrita en la literatura una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantojuvenil con DM tipo 1 que en la población sana de la misma edad,^{107,112,173,175} siendo la diferencia más acusada durante la etapa de la pubertad.^{111,112,114,115} Esta mayor ganancia ponderal observada en los adolescentes diabéticos frente a los sanos se ha relacionado en algunos estudios con un mayor depósito de grasa corporal.¹¹⁶ Nuestro trabajo, sin embargo, no ha

encontrado diferencias significativas ni en el IMC ni en la composición corporal de los pacientes púberes respecto al grupo de controles sanos. Sí se ha objetivado el dimorfismo sexual descrito en diferentes estudios en los adolescentes con DM tipo 1,^{114,116,117,121} consistente en cifras mayores de IMC y grasa corporal en las mujeres frente a los varones; pero, según los resultados de nuestro trabajo, esta diferencia no se acompaña de una mayor adiposidad en las mujeres diabéticas frente a las sanas.

Al valorar el papel del sobrepeso y la obesidad en el riesgo CV de los adolescentes diabéticos, lo primero cabe destacar la ausencia de obesidad y la baja prevalencia de sobrepeso (6%) en el grupo de estudio, frente a las prevalencias encontradas en otros trabajos: 5.4-18% de obesidad y 15-24% de sobrepeso.^{107,108,175,176} No se ha podido realizar un estudio comparativo entre sujetos obesos y no obesos. Sin embargo, sí se han podido estudiar los niveles de IMC y de grasa corporal en función de la presencia de riesgo CV, objetivándose niveles progresivamente mayores de grasa en los grupos que presentaban 1 o más factores de riesgo CV frente al grupo sin riesgo. Esto se traduce en una asociación directa entre grasa corporal y riesgo CV, riesgo definido únicamente por marcadores de dislipemia (c-LDL, c-HDL, TG) dada la ausencia de sujetos con HTA en el grupo de estudio. Estudios previos ya habían descrito esta asociación entre exceso de grasa y obesidad con perfiles lipídicos más aterogénicos.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Otro factor que ha demostrado asociación con perfiles lipídicos de riesgo en población con DM tipo 1 es el mal control metabólico de la enfermedad, definido por niveles de HbA1c $\geq 7,5\%$.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Esta asociación ha sido encontrada también en el estudio actual, al obtenerse una frecuencia significativamente mayor de presentar algún grado de dislipemia (≥ 1 factor de riesgo CV) entre los pacientes mal controlados que entre los que llevaban un control glucémico óptimo. Parece, por tanto, que el mal control glucémico y la presencia de hiperglucemia influyen en el riesgo CV de los adolescentes con DM tipo 1, como ya se había reportado en otras ocasiones.^{38,58} El estudio también ha encontrado mayor cantidad de grasa corporal total en los pacientes con control metabólico deficiente frente a los de control metabólico óptimo, pudiéndose establecer una relación directa entre el control glucémico, la cantidad de grasa y la presencia de dislipemia como marcador de riesgo CV.

A pesar de confirmarse con nuestro estudio la influencia de los factores anteriores sobre el desarrollo de ECV en la población con DM tipo 1, cada vez está adquiriendo más importancia la teoría de que debe existir un riesgo intrínseco a la propia enfermedad. Por ejemplo, el papel de la resistencia a la insulina (RI) que tanta importancia tiene en la patogenia de la ECV en los sujetos con diabetes tipo 2 está emergiendo como un factor importante en los jóvenes con DM1.^{61,181} Se ha encontrado un grado de RI mayor en adolescentes diabéticos que en controles sanos, ambos con normopeso, y similar en diabéticos con normopeso y en controles obesos.¹⁸² Esta RI se asocia con un perfil

lipídico más aterogénico^{183,184} y podría explicar parte del riesgo CV no atribuido a la hiperglucemia.^{61,182,185} Aunque esta RI va intrínseca a la propia enfermedad y no se puede evitar su desarrollo según los conocimientos actuales, factores como la obesidad, la grasa de distribución central y la hiperglucemia secundaria a un mal control de la diabetes pueden incrementarla o acelerar su aparición. Por tanto, actuando sobre estos factores extrínsecos y modificables estamos actuando directa o indirectamente en la prevención del desarrollo de la ECV.

Comparando el riesgo CV de los adolescentes con DM tipo 1 frente a los controles sanos, nuestro estudio no ha encontrado globalmente diferencias significativas en los factores estudiados, al contrario de lo que describen algunos trabajos.^{61,184,186} Pero sí se han encontrado diferencias al seleccionar sólo los pacientes con un control metabólico subóptimo; de forma que los adolescentes diabéticos con niveles altos de HbA1c ($\geq 7,5\%$) presentaron con más frecuencia un perfil lipídico de riesgo que los adolescentes sanos, sin encontrarse esta diferencia ligada a ninguno de los dos sexos. Los resultados coinciden con los de estudios previos, que refieren perfiles lipídicos peores en jóvenes diabéticos con niveles subóptimos de HbA1c que en sujetos controles, mientras que aquellos con control glucémico óptimo manifestaban similar o incluso menor aterogenicidad que los jóvenes no diabéticos.^{187,188}

Al realizar el estudio comparativo por sexos, se encontraron niveles mayores de c-LDL en las adolescentes diabéticas que en las sanas, sin observarse diferencias en el resto de factores de riesgo estudiados. Buscando la frecuencia con la que se presentó el c-LDL como factor de riesgo en ambos grupos, ésta fue mayor entre las diabéticas, aunque no de una forma estadísticamente significativa, no pudiéndose confirmar con estos datos un riesgo claramente aumentado en las adolescentes diabéticas frente a las sanas tal y como se ha descrito en estudios previos.^{61,186,189} Al parecer, un perfil más androgénico y factores relacionados con una mayor resistencia a la insulina en las mujeres con DM1 podría explicar parcialmente esta pérdida de protección.^{186,189} Por otra parte, este incremento del riesgo que presentan las mujeres diabéticas respecto de las sanas parece igualar el riesgo entre varones y mujeres con diabetes, según describen algunos estudios.^{189,190} Otros trabajos han documentado un riesgo incluso mayor en las mujeres diabéticas frente a los varones.^{186,191} En nuestro estudio, no se han objetivado diferencias entre sexos ni en el control glucémico ni el resto de factores de riesgo estudiados. Así, con los resultados obtenidos, es posible concluir que, a pesar del mayor IMC y la mayor cantidad de grasa descrita en las mujeres del grupo de adolescentes con DM tipo 1 frente a los varones, éstas no presentan un riesgo CV aumentado con respecto a ellos ni tampoco han mostrado un riesgo significativamente superior a las mujeres del grupo control.

Haciendo una valoración de los resultados obtenidos, cabría resaltar la óptima composición corporal de los pacientes incluidos en el estudio. La escasa prevalencia de sobrepeso y obesidad podría explicar en parte la ausencia de un riesgo CV aumentado con respecto al grupo control como se describe en la literatura. No se puede decir lo mismo del grado de control metabólico, con un 57% de pacientes presentando niveles de HbA1c $\geq 7,5\%$; factor que sí ha demostrado incrementar el riesgo del grupo de diabéticos respecto a la población sana, y sobre el que sería aconsejable intervenir para reducir el riesgo CV de nuestros pacientes. Por otra parte, puede considerarse una limitación en la interpretación de resultados el tamaño de la muestra utilizado. Aunque se trata de una muestra bastante representativa de la población diana propuesta para el estudio y consideramos que representa de forma fidedigna la prevalencia de la diabetes tipo 1 entre los adolescentes de nuestro medio, quizás resulta estadísticamente insuficiente a la hora de realizar subgrupos y extraer conclusiones con fuerza significativa. Por otra parte, cabe destacar la importancia de un estudio como este dada la escasez de literatura encontrada al respecto en nuestra población diana. El diseño transversal utilizado ha permitido resolver algunas cuestiones planteadas, permitiendo conocer el riesgo CV presente en edades tempranas de la enfermedad así como identificar los factores modificables sobre los que se puede incidir a la hora de establecer unas pautas de prevención los más precoces posibles. Sin embargo, no es posible predecir cuál será la evolución posterior del riesgo CV en la edad adulta, por lo que recalcamos la importancia de continuar con estudios longitudinales que muestren tanto la evolución del riesgo como la aparición de eventos CV en el futuro.

6.2.5. Conclusiones

Este estudio ha evidenciado un perfil lipídico aterogénico (c-LDL ≥ 100 mg/dl, c-HDL ≤ 40 mg/dl y/o TG ≥ 150 mg/dl) más frecuente en los adolescentes diabéticos que presentaban control glucémico subóptimo (HbA1c $\geq 7,5\%$) que en los adolescentes sanos. Obviando, sin embargo, el control metabólico de los pacientes diabéticos, globalmente no han presentado mayor riesgo CV que el grupo control. Tampoco se han objetivado diferencias significativas en ambos sexos, observándose un riesgo CV similar en varones y mujeres con DM tipo 1. Tanto el mal control glucémico como el exceso de grasa han demostrado asociación con un perfil lipídico de riesgo; por ello, sería deseable seguir trabajando en estrategias que eviten la aparición de estos dos factores modificables, realizando intervenciones desde el inicio de la enfermedad, con el fin de prevenir la ECV en etapas posteriores. Se necesitarían estudios longitudinales más amplios para conocer la implicación de estos factores de riesgo en la edad adulta y en el desarrollo de ECV.

Tabla 20. Frecuencia y porcentaje de adolescentes que presentan los siguientes factores de riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control y entre el grupo con DM tipo 1 con mal control glucémico y el grupo control.

| | Grupo con DM tipo 1 | Grupo con DM tipo 1 y mal control glucémico | Grupo control |
|--|---------------------|---|---------------|
| n (varones / mujeres) | 50 (26/24) | 28 (12/16) | 50 (26/24) |
| Sobrepeso (IMC \geq p85) | | | |
| Total | 3 (6%) | 2 (7%) | 7 (14%) |
| Varones | - | - | 4 (15%) |
| Mujeres | 3 (13%) | 2 (13%) | 3 (13%) |
| HTA (TA \geq p90) | | | |
| Total | - | - | 2 (4%) |
| Varones | - | - | 2 |
| Mujeres | - | - | - |
| c-LDL \geq 100 mg/dl | | | |
| Total | 22 (44%) | 15 (54%) | 15 (30%) |
| Varones | 9 (35%) | 6 (50%) | 7 (27%) |
| Mujeres | 13 (54%) | 9 (56%) | 8 (33%) |
| c-HDL < 40 mg/dl | | | |
| Total | 12 (24%) | 9 (32%) ** | 6 (12%) |
| Varones | - | 2 (17%) | - |
| Mujeres | 10 (42%) | 7 (44%) | 6 (25%) |
| TG \geq 150 mg/dl | | | |
| Total | 2 (4%) | 2 (7%) | 2 (4%) |
| Varones | 1 (4%) | 1 (8%) | - |
| Mujeres | 1 (4%) | 1 (6%) | 2 (8%) |
| \geq 1 factor de riesgo CV | | | |
| Total | 29 (58%) | 21 (75%) ** | 23 (46%) |
| Varones | 11 (42%) | 8 (67%) | 9 (35%) |
| Mujeres | 18 (75%) | 13 (81%) | 14 (58%) |
| \geq 2 factores de riesgo CV | | | |
| Total | 7 (14%) | 5 (18%) ** | 2 (4%) |
| Varones | 1 (4%) | 1 (8%) | - |
| Mujeres | 6 (25%) | 4 (25%) | 2 (8%) |
| Síndrome metabólico | | | |
| Total | 3 (6%) | 3 (11%) | 1 (2%) |
| Varones | - | - | - |
| Mujeres | 3 (13%) | 3 (19%) | 1 (4%) |

HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad.

*p(1): Significación estadística entre pacientes con DM tipo 1 vs grupo control. ($p < 0,05$)

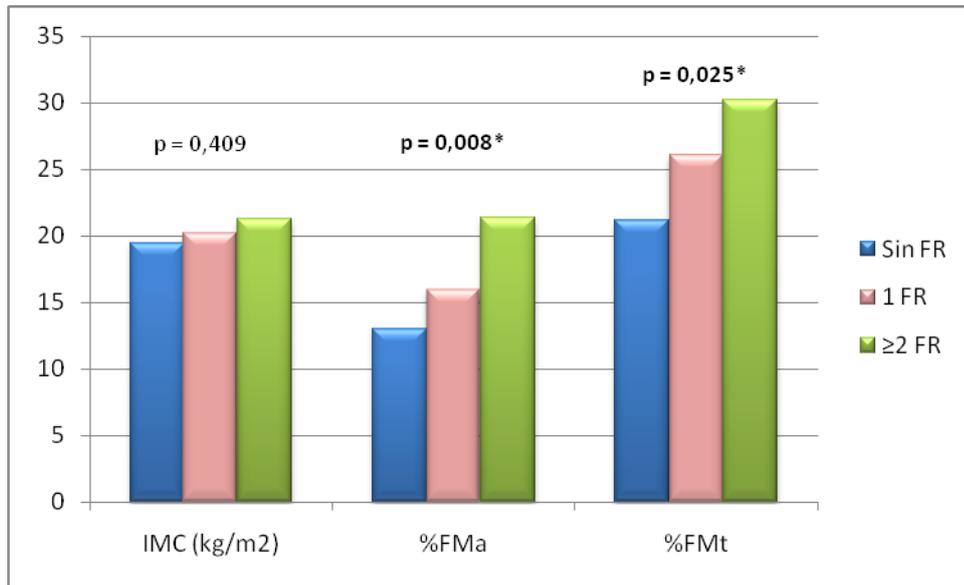
**p(2): Significación estadística entre pacientes con DM tipo 1 y mal control glucémico ($HbA1c \geq 7,5\%$) vs grupo control. ($p < 0,05$)

Tabla 21. Composición corporal y riesgo CV en adolescentes con DM tipo 1 según el control metabólico (HbA1c).

| | HbA1c < 7.5% (media ± DS) | HbA1c ≥ 7.5% (media ± DS) |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| n | 22 | 28 |
| Composición corporal | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,27 ± 2,07 | 20,56 ± 2,88 |
| FMa (gr) | 819,46 ± 332,03 | 1175,65 ± 627,69 |
| LMa (gr) | 5193,79 ± 998,25 | 5602,16 ± 1283,36 |
| %FMa (%) | 13,79 ± 5,71 | 17,00 ± 6,53 |
| FMt (gr) | 9927,04 ± 3499,16 | 13442,51 ± 5700,51* |
| LMt(gr) | 34915,72 ± 8241,19 | 36460,30 ± 6914,97 |
| %FMt(%) | 22,48 ± 7,75 | 26,49 ± 8,35 |
| Factores de riesgo CV | | |
| TA sistólica (mmHg) | 110,73 ± 12,74 | 110,57 ± 9,13 |
| TA diastólica (mmHg) | 65,59 ± 8,08 | 67,07 ± 6,00 |
| c-LDL (mg/dl) | 94,64 ± 18,72 | 103,67 ± 40,67 |
| c-HDL (mg/dl) | 57,32 ± 11,47 | 56,61 ± 14,27 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 60,36 ± 22,60 | 74,64 ± 62,27 |

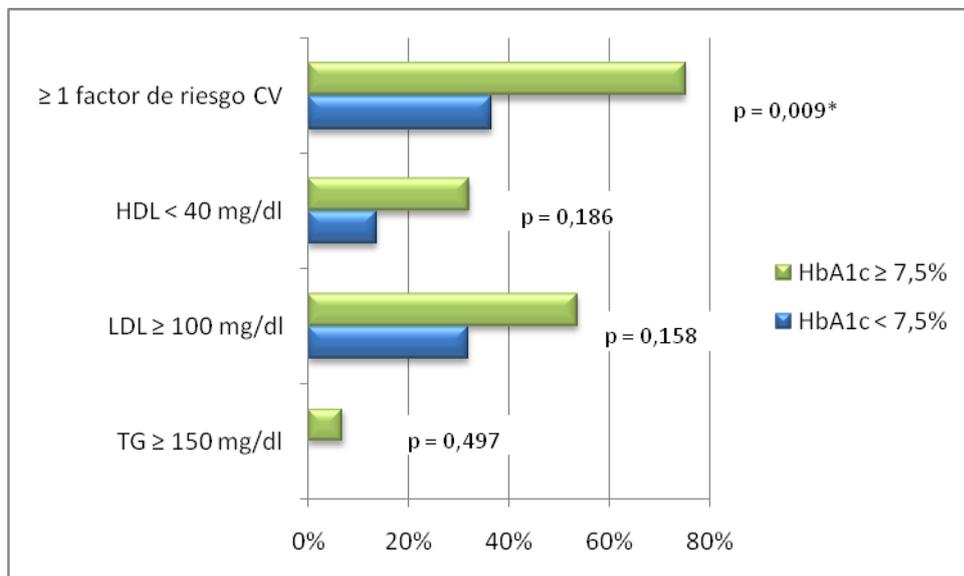
IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMt: masa magra total; %FMt: porcentaje de masa grasa total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. *p < 0,05

Fig 10. IMC y porcentaje de grasa corporal de los pacientes con DM tipo 1: estudio comparativo por grupos de riesgo cardiovascular.



FR: factores de riesgo; IMC: índice de masa corporal; %FMa: porcentaje de grasa de la región abdominal; %FMt: porcentaje de grasa del cuerpo completo. *p < 0,05

Fig 11. Adolescentes con DM tipo 1 que presentaron factores de riesgo cardiovascular: diferencias en función del grado de control metabólico (HbA1c).



HbA1c: hemoglobina glicosilada; CV: cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Los porcentajes se refieren a la proporción de pacientes que presentaron el factor de riesgo con respecto al total de pacientes incluidos en el grupo de estudio (HbA1c)

No se ha incluido la hipertensión arterial como factor de riesgo, dado que ninguno de los sujetos presentó esta característica.

*p<0,05

6.3. CAPÍTULO 3:

Composición corporal y riesgo cardiovascular en adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con una pauta intensiva de insulina: estudio comparativo entre insulina detemir e insulina glargina.

6.3.1. Introducción

Estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) han demostrado que la terapia intensiva con insulina puede mejorar el control glucémico y, de esta forma, reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes con DM tipo 1.³⁸ El tratamiento intensivo de la diabetes consiste en la administración de múltiples dosis diarias de insulina, mediante el empleo de preparados de acción rápida y otros de acción intermedia o prolongada, con el objetivo de simular el patrón de secreción endógena de insulina caracterizado por una secreción basal y picos relacionados con la ingesta. Sin embargo, se ha descrito en estos pacientes con terapia intensiva una ganancia de peso y un mayor riesgo de hipoglucemia, efectos adversos que se han convertido en una barrera para garantizar la adherencia al tratamiento.^{72,192,193}

Afortunadamente, no todos los tipos de insulina tienen la misma capacidad de producir estos efectos secundarios. En la última década, avances tecnológicos con ADN recombinante han permitido diseñar nuevas moléculas de insulina con perfiles de acción más fisiológicos y predecibles que vencen algunas limitaciones de la insulina regular y la insulina NPH.⁴⁰ Combinaciones de análogos de insulina rápida (como las insulinas aspart y lispro) con análogos de insulina de acción prolongada (como las insulinas glargina y detemir) han mostrado resultar tan efectivas como la insulina humana convencional en el control glucémico de la enfermedad. Y, además, se han asociado con otros efectos beneficiosos como la disminución de la glucemia post-prandial, un menor riesgo de hipoglucemias y una menor ganancia ponderal.^{40,194-196} Estos análogos de acción prolongada han mostrado un efecto más predecible, con menor variabilidad en el proceso de absorción comparados con la insulina NPH, siendo la insulina detemir la que presenta una menor variabilidad inter-observador.^{40,41}

Tanto la insulina detemir como la insulina glargina han sido relacionadas una menor ganancia ponderal frente a NPH,^{40,194-198} aunque en la mayoría de los estudios el beneficio se ha reportado con detemir. Por otra parte, son pocos los estudios publicados que comparen la ganancia de peso entre detemir y glargina en población adulta con DM

tipo 1, y sus resultados difieren de unos a otros, describiendo una menor ganancia de peso con detemir en alguno de ellos⁴⁴ y una ausencia de diferencias significativas en otros.^{199,200} En cuanto a población infantil y adolescente, los resultados son similares que en adultos y bastante inconsistentes.^{41,42,201,202}

La ganancia de peso puede influir negativamente sobre la sensibilidad de la insulina, el perfil lipídico y la presión arterial, incrementando el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.^{72,194} Por tanto, los esfuerzos por reducir el riesgo CV en los pacientes con DM tipo 1 deben incluir un control exhaustivo del peso. Por otra parte, si la insulina detemir demostrara reducir el peso de los adolescentes diabéticos, deberían esperarse también diferencias en el riesgo CV asociado a detemir y a glargina. Sin embargo, no se conocen estudios que comparen factores de riesgo CV como el perfil lipídico, la circunferencia de cintura o la tensión arterial según la insulina utilizada en adolescentes con DM tipo 1.

Con el mejor control de la enfermedad y la terapia intensiva, las complicaciones microvasculares han disminuido y la esperanza de vida ha aumentado en los pacientes con DM tipo 1; pero no ha ocurrido lo mismo con la ECV. Por lo tanto, está surgiendo la necesidad de cambiar el enfoque de las complicaciones microvasculares a la ECV, lo cual es el motivo del estudio.

EL objetivo de este trabajo consiste en comparar el riesgo CV y la composición corporal entre dos grupos de adolescentes púberes con DM tipo 1 que reciben terapia intensiva de insulina con uno de los dos análogos de acción prolongada: detemir frente a glargina.

6.3.2. Material y métodos

Participantes

Un total de 50 niños y adolescentes con DM tipo 1 (26 varones y 24 mujeres) fueron reclutados de dos hospitales de Zaragoza, España, para este estudio retrospectivo. Se establecieron como criterios de inclusión: (1) edad inferior a 18 años; (2) haber iniciado ya el desarrollo puberal (estadios 2 a 5 de la clasificación Tanner, ambos incluidos); (3) ausencia de otras enfermedades crónicas; (4) más de un año de evolución desde el debut de la diabetes; (5) insulino terapia intensiva con pauta de múltiples dosis como único tratamiento, mediante combinación de análogos rápidos y análogos de acción prolongada; (6) ausencia de modificaciones en la pauta de insulinización en los 3 meses anteriores al estudio. Todos los participantes, junto con sus padres o tutores, recibieron información sobre los objetivos y los procedimientos del estudio, así como los posibles riesgos y

beneficios derivados del mismo. Se obtuvo consentimiento informado de todos los padres/tutores legales y de los propios participantes mayores de 12 años. El estudio recibió evaluación favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).¹³⁹

Tratamiento con insulina

Los participantes fueron clasificados en dos grupos de tratamiento, según el análogo de insulina de acción prolongada empleado: dos dosis de insulina detemir (Levemir®; Novo Nordisk A/S, Sorgenfri, Denmark), por la mañana y antes de dormir, o una dosis única de insulina glargina (Lantus®; Sanofi-Aventis, Paris, France) antes de acostarse. Los dos grupos completaban su tratamiento con bolos de insulina de acción rápida antes de las comidas principales: aspart (Novorapid®; Novo Nordisk), lispro (Humalog®; Lilly, USA) o glulisina (Apidra®; Sanofi, Paris, France).

Antropometría

Todos los participantes fueron medidos descalzos con un tallímetro inextensible rígido de pared con una precisión de 0,1 cm (SECA 225, Hamburg, Germany) y pesados en ropa interior con una báscula de precisión 0,1 kg (SECA 861, Hamburg, Germany). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula peso (kg) dividido entre talla al cuadrado (m²). El grosor de los pliegues subcutáneos (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco) fue medido por triplicado en el lado izquierdo del cuerpo con un plicómetro de precisión 0,2 mm (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Kinantropometría Avanzada (ISAK)^{148,163}. Las circunferencias de cintura y cadera fueron medidas también por triplicado con una cinta métrica con precisión 0,1 cm (Holtain, UK). El valor final fue la media de las tres medidas obtenidas. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo explorador.

Determinación de la grasa corporal mediante DXA

Se incluyeron variables de masa grasa y masa magra estimadas mediante DXA (QDR-Explorer, Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA) en todos los participantes: masa grasa total (FMt), masa magra total (LMt), porcentaje de grasa total (%FMt), masa grasa abdominal (FMa), masa magra abdominal (LMA) y porcentaje de grasa abdominal (%FMa). Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo técnico, que había sido previamente entrenado en la técnica, la colocación de los participantes y el análisis de los resultados, de acuerdo con las guías del fabricante.

Tensión arterial

Para la medición de la tensión arterial (TA) se utilizó el método auscultatorio, con esfigmomanómetro de mercurio (Riester minimus II, Germany), de acuerdo con el

método aprobado por el “*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*”. Se tomaron de referencia las tablas de la *Task Force for Blood Pressure in Children*.¹⁴³

Valoración bioquímica

Las determinaciones analíticas se realizaron en una muestra de sangre venosa extraída mediante punción cubital, con el paciente en ayunas y en fecha próxima al día de la valoración antropométrica y de composición corporal (en la misma semana a ser posible). Se incluyeron las siguientes variables: glucemia (mg/dl); HbA1c (en % según la equivalencia para el método empleado en el DCCT); colesterol total (CT, mg/dl); colesterol LDL (c-LDL, mg/dl); colesterol HDL (c-HDL, mg/dl) y triglicéridos (TG, mg/dl). La HbA1c se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (ADAMS-A1c HA-8180v, Menarini Diagnostics, Florencia, Italia). Los TG y el c-HDL se determinaron enzimáticamente mediante tecnología Beckman Coulter (modelo AU 5400, EEUU). El c-LDL se calculó según la fórmula de Friedewald para sujetos con TG < 400 mg/dl.

Valoración del riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo incluidos en el estudio fueron los propuestos por la ISPAD en las guías de 2014 (tabla 16):⁵⁸ (a) control glucémico calculado mediante HbA1c; (b) TA; (c) perfil lipídico que incluía LDLc, HDLc and TG; (d) IMC. Los puntos de corte para definir riesgo CV fueron los siguientes: (a) HbA1c $\geq 7,5\%$; (b) TA \geq percentil 90 para el sexo, la edad y la talla; (c) c-LDL ≥ 100 mg/dl, c-HDL ≤ 40 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl; (d) IMC \geq percentil 95 para el sexo y la edad, tomando de referencia las tablas percentiladas de la IOTF.¹⁴⁷

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA) para estudiar las diferencias en las variables cuantitativas entre los grupos de tratamiento fijados por la variable dicotómica insulina detemir o insulina glargina. La altura se introdujo como covariable. Las frecuencias de los factores de riesgo CV se compararon mediante el test de Fisher. Todo el estudio estadístico se llevó a cabo en ambos sexos. El grado de significación estadística se definió para $p \leq 0,05$.

6.3.3. Resultados

Se incluyó en el estudio una muestra de 50 adolescentes con DM tipo 1. Las características principales se presentan en la tabla 22. Los análogos de insulina de acción

prolongada utilizados fueron: detemir, en 32 participantes (17 varones y 15 mujeres) y glargina, en 18 participantes (9 varones y 9 mujeres). La edad media de los participantes fue 14,18 años en el grupo tratado con detemir y 14,91 años en el grupo tratado con glargina ($p > 0,05$). Todos completaron el tratamiento con insulina de acción rápida antes de las comidas. Los tratados con detemir usaron bolos de aspart o lispro, mientras la mayoría de los tratados con glargina usaron aspart. No se encontraron diferencias significativas en la dosis de insulina, el tiempo de evolución de la diabetes y la edad en el debut entre ambos grupos de tratamiento.

No se hallaron diferencias significativas en el IMC ni la medición de los pliegues y las circunferencias entre los tratados con detemir y con glargina, ni en varones ni en mujeres. Tampoco se encontraron diferencias en las variables de composición corporal (FMt, LMt, %FMt, FMa, LMa, %FMa) en ninguno de los dos sexos. (tablas 23 y 24)

En relación al control glucémico, se encontraron niveles más altos de glucosa plasmática y HbA1c en el grupo de varones (144,39 vs 192,02; 7,45 vs 8,23) y niveles más altos de HbA1c en el grupo de mujeres (7,72 vs 8,12) tratados con glargina respecto a los tratados con detemir, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tablas 25 y 26). No se observaron diferencias en el resto de factores de riesgo CV estudiados, pese a una tendencia en los tratados con glargina a presentar cifras más altas de colesterol total y triglicéridos que en los tratados con detemir (tablas 25 y 26).

La tabla 27 muestra la distribución de frecuencias de cada factor de riesgo CV en los participantes del estudio. El factor de riesgo más prevalente fue el pobre control glucémico (observado en 28 pacientes). Los demás factores de riesgo por orden de frecuencia fueron: c-LDL elevado (22 participantes), niveles subóptimos de c-HDL (12 participantes) y niveles altos de TG (2 participantes). Ningún paciente presentó obesidad ni hipertensión. Siete participantes presentaron ≥ 2 factores de riesgo CV a la vez, que ascendían a 23 al incluir el pobre control glucémico. Por otra parte, una mayor proporción de varones con niveles óptimos de HbA1c fue observada en el grupo tratado con detemir que en el tratado con glargina (12 vs 2; $p < 0,05$); diferencias no encontradas entre las mujeres. No se observaron diferencias significativas al estudiar el resto de factores de riesgo CV en ninguno de los dos sexos.

Tabla 22. Características de los pacientes

| | Varones | | Mujeres | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Detemir | Glargina | Detemir | Glargina |
| n | 17 | 9 | 15 | 9 |
| Edad (años) | 14,41 ± 1,73 | 14,78 ± 1,84 | 13,99 ± 2,28 | 15,03 ± 2,44 |
| Estadio puberal de Tanner | T2(3), T3(6), T4(4), T5(2) | T2(3), T3(0), T4(3), T5(3) | T2(1), T3(7), T4(6), T5(4) | T2(0), T3(2), T4(2), T5(5) |
| Tiempo de evolución de la diabetes (años) | 5,35 ± 3,53 | 6,15 ± 3,72 | 4,27 ± 3,22 | 6,32 ± 3,87 |
| Edad al debut (años) | 9,07 ± 3,84 | 8,63 ± 3,54 | 9,76 ± 3,15 | 8,71 ± 3,65 |
| Insulin dose (U/kg) | 1,18 ± 0,34 | 1,00 ± 0,37 | 1,10 ± 0,41 | 0,92 ± 0,23 |
| Rapid-acting insulin analogue** | N(8), H(9), A(0) | N(7), H(1), A(1) | N(6), H(9), A(0) | N(6), H(2), A(1) |

*p < 0,05; **Rapid-acting insulin analogue: N (Novorapid), H (Humalog), A (Apidra).

Tabla 23. Composición corporal en varones adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina.

| | Detemir (media ± DS) | Glargina (media ± DS) | 95% IC |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| Antropometría | | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,31 ± 0,49 | 19,00 ± 0,63 | (-1,341; 1,963) |
| Pliegue bicipital (mm) | 5,61 ± 0,71 | 6,43 ± 0,91 | (-3,21; 5,58) |
| Pliegue tricopital (mm) | 10,14 ± 0,97 | 11,28 ± 1,25 | (-4,44; 2,16) |
| Pliegue subescapular (mm) | 8,62 ± 0,78 | 9,60 ± 1,01 | (-3,63; 1,68) |
| Pliegue suprailiaco (mm) | 10,04 ± 1,50 | 11,01 ± 1,94 | (-6,08; 4,13) |
| Circunferencia de brazo (cm) | 24,61 ± 0,59 | 24,38 ± 0,76 | (-1,77; 2,22) |
| Circunferencia de cintura (cm) | 70,27 ± 1,28 | 70,88 ± 1,66 | (-4,97; 3,77) |
| Circunferencia de cadera (cm) | 85,79 ± 1,22 | 84,93 ± 1,57 | (-3,29; 5,01) |
| DXA (masa grasa y masa magra) | | | |
| Grasa abdominal (gr) | 735,93 ± 75,55 | 704,22 ± 100,45 | (-233,61; 297,01) |
| Masa magra abdominal (gr) | 5763,80 ± 235,03 | 5712,24 ± 312,50 | (-773,83; 876,96) |
| Porcentaje de grasa abdominal (%) | 11,42 ± 1,08 | 11,18 ± 1,44 | (-3,57; 4,03) |
| Grasa total (gr) | 8548,96 ± 737,00 | 8962,93 ± 979,91 | (-3002,18; 2174,25) |
| Masa magra total (gr) | 39461,09 ± 1229,14 | 38799,48 ± 1634,24 | (-3654,89; 4978,11) |
| Porcentaje de grasa total (%) | 17,91 ± 1,33 | 19,24 ± 1,77 | (-6,00; 3,34) |

IMC: índice de masa corporal, DXA: absorciometría dual de rayos x.

Tabla 24. Composición corporal en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina.

| | Detemir (media ± DS) | Glargina (media ± DS) | 95% CI |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| Antropometría | | | |
| IMC (kg/m ²) | 20,18 ± 0,73 | 20,95 ± 1,03 | (-3.39, 1.84) |
| Pliegue bicipital (mm) | 9,78 ± 0,90 | 10,14 ± 1,28 | (-3.60, 2.88) |
| Pliegue tricpital (mm) | 17,23 ± 1,73 | 17,27 ± 2,46 | (-6.29, 6.20) |
| Pliegue subescapular (mm) | 13,17 ± 1,48 | 13,31 ± 2,10 | (-5.46, 5.18) |
| Pliegue suprailiaco (mm) | 15,67 ± 1,58 | 16,05 ± 2,24 | (-6.06, 5.31) |
| Circunferencia de brazo (cm) | 25,40 ± 1,10 | 24,09 ± 1,57 | (-2.67, 5.29) |
| Circunferencia de cintura (cm) | 72,74 ± 1,75 | 72,20 ± 2,49 | (-5.77, 6.86) |
| Circunferencia de cadera (cm) | 90,58 ± 1,87 | 89,43 ± 2,65 | (-5.57, 7.88) |
| DXA (masa grasa y masa magra) | | | |
| Grasa abdominal (gr) | 1282,95 ± 142,68 | 1193,47 ± 222,74 | (-461.55, 640.52) |
| Masa magra abdominal (gr) | 5016,22 ± 258,65 | 5182,81 ± 403,78 | (-1165.50, 832.32) |
| Porcentaje de grasa abdominal (%) | 19,79 ± 1,33 | 17,73 ± 2,07 | (-3.06, 7.17) |
| Grasa total (gr) | 14488,52 ± 1170,38 | 14367,27 ± 1827,04 | (-4398.71, 4641.20) |
| Masa magra total (gr) | 32156,93 ± 845,92 | 32150,02 ± 1320,55 | (-3260.01, 3273.83) |
| Porcentaje de grasa total (%) | 30,43 ± 1,41 | 29,86 ± 2,20 | (-4.88, 6.01) |

IMC: índice de masa corporal, DXA: absorciometría dual de rayos x.

Tabla 25. Factores de riesgo cardiovascular en varones adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina.

| | Detemir (media ± DS) | Glargina (media ± DS) | 95% CI |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| Colesterol total (mg/dl) | 155,73 ± 14,13 | 187,00 ± 18,26 | (-79, . , 16.85) |
| c-LDL (mg/dl) | 93,75 ± 10,84 | 109,47 ± 14,02 | (-52.67, 21.22) |
| c-HDL (mg/dl) | 54,36 ± 2,61 | 58,41 ± 3,37 | (-12.93, 4.83) |
| Triglicéridos (mg/dl) | 49,07 ± 14,86 | 95,56 ± 18,69 | (-95.75, 2.76) |
| Tensión arterial sistólica (mmHg) | 113,10 ± 2,62 | 115,39 ± 3,38 | (-11.21, 6.63) |
| Tensión arterial diastólica (mmHg) | 66,83 ± 2,04 | 68,40 ± 2,64 | (-8.52, 5.38) |
| Glucemia en ayunas (mg/dl) | 144,39 ± 17,72 | 192,02 ± 22,91 | (-108.01, 12.75) |
| HbA1c (%) | 7,45 ± 0,28 | 8,23 ± 0,37 | (-1.75, 0.19) |

c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla 26. Factores de riesgo cardiovascular en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina.

| | Detemir (media ± DS) | Glargina (media ± DS) | 95% CI |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| Colesterol total (mg/dl) | 171,56 ± 7,31 | 178,10 ± 10,38 | (-32.89, 19.81) |
| c-LDL (mg/dl) | 102,23 ± 5,75 | 91,36 ± 8,16 | (-9.83, 31.58) |
| c-HDL (mg/dl) | 56,05 ± 3,07 | 62,79 ± 4,36 | (-17.80, 4.33) |
| Triglicéridos (mg/dl) | 64,38 ± 9,52 | 78,90 ± 13,51 | (-48.81, 19.78) |
| Tensión arterial sistólica (mmHg) | 108,17 ± 2,12 | 104,78 ± 3,01 | (-4.26, 11.04) |
| Tensión arterial diastólica (mmHg) | 64,91 ± 1,38 | 63,85 ± 1,96 | (-3.91, 6.03) |
| Glucemia en ayunas (mg/dl) | 195,08 ± 16,69 | 139,18 ± 23,70 | (-14.23, 116.03) |
| HbA1c (%) | 7,72 ± 0,32 | 8,12 ± 0,45 | (-1.55, 0.75) |

c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

6.3.4. Discusión

El estudio no ha encontrado diferencias significativas en los factores de riesgo CV (control glucémico, IMC, perfil lipídico y tensión arterial) del grupo tratado con detemir frente al tratado con glargina en ninguno de los dos sexos. Tampoco se encontraron diferencias en las variables de composición corporal.

En los últimos 10 años, organismos y asociaciones como la ADA, la AHA o la ISPAD, entre otras, han publicado guías para la identificación y el manejo de los factores de riesgo CV en los jóvenes con DM tipo 1.⁶⁶ En general, todas ellas coinciden en definir como principales factores sobre los que actuar para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular: el control glucémico, la hipertensión y la dislipemia.²⁰³ También el exceso de peso durante la infancia y la adolescencia parece incrementar el riesgo.^{58,203} Aunque la introducción del tratamiento intensivo con insulina en la población con DM tipo 1 ha mostrado eficacia en el control glucémico y, como resultado, en la disminución de complicaciones microvasculares y macrovasculares futuras, se ha descrito también un aumento de peso indeseable que puede empeorar el riesgo CV. Los nuevos análogos de insulina de acción prolongada, que sustituyen a la insulina regular NPH, parecen haber mitigado esta ganancia de peso^{40-42,194-198} sin disminuir el efecto beneficioso de la terapia intensiva sobre el control glucémico. Se han descrito diferencias entre los análogos de acción prolongada utilizados, que refieren mejores resultados con detemir que con glargina en la mayoría de los trabajos^{44,196,202}, y esa es la razón de nuestro estudio.

Varias hipótesis podrían apoyar este efecto protector de detemir frente a glargina con respecto al peso corporal. En primer lugar su distinto mecanismo de acción: la insulina glargina precipita *in situ* después de ser inyectada mientras que detemir es una insulina acilada unida a la albúmina.⁴⁰ Comparada con otras insulinas, detemir parece tener mayor efecto sobre la producción endógena de glucosa en el hígado en relación con la absorción periférica de glucosa.⁵⁸ Esto implicaría un pequeño efecto inhibitorio sobre la lipólisis a nivel periférico, con una actividad antilipolítica menor a la de la insulina glargina y, por tanto, un menor depósito de ácidos grasos libres en los tejidos periféricos.²⁰³ Otra hipótesis se basa en el efecto anorexigénico de la insulina detemir frente a la insulina humana, al actuar sobre los mecanismos cerebrales que controlan la ingesta calórica.²⁰⁴ Debido a su estructura molecular, que la convierte en más lipofílica, se ha propuesto que la insulina detemir actúa en el cerebro con más facilidad que otras insulinas, activando de forma más intensa al centro regulador del apetito.²⁰⁵ Estudios recientes con electroencefalografía²⁰⁶ y resonancia magnética funcional (RMf)⁴⁴ también apoyan esta teoría, describiendo una activación cerebral menor en la región de la ínsula en respuesta a estímulos visuales de alimentos después de administrar detemir frente a NPH. Finalmente, se ha propuesto también un efecto indirecto sobre la saciedad, secundario al efecto hepatoselectivo de la insulina detemir en la modulación de las hormonas orexigénicas y anorexigénicas.^{207,208} Sin embargo, hay que resaltar que la mayoría de los estudios revisados describen beneficios de la insulina detemir frente a NPH pero muy pocos comparan detemir con glargina, siendo los resultados bastante inconsistentes.

A pesar de la menor ganancia de peso descrita con detemir en algunos estudios,^{44,202} este trabajo no ha encontrado diferencias significativas en el IMC de los dos grupos de tratamiento en ninguno de los dos sexos. Quizás habría que tener en cuenta que ninguno de los participantes presentó un IMC en rango de obesidad (IMC \geq percentil 95) y que sólo tres presentaron sobrepeso (IMC con percentiles 85-95), lo cual, unido al tamaño reducido de la muestra, podría enmascarar las diferencias. Aunque, por otra parte, existen investigaciones que apoyan nuestros resultados, que describen un peso similar con los dos análogos, tanto en adultos^{199,200} como en niños²⁰¹.

Comparando las mediciones antropométricas y las variables de composición corporal mediante DXA, tampoco se encontraron diferencias significativas entre detemir y glargina en nuestro estudio, que es posiblemente el primero en comparar la distribución de la grasa en función de la insulina basal utilizada. Estas variables de composición corporal aportan información sobre la contribución real del peso al riesgo CV, que depende del peso asociado a la grasa, especialmente a la grasa de distribución central o abdominal.^{76,124} En principio, la distribución similar de la grasa encontrada en

nuestros participantes junto con cifras de IMC parecidas se pueden traducir en un riesgo CV asociado al peso también similar.

En cuanto al control glucémico, la literatura ha descrito mejores resultados con análogos de acción prolongada que con NPH,^{194,195} pero no se han encontrado diferencias entre una y otra insulina.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Tampoco se han obtenido diferencias en los niveles de HbA1c de este estudio al comparar las dos insulinas, aunque se ha observado una tendencia a presentar cifras más altas de HbA1c en el grupo tratado con glargina al comparar por sexos. También se encontraron diferencias significativas en los varones al alcanzar un control glucémico óptimo más frecuente con detemir que con glargina. Sin embargo, este hallazgo en una muestra pequeña no permite emitir conclusiones distintas a las reportadas en estudios previos.

Al estudiar el perfil lipídico, se observaron cifras más altas de colesterol total, c-HDL y TG en el grupo tratado con glargina, en ambos sexos, aunque no se encontraron diferencias significativas frente al grupo tratado con detemir. No obstante, aún con resultados significativos, el mayor riesgo teórico asociado a cifras elevadas de TG en el grupo con glargina probablemente se vería compensado por el efecto protector de los niveles más óptimos de HDL-c. Por lo tanto, no se pueden confirmar diferencias entre ambos análogos al valorar el riesgo CV asociado al perfil lipídico. Tampoco se observaron diferencias en las cifras de tensión arterial. Aunque, habría que tener en cuenta la corta edad de los participantes en el estudio como para evaluar la presencia de hipertensión. De hecho, mientras 29 participantes presentaron al menos un marcador de dislipemia, ninguno presentó hipertensión, una complicación que puede aparecer con posterioridad en la edad adulta.

Globalmente, el estudio no ha encontrado diferencias significativas entre los dos análogos de insulina estudiados en términos de riesgo CV, al menos en población adolescente. Pero hay que tener en cuenta el poco tiempo de evolución de la diabetes en los participantes, quizá no suficiente como para mostrar complicaciones; por lo que las diferencias entre los dos grupos de tratamiento podrían aparecer posteriormente con la evolución de la enfermedad en la edad adulta. No obstante, el objetivo del estudio era evaluar la repercusión de ambas terapias específicamente en la pubertad, teniendo en cuenta la falta de estudios publicados en este rango de edad. Quizás, la principal limitación del estudio sea el tamaño de la muestra, bastante representativa de los pacientes púberes con DM tipo 1 del área de referencia pero probablemente pequeña para extraer conclusiones significativas. Sería beneficioso continuar con líneas de investigación en este campo, concretamente estudios longitudinales randomizados que evalúen las complicaciones de la DM tipo 1 tras periodos de tratamiento largos con ambos análogos.

Tabla 27. Frecuencia de presentación de los factores de riesgo cardiovascular en varones y mujeres adolescentes con diabetes tipo 1: diferencias entre grupos de tratamiento (detemir vs glargina)

| | Varones | | Mujeres | |
|---|---------|----------|---------|----------|
| | Detemir | Glargina | Detemir | Glargina |
| HbA1c | | | | |
| < 7.5% | 12* | 2* | 6 | 2 |
| ≥ 7.5% | 5* | 7* | 9 | 7 |
| IMC ≥ p95 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hipertensión arterial | 0 | 0 | 0 | 0 |
| c-LDL | | | | |
| <100 mg/dl | 11 | 6 | 5 | 6 |
| ≥100 mg/dl | 6 | 3 | 10 | 3 |
| c-HDL | | | | |
| Niveles óptimos | 16 | 8 | 7 | 7 |
| Niveles subóptimos | 1 | 1 | 8 | 2 |
| Triglicéridos | | | | |
| <150 mg/dl | 17 | 8 | 15 | 8 |
| ≥150 mg/dl | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Factores de riesgo CV coexistentes | | | | |
| 0 | 10 | 5 | 3 | 3 |
| 1 | 7 | 3 | 6 | 6 |
| ≥ 2 | 0 | 1 | 6 | 0 |

*p < 0,05. La suma de los factores de riesgo CV coexistentes incluye los criterios basados en IMC, tensión arterial, c-LDL, c-HDL y triglicéridos, pero no el criterio de control glucémico (HbA1c). HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; c-LDL: colesterol LDL; c-HDL: colesterol HDL.

6.3.5. Conclusiones

El estudio no ha demostrado la existencia de diferencias significativas entre los adolescentes diabéticos tratados con insulina detemir y los tratados con glargina en ninguno de los factores de riesgo CV evaluados (IMC, control glucémico, perfil lipídico y tensión arterial). Tampoco se observaron diferencias en la composición corporal de ambos grupos de tratamiento. La terapia intensiva con análogos de insulina de acción prolongada en combinación con análogos de acción rápida antes de las comidas es la recomendada actualmente en los pacientes con DM tipo 1; ni detemir ni glargina han demostrado superioridad el uno sobre el otro en términos de riesgo CV. No obstante, serían recomendables futuras investigaciones en este campo.

7. DISCUSIÓN GENERAL

Dada la estructura del trabajo por capítulos, se ha considerado importante introducir este apartado con el objetivo de resumir los resultados obtenidos ya contrastados con la literatura científica y así, desde una perspectiva más integradora, poder dar respuesta a las hipótesis planteadas y elaborar unas conclusiones finales. También se comentan algunas fortalezas y limitaciones del estudio, así como las posibles líneas de investigación futuras a las que abre camino.

Partiendo del objetivo principal de la tesis, “estudiar las diferencias en composición corporal y la presencia de factores de riesgo CV entre un grupo de adolescentes con DM tipo 1 y un grupo control de adolescentes sanos”, lo primero que se ha querido abordar es qué método elegir para realizar la valoración de la grasa corporal en nuestros pacientes. El método antropométrico mediante el empleo de ecuaciones de predicción es un método sencillo, barato, inocuo y fácilmente aplicable tanto en investigación como en la práctica clínica, pero las ecuaciones disponibles en la literatura científica no están validadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. De ahí que se haya introducido como **primer capítulo** un estudio de validación de las principales ecuaciones de predicción existentes, previamente aceptadas en población infantil sana. Dados los resultados obtenidos, que manifiestan una ausencia de una ecuación lo suficientemente válida y precisa como para recomendarla en nuestra población específica, se ha optado por no usar ecuaciones antropométricas para valorar adiposidad en el resto del trabajo. En su lugar, se han empleado las medidas antropométricas básicas (peso, talla, IMC, pliegues subcutáneos y circunferencias) y, sobre todo, la valoración de la composición corporal mediante DXA; considerado como uno de los métodos más fiables para la determinación de la grasa corporal.¹⁰³ Sin embargo, aunque el DXA es un método rápido y fácil de aplicar en niños, somete a cierta radiación ionizante al paciente, no es tan accesible como lo es la antropometría y requiere de una persona entrenada en la técnica. Por ello, sería de interés, como trabajo futuro, elaborar y validar unas ecuaciones de predicción de grasa específicas para niños y adolescentes diabéticos.

El **segundo capítulo** es el que ha abordado el objetivo principal de esta tesis, mencionado en el párrafo anterior.

En primer lugar, al estudiar la *composición corporal* de los participantes, el estudio ha confirmado el dimorfismo sexual existente en los adolescentes con DM tipo 1 descrito en la literatura, consistente en la presencia de mayor grasa corporal en las mujeres que en los varones durante los años de la pubertad.¹³³ No se han encontrado, sin embargo, diferencias entre el grupo con diabetes y el grupo control, al contrario de lo descrito en algunos trabajos.¹¹⁴ En segundo lugar, el estudio ha demostrado una asociación entre mayor grasa corporal y mayor frecuencia de dislipemia como factor de riesgo CV, lo cual constituye uno de los principales resultados del trabajo. Con esto

podemos confirmar que la adiposidad aumenta el riesgo CV ya en edades precoces, pudiendo objetivarse en la adolescencia, aspecto que quedaba por aclarar; pues su influencia en el desarrollo de ECV en el adulto ya ha sido frecuentemente descrita en la literatura.⁷⁷

En cuanto al *estudio del riesgo CV*, no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de adolescentes con DM tipo 1 y el grupo control considerados globalmente, no pudiéndose aceptar la hipótesis nula que proponía un riesgo mayor en los diabéticos como se ha descrito en otros trabajos.⁶¹ Aunque a la hora de analizar estos datos habría que tener en cuenta que se ha valorado el riesgo CV incluyendo sólo los factores clásicos descritos en población sana (la obesidad, la hipertensión y la dislipemia). De hecho, la hiperglucemia crónica y el *mal control glucémico* se han descrito también como factores implicados en población con DM tipo 1,^{58,66} lo cual se ha confirmado en nuestro estudio con dos resultados también importantes: (1) Por un lado, la aparición de una mayor presencia de riesgo CV en los adolescentes diabéticos al seleccionar sólo a los mal controlados, en contraposición al resultado anterior. (2) Por otro lado, la asociación observada entre el mal control glucémico y una mayor presencia de dislipemia.

Además, es importante resaltar la ausencia de sujetos obesos y la baja prevalencia de sobrepeso en los adolescentes diabéticos de nuestro estudio en comparación con los datos encontrados en otros trabajos. Aunque se trata de un dato muy positivo para nuestros pacientes, ha podido influir en los resultados disminuyendo la presencia de riesgo CV asociado a ese factor y también de riesgo CV global (por la influencia de la obesidad sobre el resto de factores de riesgo, como se ha comentado).

Con todo esto, aunque no se puede confirmar un mayor riesgo CV comparando globalmente a todos los sujetos con DM tipo 1 frente a los sujetos sanos durante la adolescencia, tampoco se puede descartar. Sí queda establecida, sin embargo, la relación entre el mal control metabólico y la adiposidad con la presencia de un mayor riesgo CV. Por tanto, podríamos decir que un buen control metabólico de la enfermedad y unos niveles óptimos de grasa corporal son dos objetivos que deben tenerse presentes en el seguimiento del paciente adolescente con DM tipo 1.

El **tercer capítulo** pretende estudiar la *influencia del tipo de insulina basal* utilizada sobre la adiposidad y el riesgo CV de los adolescentes con DM tipo 1, comparando dos análogos de acción prolongada: la insulina detemir y la insulina glargina. Se plantea la hipótesis de una mayor presencia de grasa corporal y, como consecuencia, de riesgo CV en los adolescentes tratados con glargina que en los tratados con detemir; hipótesis que parte de la menor ganancia ponderal descrita en la literatura con detemir que con glargina al introducirlas después de una pauta previa con NPH.⁵⁶ Nuestro estudio no muestra diferencias significativas ni en el peso, ni en la grasa corporal ni en el riesgo CV

utilizando un análogo u otro, en ninguno de los dos sexos. Es decir, que no se confirma la hipótesis nula, y por tanto no es posible establecer una recomendación teniendo en cuenta el criterio estudiado.

Fortalezas y limitaciones

El **tamaño muestral** utilizado podría ser el primer aspecto importante a comentar. Como ya se ha descrito en la metodología, el número de pacientes que se han podido incluir en el estudio, a pesar de ser pequeño, es representativo de la población de referencia (niños y adolescentes con DM tipo 1 de Zaragoza) y se ha seleccionado de acuerdo a la población de Zaragoza en ese rango de edad y la prevalencia de la enfermedad. No obstante, puede ser una limitación no poco importante a la hora de realizar el análisis estadístico de los datos, especialmente si se pretenden realizar subgrupos. Para evitar esto, sería interesante ampliar el tamaño de la muestra, planteando estudios con poblaciones de referencia más grandes, preferiblemente multicéntricos.

A pesar de ello, consideramos que nuestro trabajo realiza una contribución interesante en este campo, ya que apenas se habían publicado trabajos que definieran el riesgo CV presente en población con DM tipo 1 durante la etapa de la adolescencia. Y parece importante identificar los factores de riesgo que aparecen ya en edades precoces para poder prevenirlos cuanto antes.

Además, se pueden resaltar algunas fortalezas. En primer lugar, la inclusión de un **grupo control** de adolescentes sanos con la misma distribución por sexo, edad y estadio puberal, lo cual da mucho valor a los resultados obtenidos porque nos permite comparar en relación a valores teóricamente óptimos de las variables estudiadas. En segundo lugar, la valoración del grado de adiposidad o **grasa corporal** para completar la información obtenida mediante el IMC; pues el verdadero riesgo CV es el que va asociado a la acumulación de grasa, más que al exceso de peso (que puede estar asociado a otros compartimentos corporales como el constituido por la masa muscular y visceral). En tercer lugar, la valoración de la grasa corporal mediante **DXA**, un método de gran precisión para la determinación de la grasa en población infantil y que permite, además, realizar el estudio por regiones (como la región abdominal, especialmente relacionada con el riesgo CV).

Planteamientos de futuro

A partir de los resultados obtenidos y las limitaciones encontradas, se plantean posibles líneas de investigación futuras:

- Elaborar ecuaciones de predicción antropométricas específicas para determinar la grasa corporal en niños y adolescentes con DM tipo 1 y validarlas con un método de referencia como el Bod-Pod o el DXA.
- Estudiar la implicación de otros factores de riesgo CV descritos en la literatura,⁶¹ como el sedentarismo, el consumo de tabaco, el estrés oxidativo o algunos marcadores de inflamación (interleukina 6 y factor de necrosis tumoral) y, junto con los ya utilizados, valorar la influencia de cada uno sobre los demás mediante la inclusión de un análisis multivariante.
- Plantear estudios longitudinales que analicen la evolución del riesgo CV desde el debut de la enfermedad y su implicación en la aparición de marcadores de enfermedad cardiovascular.

8. CONCLUSIONES

1. Las ecuaciones de predicción de la grasa corporal a partir de pliegues antropométricos incluidas en el estudio, y previamente validadas en población infantil sana, han mostrado escasa fiabilidad y precisión para estimar la grasa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.
2. Las mujeres con diabetes tipo 1 presentan mayor contenido adiposo que los varones con diabetes tipo 1.
3. Los adolescentes con diabetes tipo 1 no parecen tener mayor contenido adiposo comparado con adolescentes sanos de sus mismas características.
4. No se ha demostrado mayor riesgo cardiovascular en los adolescentes con diabetes tipo 1, globalmente estudiados, que en los adolescentes sanos según los criterios definidos por la ISPAD.⁵⁸
5. Los adolescentes diabéticos con un control glucémico desfavorable han demostrado un perfil de riesgo cardiovascular más frecuente que los adolescentes sanos.
6. El mal control glucémico de la enfermedad y la presencia de adiposidad parecen estar asociados con un perfil lipídico de riesgo (definido por $LDL \geq 100$ mg/dl, $HDL \leq 40$ mg/dl y/o $TG \geq 150$ mg/dl).
7. El perfil de riesgo cardiovascular de los adolescentes con diabetes tipo 1 es similar independientemente del sexo.
8. El uso de insulina detemir o insulina glargina parece no influir de forma diferente en la presencia de factores de riesgo cardiovascular en los adolescentes con diabetes tipo 1.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 4–17
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): 81–90.
3. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2006. [cited 2015 Sept 15]. Available in: https://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014; 383: 69-83.
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl.1): s8-s16.
6. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med* 2014; 31: 686–690
7. Kapellen TM, Gausche R, Dost A et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 209–214.
8. Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: e1258–e1266.
9. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133: e938–e945.
10. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes* 2005; 54 (suppl 2): 40–45.
11. American Diabetes Association. Children and adolescents. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl.1): s70-s76.

12. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990- 1999. *Diabet Med.* 2006; 23: 857-866.
13. Patterson C, Dahlquist G, Gyurus E, Green A, Soltész G. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009; 373: 2027-33.
14. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
15. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 1–3
16. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. [Internet] 6th ed. International Diabetes Federation; 2013 [cited 2015 oct 20]. Available from: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
17. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 481-497.
18. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311–21.
19. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 2011; 60: 577–81.
20. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in Germany: 20 years of the Baden-Wuerttemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care* 2010; 33: 338–40.
21. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 (suppl. 1): 57–64.
22. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1150: 1–13.
23. Soriano P, De Pablos PL. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(Suppl 3): 2-7.

24. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegríne B, Rodrigo Val MP et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3): 189.e1-189.e12.
25. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J et al. Registro de Diabetes Mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4(1): 1-21.
26. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 86–93.
27. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 342–349.
28. Zhao Z, Sun C, Wang C et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol* 2014; 51(6): 947-53.
29. Kahn HS, Morgan TM, Case LD et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2010–2015.
30. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986; 314(21): 1360-1368.
31. García MA, Giralt P, Fernández B, Benito P. Diferencias evolutivas en pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 en función de su grupo genético HLA DQ. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134(9): 381-385.
32. Kim CS, Song MK, Park JS, Cho MH, Kim HJ, Nam JS, et al. The clinical and immunogenetic characteristics of adult-onset type 1 diabetes mellitus in Korea. *Acta Diabetol*. 2007; 44(2): 45-54
33. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson, JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the type 1 diabetes genetics consortium. *Diabetes*. 2010; 59(11): 2972-2979
34. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57(4): 1084-1092.

35. Cameron FJ, Amin R, de Beaufort C, Codner E, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(suppl 20): 245–256
36. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Luritano AA, Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 1273–1280.
37. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10.
38. 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 Eng J. Med* 1993; 329: 977-986.
39. Calvo Ferrer F, López García MJ, Rodríguez Rigual M. Diabetes mellitus tipo 1: tratamiento, seguimiento, complicaciones agudas. En: Libro de consenso en endocrinología pediátrica. [Internet] 2004. [citado 25 Sept 2015] Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli2.htm>
40. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (suppl 20): 115–134
41. Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes : results from a randomized , double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9(6): 554-60.
42. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34.
43. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 7.

44. Van Golen LW, Veltman DJ, Jzerman RG, Deijen JB, Heijboer AC, Barkhof F et al. Effects of insulin detemir and NPH insulin on body weight and appetite-regulating brain regions in human type 1 Diabetes: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94483.
45. American Diabetes Association. Approaches to glyceimic treatment. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl.1): s41-s48.
46. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336–347.
47. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 203–223.
48. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 573-577.
49. Tonoli C, Heyman E, Roelands B et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012; 42: 1059–1080.
50. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-case mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetol*. 2006; 49: 660-666.
51. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health*. 1991; 81: 1158-1162.
52. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetología*. 2003; 46(6): 760-765.
53. Gómez Gila AL, de Valle Núñez CJ. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1. En: Cañete Estrada R, Fernández García JM, López-Cantí Morales LF, Martínez-Aedo Ollero MJ. *Manual de Endocrinología Pediátrica para Atención Primaria*. 2ª Ed. Madrid: Gráficas Letra S.A.; 2004: 227-235.
54. Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 111-115.

55. Hartemann-Heurtier A, Sachon C, Masseboeuf N et al. Functional intensified insulin therapy with short acting insulin analog: effects on HbA1c and frequency of severe hypoglycemia. An observational cohort study. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 53-57.
56. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014 compendium.* *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (suppl 20): 115–134
57. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2008; 25: 442-449.
58. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium.* *Pediatric Diabetes.* 2014; 15(29): 257-269
59. Schultz CJ 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.
60. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2160-2167.
61. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in Young people with type 1 diabetes. *J of Cardiovasc.* 2012; 5: 446-462.
62. Mehar B, Satler M et al. Endothelial progenitor cells are related to glycemic control in children with type 1 diabetes over time. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1647–1653
63. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2911–2917
64. Abregu AV, Carrizo TR, Prado MM, Velarde MS, Díaz EI, Perez Aguilar RC, et al. Factores de riesgo cardiovascular en niños con diabetes tipo 1 y su relación con el control de la glucemia. *Med (Buenos Aires).* 2005; 65: 385-389.

65. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics* 2001; 139: 804–812.
66. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Youth With Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130: 1532-1558
67. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (Suppl. 12): 195–203.
68. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec.8. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl.1): s49-s57.
69. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–172
70. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353(25): 2643–2653.
71. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 102–114.
72. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *J Am Med Assoc*. 1998; 280(2): 140–146.
73. Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, et al; 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;31:726–727.

74. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(suppl 5):S213–S256.
75. Margeirsdottir HD, Stensaeth, KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 2043–2048
76. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*. 1999; 99: 541-545.
77. Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A, Bell JD, Butte NF, Demerath EW, Gilsanz V, Pietrobelli A, Wells JCK. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatric Obesity*. 2012; 7: e42-e61.
78. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998; 41(7): 784–790.
79. Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG, Giambiasi E, Tacconi M, Tazzari R, et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents. Relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1990; 79(4): 437–443.
80. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo, Bilbao. 1988: 1-32. ISBN: 84-7391-177-6.
81. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeagozo, Bilbao. 2004: 1-31. ISBN 84-607-9967-0.
82. Ferrández A; Mayayo E; Cajo J; Arnal JM; Berdún E; Arana T: Estudio longitudinal de crecimiento de niños aragoneses normales. *An Esp Pediat*. 1987; 27(supl 30): 47-51.

83. Ferrández A; Baguer L; Labarta JI, Labena C; Mayayo E; Puga B; Rueda C; Ruiz-Echarri M: Longitudinal Study of Normal Spanish Children from birth to adulthood: anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 2 (suppl 4): 425-642.
84. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J.* 2007; 6: 32.
85. Prentice A, Jeeb SA. Beyond body mass index. *Obes rev.* 2001; 2: 141-147.
86. Lev-Ran A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diab Metab Res Rev.* 2001; 17(5): 347-362.
87. Battezzati A, Bertoli S, Testolin C, Testolin G. Body composition assessment: an indispensable tool for disease management. *Acta Diabetol.* 2003; 40: s151-153.
88. Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews.* 2004; 5(suppl 1): 4-85
89. Ortiz Hernández L. Evaluación nutricional en adolescentes. *Rev Med JMSS.* 2002; 40(3): 223-232.
90. Roche AF, Sicrgovel RM, Chumica WC, Webb P. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 2831-2838.
91. Himes JH, Roche AP, Wichh P. Fat areas as estimates of total body fat. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33: 2093-2100.
92. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 612-617.
93. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25(2): 175-181.
94. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Inter J Food Sciences Nutr.* 2005; 56(5): 303-307-
95. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JVGA. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child* 1995; 73 (4): 305-310.

96. Durnin JVGA, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr* 1967; 21: 681-8.
97. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 60: 709-23.
98. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46:182-4.
99. Deurenberg P, Pieters JLL, Hautvast JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990; 63: 293-303.
100. Alvero-Cruz JR, Fernández García JC, Barrera Expósito J, Alvarez Carnero E, Carrillo de Albornoz-Gil M, Martín Fernández MC, et al. Composición corporal en niños y adolescentes. *Arch Med Dep.* 2009; 131(26): 228-237.
101. Urrejola P, Hodgson MI, Icaza MG. Evaluación de la composición corporal en niñas usando impedanciometría bioeléctrica y pliegues subcutáneos. *Rev Chil Pediatr* 2001. 72 Suppl 1: 12-22.
102. Van Loan MD. Body composition in disease: what can we measure and how can we measure it? *Acta Diabetol.* 2003; 40: s154-157.
103. Pietrobelli A, Peroni DG, Faith MS. Pediatric body composition in clinical studies: which methods in which situations? *Acta Diabetol.* 2003; 40: s270-273.
104. Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An Sist Sanit Navar.* 2003; 26 Suppl 3: 19-27.
105. Moliner-Urdiales D, Ruiz J, Ortega FB, Rey-Lopez J P, Vicente-Rodriguez, España-Romero V, et al. Association of objectively assessed physical activity with total and central body fat in Spanish adolescents: the HELENA Study. *Int J Obes (Lond).* 2009: 1-9.
106. Goran MI. Measurement issue related to studies of childhood obesity; assessment of body composition, body fat distribution, physical activity and food intake. *Pediatrics.* 1998; 101: 505-518.
107. Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21(7): 631-40.

108. Palomo Atance E, Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Ruiz Cano R, León Martín A, Giralt Muiña J. Prevalencia de obesidad y de factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(6): 382-388.
109. Sánchez Cruz JJ, Jiménez Moleón JJ, Fernández Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(5): 371-376.
110. World obesity. [Internet] England: World obesity federation. [cited 2015 Oct 20] Childhood obesity. [aprox 2 screen] Disponible en: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity/child-obesity/>.
111. Thon A, Heinze E, Feilen KD, Holl RW, Schmidt H, Koletzko S et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 258 –262.
112. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E and Debatin KM. Department of Paediatrics, University of Ulm, Germany. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia*. 1998; 41(5): 542-7.
113. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752-759.
114. Domargard A, Sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1223-1228.
115. Ingberg CM, Sarnblad S, Palmer M, Schvarcz E, Berne C and Aman J. Department of Internal Medicine, Orebro University Hospital and Uppsala University , Sweden. Body composition in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003; 20(12): 1005-11.
116. Gregory JW, Wilson AC, Greene SA. Body fat and overweight among children and adolescents with diabetes mellitus. Department of Child Health, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK. *Diabet Med*. 1992; 9(4): 334-8.

117. Bartz J, Sulzbach U, Heinze E, Teller WM and Holl RW. Body composition in type 1 diabetes mellitus. Bioimpedance measurements in 274 diabetic children, adolescents and young adults. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997; 122(25-26): 815-9.
118. Sarnblad S, Ekelund U, Aman J. Dietary fat intake predicts 1-year change in body fat in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(6): 1227-30.
119. Smart C, Van Viet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Compendium. Pediatric Diabetes.* 2009; 10(12): 100-117.
120. Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2001; 27:S19-25.
121. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gain in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1188-93.
122. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 277-82
123. Roldán-Martin MB, Escobar-Morreale H, Alonso-Blanco M, Barrio-Castellanos R. [Pubertal growth, final height and weight gain in girls diagnosed with IDDM during pre-pubertal period.] *An Esp Pediatr.* 1999; 51(5): 493-8.
124. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Mlynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009; 15(4): 233-9.
125. Rachmiel M, Buccino J, Daneman D. Exercise and type 1 diabetes mellitus in youth; review and recomedations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 5(2): 656-65.
126. Robertson K, Adolfsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Compendium. Pediatric Diabetes.* 2009; 10(12): 154-168.
127. Gutiérrez-Manzanedo JV, Carral-San Laureano F, García-Domínguez G, Ayala-Ortega C, Jiménez-Carmona S, Aguilar-Diosdado M. High prevalence of inactivity among young patients with type 1 diabetes in south Spain. *Nutr Hosp.* 2014; 29: 922-928.

128. D'hooge R, Hellinckx T, Van Laethem C, Stegen S, De Scepper J, Van Aken S et al. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011; 25(4): 349-59.
129. Sideraviciute S, Gailluniene A, Visagurskiene K, Vizbaraitė D. The effect of long-term swimming program on body composition, aerobic capacity and blood lipids in 14-19 year aged healthy girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas).* 2006; 42(8): 661-6.
130. Heyman E, Berthon P, Youssef H, Delamarche A, Briard D, Gamelin FX. Metabolic dysfunction in late-puberty adolescent girls with type 1 diabetes: relationship to physical activity and dietary intakes. *Diabetes Metab.* 2012; 38(4): 337-42.
131. Salvatoni A, Cardani R, Biasoli R, Salmaso M, De Paoli A, Nespoli L. Physical activity and diabetes. *Acta Biomed.* 2005; 76(3): 85-88.
132. González-Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ, Álvarez-Ferre J, Padilla-López C, Valenza MC. Estudio antropométrico y valoración del estado nutricional de una población de escolares de Granada; comparación con los estándares nacionales e internacionales de referencia. *Nutr Hosp.* 2012; 27(4):1106-1113
133. Nutritional status, obesity and metabolic balance in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 1999; 24(2): 69-76.
134. Aguilar-Cordero MJ, González-Jiménez E, Álvarez-Ferre J, Padilla-López CA, Rivas-García F, Perona JS, García-Aguilar R. Estudio de los niveles séricos de leptina, ceruloplasmina y lipoproteína (a) como indicadores del riesgo cardiovascular en una población de adolescentes de Granada (España). *Nutr Hosp.* 2011; 26: 1130-1133.
135. Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, Dötsch J, Rascher W. et al. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138:501–509.
136. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, et al. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49:385–389.
137. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(4): 920-6.

138. Instituto Nacional de Estadística. [citado 31 Oct 2015]; Disponible en: <http://www.ine.es/>
139. e-Conocimiento. [Internet] Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón; [citado 31 Oct 2015]; [aprox 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.estaticas.do?app=investigacion/ofrecemos/ceica/&file=/index.html>
140. Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence. [Internet] Sixth Framework Programme 2002-2006; 2005 [cited 2015 Oct 11]. Project abstract; [aprox 1 pantalla]. Available in: <http://www.helenastudy.com/abstract.php>.
141. Tanner JM. Growth at adolescence, 2nd Ed. Oxford: Blackwell. 1962.
142. Perloff D, Grim CE, Flack JM. et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*.1993; 88: 2460-2470.
143. National High Blood Pressure Education Program Working Group in 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): 555-76.
144. Sarría A, Bueno M, Rodriguez G. Exploración del estado nutricional. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González J.M, eds. *Nutrición en pediatría*. Madrid: Ergón; 2007. 27-42.
145. World obesity. [Internet] England: World Health Organization. [cited 2015 Oct 11] Global database on body mass index. Available in: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
146. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1-6.
147. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity*. 2012; 7(4): 284-294.
148. ISAK. International Standards For Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry 2001
149. Durnin, J. V, Womersley, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974; 32: 77-97.

150. Johnston, J. L., Leong, M. S., Checkland, E. G., Zuberbuhler, P. C., Conger, P. R., Quinney, H. A. Body fat assessed from body density and estimated from skinfold thickness in normal children and children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1362–1366.
151. Gómez-Bruton A, Gonzalez-Agüero A, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Swimming training repercussion on metabolic and structural bone development; benefits of the incorporation of whole body vibration or pilometric training; the RENACIMIENTO project. *Nutr Hosp.* 2014 Aug 1;30(2):399-409
152. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Ped Diabetes.* 2007; 8: 299-306.
153. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145: 439-44.
154. Krishnan S, Copeland KC, Bright BC, Gardner AW, Blackett PR, Fields DA. Impact of type 1 diabetes and body weight status on cardiovascular risk factors in adolescent children. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 May;13(5):351-6.
155. Ara I, Vicente-Rodriguez G, Perez-Gomez J, Jimenez-Ramirez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, et al. Influence of extracurricular sport activities on body composition and physical fitness in boys: a 3-year longitudinal study. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 1062–1071.
156. Fields DA, Goran MI. Body composition techniques and the four-compartment model in children. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 613–620.
157. Parker L, Reilly JJ, Slater C, Wells JC, Pitsiladis Y. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obes Res;* 2003; 11: 852–858.
158. Ara I, Moreno LA, Leiva M T, Gutin B, Casajus JA. Adiposity, physical activity, and physical fitness among children from Aragon, Spain. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15: 1918–1924.
159. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Sarriá A, et al. The AVENA Study Group. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition.* 2003; 19: 481–486.

160. España Romero V, Ruiz JR, Ortega FB, Artero EG, Vicente-Rodríguez G, Moreno LA, et al. Body fat measurement in elite sport climbers: comparison of skinfold thickness equations with dual energy X-ray absorptiometry. *J Sports Sci.* 2009; 27: 469–477.
161. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarria A, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 1158–1166.
162. González-Agüero A, Vicente-Rodríguez G, Ara I, Moreno JA, Casajús JA. Accuracy of prediction equations to assess percentage of body fat in children and adolescents with Down syndrome compared to air displacement plethysmography. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 1764–1769
163. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kertr D, Gore C, Marfell-Jones M. Measurement techniques in anthropometry. In K. Norton and T. Olds (Eds). *Anthropométrica.* Sydney: UNSW; 1996. 22-75.
164. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 1: 307-310.
165. Michels N, Huybrechts I, Bammann K, Lissner L, Moreno L, Peeters M et al. Caucasian children's fat mass: routine anthropometry vs air-displacement plethysmography. *Br J Nutr.* 2013; 109: 1528–1537.
166. Wells JCK, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M and Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 904–912.
167. Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, Harsha DW and Champagne C. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 980–990.
168. Wong WW, Stuff JE, Butte NF, Smith EO and Ellis KJ. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *Am J Clin Nutr.* 2000; 73: 348–354.
169. Silva D, Ribeiro AS, Pavao FH, Ronque E, Avelar A, Silva AM et al. Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment models as the reference method: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(5): 475-486.

170. Wells GD, Heale L, Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu E, Coates AL et al. Assessment of body composition in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(10): 1025-32.
171. Gately PJ, Radley D, Cooke CB, Carroll S, Oldroyd B, Truscott JG et al. Comparison of body composition methods in overweight and obese children. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 2039-2046.
172. Fields DA, Goran MI and Mc Crory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 453-67.
173. Velasco Manrique MV, Gómez Cabello A, González Agüero A, Rodríguez Rigual M, Moreno L, Vicente Rodríguez G et al. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias. *Nutr Hosp.* 2014; 30(6): 1211-1217.
174. Orchard TJ, Forrest KY-Z, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1053–1059
175. Luczynski W, Szybowska A, Bossowski A, Ramotowska A, Recko P, Rembinska M, et al. Overweight, obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2010; 16: 83-8.
176. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with Diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 4-11.
177. Reh CM, Mittelman SD, Wee CP, Shah AC, Kaufman FR, Wood JR. A longitudinal assessment of lipids in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(pt 2): 365–371.
178. Maahs DM, Dabelea D, D’Agostino RB Jr, Andrews JS, Shah AS, Crimmins N, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2013; 162: 101–107.
179. Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, Rohrer T, Wiemann D, Marg W, et al; German/Austrian Pediatric DPV Initiative. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes: reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 184–192.

180. Orchard TJ, Costacou T. When are type 1 diabetic patients at risk for cardiovascular disease? *Curr Diabetes Rep.* 2010; 10: 48–54.
181. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs D, Kretowsky A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes.* 2011; 60(1): 306-314.
182. Dabelea D, D'Agostino RB, Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetologia.* 2010; 54(1): 78-86.
183. Maahs DM, Nadeau K, Snell-Bergeon JK, Schauer I, Bergman B, West NA, et al. Association of insulin sensitivity to lipids across the lifespan in people with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28: 148–155.
184. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB Jr, et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2868–2876.
185. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2): 513-521.
186. Brown T, Snell-Bergeon JKK, Maahs DM, Wadwa RP. Loss of cardiovascular protection in women with type 1 diabetes may begin in adolescence. *Diabetes Suppl.* 2011.
187. Truong UT, Maahs DM, Daniels SR. Cardiovascular disease in children and adolescents with diabetes: where are we, and where are we going? *DTT.* 2012; 14(1): s11-s21.
188. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420
189. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes.* 2003; 52(11): 2833–2839.

190. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19(7): 689–697.
191. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13: 991–996.
192. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.
193. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799–812.
194. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med*. 2008; 25: 442-449.
195. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(4): 372-8.
196. McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, Nelson R, Brixner D. Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an UK ambulatory care setting. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(1): 54-64.
197. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26: 590–596.
198. Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12(11): 835-46.
199. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2007; 24(6): 635-42.
200. Bryant GA, McDanel DL, Horner KE, Farris KB, Newkirk EN. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(1): 56-62.

201. Abali S, Turan S, Atay Z, Güran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16: 361-366.
202. Dündar BN, Dündar N, Eren E. Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus receiving intensive insulin therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(4): 181-187.
203. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, Mc Crindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006; 114: 2710-2738
204. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Long-acting basal insulin analogs: latest developments and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3(6): 249-57.
205. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 209–217.
206. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. 2010; 59: 1101-1107.
207. Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Backhouse K, Johnsen S et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1487-91.
208. Christiansen JS, Laursen T, Lauritzen T, Frystyk J. Short term effects of NPH insulin, insulin detemir and insulin glargine on the GH-IGF1-IGFBP axis in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4): 471-9.

10. ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| ➤ Introducción | |
| Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus. | 16 |
| Tabla 2. Clasificación etiológica de la diabetes. | 18 |
| Tabla 3. Tipos de insulina. | 27 |
| Tabla 4. Factores de riesgo cardiovascular en jóvenes con DM tipo 1 recogidos en el “AHA Scientific Statement” 2015. | 36 |
| Tabla 5. Objetivos propuestos por la ISPAD para reducir el riesgo CV en niños y adolescentes con DM tipo 1 (recomendaciones 2014) | 38 |
| ➤ Metodología | |
| Tabla 6. Variables analizadas | 60 |
| Tabla 7. Ecuaciones de predicción utilizadas para el cálculo de la densidad corporal total (DCT) y el porcentaje de grasa corporal (%FM) a partir de pliegues subcutáneos en niños y adolescentes. | 65 |
| Tabla 8. Definición de síndrome metabólico en niños y adolescentes según la IDF. | 67 |
| Tabla 9. Test estadísticos en función del tipo de variables y la distribución de la muestra. | 68 |
| ➤ Resultados | |
| 1. Capítulo 1 | |
| Tabla 10. Ecuaciones de predicción publicadas para el cálculo de la densidad corporal total y el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes a partir de pliegues subcutáneos. | 73 |
| Tabla 11. Características físicas de los participantes. | 73 |
| Tabla 12. Características clínicas de los participantes. | 73 |
| Tabla 13. Porcentaje de grasa corporal (%BF; media ± sd), diferencia inter-método e intervalo de confianza (IC) al 95% para la predicción del %BF mediante ecuaciones frente a DXA. | 74 |
| Tabla 14. Porcentaje de grasa corporal (%BF; media ± sd), diferencia inter-método e intervalo de confianza (IC) al 95% para la predicción del %BF mediante ecuaciones frente a DXA: estudio por grupos de desarrollo puberal. | 75 |

2. Capítulo 2

| | |
|--|----|
| Tabla 15. Características clínicas de ambos grupos de estudio. | 80 |
| Tabla 16. Factores de riesgo cardiovascular incluidos en el estudio. | 82 |
| Tabla 17. Criterios para la definición de síndrome metabólico en adolescentes según la IDF. | 82 |
| Tabla 18. Composición corporal y factores de riesgo CV en pacientes púberes con DM tipo 1: diferencias entre sexos. | 84 |
| Tabla 19. Composición corporal y riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control en ambos sexos. | 85 |
| Tabla 20. Frecuencia y porcentaje de adolescentes que presentan los siguientes factores de riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control y entre el grupo con DM tipo 1 con mal control glucémico y el grupo control. | 89 |
| Tabla 21. Composición corporal y riesgo CV en adolescentes con DM tipo 1 según el control metabólico (HbA1c). | 90 |

3. Capítulo 3

| | |
|--|-----|
| Tabla 22. Características de los pacientes. | 97 |
| Tabla 23. Composición corporal en varones adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir VS glargina. | 97 |
| Tabla 24. Composición corporal en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir VS glargina. | 98 |
| Tabla 25. Factores de riesgo cardiovascular en varones adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina. | 98 |
| Tabla 26. Factores de riesgo cardiovascular en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con terapia intensiva de insulina: detemir vs glargina. | 99 |
| Tabla 27. Frecuencia de presentación de los factores de riesgo cardiovascular en varones y mujeres adolescentes con diabetes tipo 1: diferencias entre grupos de tratamiento (detemir vs glargina) | 102 |

11. ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| ➤ Introducción | |
| Fig 1. Incidencia de diabetes tipo 1 en población de 0-14 años según la localización geográfica y evolución en el tiempo. | 22 |
| Fig 2. Tasa de incidencia media anual de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes (0-14 años) por países. Sólo se incluyen los países con datos recogidos desde el año 2000 en adelante. | 23 |
| Fig 3. Mapa de incidencia de DM tipo 1 en España por comunidades autónomas. | 24 |
| Fig 4. Características de la dieta en pacientes con diabetes tipo 1 | 29 |
| Fig 5. Figura resumen sobre el incremento ponderal de los niños con diabetes tipo 1 durante la pubertad: factores estudiados y comportamiento observado en cada sexo. | 47 |
| ➤ Metodología | |
| Fig 6. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de pacientes. | 57 |
| Fig 7. Estadios Tanner en mujeres | 61 |
| Fig 8. Estadios Tanner en varones | 61 |
| ➤ Resultados | |
| 1. Capítulo 1 | |
| Fig 9. Comparación del %BF calculado con las ecuaciones de predicción [(a) Slaughter y cols., (b) Durnin y cols., (c) Johnston y cols., (d) Brook] frente al %BF medido por DXA mediante gráficos de Bland-Altman. | 74 |
| 2. Capítulo 2 | |
| Fig 10. IMC y porcentaje de grasa corporal de los pacientes con DM tipo 1: estudio comparativo por grupos de riesgo cardiovascular. | 91 |
| Fig 11. Adolescentes con DM tipo 1 que presentaron factores de riesgo cardiovascular: diferencias en función del grado de control metabólico (HbA1c). | 91 |

12. APORTACIONES CIENTÍFICAS

12.1. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias.

Referencia:

Velasco Manrique MV, Gómez Cabello A, González Agüero A, Rodríguez Rigual M, Moreno L, Vicente Rodríguez G et al. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias. Nutr Hosp. 2014; 30(6): 1211-1217.

12.2. Accuracy of prediction equations to assess percentage of body fat in children and adolescents with type 1 diabetes compared to dual-energy X-ray absorptiometry.

Enviado a la revista *European Journal of Clinical Nutrition (Eur J Clin Nutr)* y pendiente de aceptación.

12.3. Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos.

Enviado a la revista *Medicina Clínica [Med Clin (Barc)]* y pendiente de aceptación.

12.4. Body composition and cardiovascular risk in pubertal subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy: comparison between detemir and glargine insulin.

Enviado a la revista *Pediatric Diabetes (Pediatr Diab)* y pendiente de aceptación.

12.1. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias.

**Nutrición
Hospitalaria**



Nutr Hosp. 2014;30(6):1211-1217
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias

Marta Vega Velasco Manrique¹, Alba Gómez-Cabello^{2,3}, Alejandro González-Agüero⁴, Mercedes Rodríguez Rigual⁵, Luis Moreno^{2,6}, Germán Vicente Rodríguez^{2,7} y Gloria Bueno Lozano^{1,8}

¹Departamento de Pediatría Universidad de Zaragoza. España. ²Grupo GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development), Universidad de Zaragoza. España. ³Centro Universitario de la Defensa, Zaragoza. España. ⁴Department of Sport and Exercise Science, Aberystwyth University, Ceredigion. Reino Unido. ⁵Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. ⁶School of Health Science (EUCS), Department of Psychiatry and Nursing. Universidad de Zaragoza, Zaragoza. España. ⁷Faculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Psychiatry and Nursing. Universidad de Zaragoza. Huesca. España. ⁸Hospital Clínico Universitario, Zaragoza. España.

Resumen

Durante años se ha descrito una mayor tendencia al sobrepeso en la población con diabetes tipo 1, tendencia que ya se observa durante la infancia y la pubertad. El tratamiento sustitutivo con insulina subcutánea parece ser uno de los factores implicados. Clarificar estas cuestiones y si este incremento ponderal puede conllevar un aumento en el riesgo cardiovascular de estos pacientes en su etapa adulta es de gran interés, para poder desarrollar estrategias que prevengan o al menos atenúen esta evolución. La siguiente revisión tiene como objetivo realizar una puesta al día sobre la situación antropométrica y la presencia de exceso de grasa en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 respecto a la población sana, así como la importancia de los distintos factores implicados y su potencial efecto sobre el riesgo cardiovascular.

(Nutr Hosp. 2014;30:1211-1217)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7878

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Composición corporal. Grasa corporal. Actividad física. Enfermedad cardiovascular.

ADIPOSIY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES: UPDATE AND CONTROVERSIES

Abstract

For years now, a stronger tendency towards overweight among diabetes 1 population has been described, a tendency already observed during childhood and pubescence. Insulin replacement therapy to be one of the main underlying factors. Clarifying these issues and determining whether this weight gain may bring in an increased cardiovascular risk in these patients during their adulthood is critical in order to develop strategies that prevent or at least diminish this evolution. This review aims at updating the anthropometric status and the presence of excess body fat in children and adolescents with type 1 diabetes as compared to healthy population, establishing the relevance of the different factors implied and their potential effect on cardiovascular risk.

(Nutr Hosp. 2014;30:1211-1217)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7878

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Body composition. Body fat. Physical exercise. Cardiovascular disease.

Correspondencia: Marta Vega Velasco Manrique.
Plaza Bámbole n°3, 5ºB.
50019 Zaragoza. España.
E-mail: mvvm19@hotmail.com

Recibido: 29-VII-2014.
Aceptado: 18-VIII-2014.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 es una enfermedad metabólica que puede debutar en edades muy precoces y que, ya desde la infancia, puede afectar al crecimiento y desarrollo de los individuos que la padecen^{1,2}. Se han descrito situaciones de disminución de la velocidad de crecimiento, retraso de la pubertad, incluso menor talla definitiva en pacientes mal controlados². No obstante, lo que preocupa cada vez más es su tendencia a presentar un mayor peso corporal que la población general, especialmente en la etapa de desarrollo puberal y sobre todo en el sexo femenino^{2,3}. Tanto la enfermedad como el tratamiento sustitutivo con insulina pueden interferir en el estado nutricional, por ese motivo es importante que conozcamos cómo lo hacen, cuáles son los mecanismos responsables y qué alteraciones son las que pueden producirse respecto a la población general.

Convendría aclarar si los niños y adolescentes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad, si es un riesgo que existe por igual en ambos sexos y si esto puede incrementar a su vez el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el futuro. Encontrar respuestas requiere el estudio de datos objetivos sobre el grado de adiposidad de esta población, así como su distribución corporal. La medición de la composición corporal mediante parámetros antropométricos y otras técnicas más complejas como la bioimpedancia (BIA), la pletismografía por desplazamiento de aire (ADP) o la absorciometría dual de rayos X (DXA) han facilitado este trabajo, permitiendo el estudio de la adiposidad tanto en población sana como en población afectada de algunas patologías, entre ellas la diabetes tipo 1^{4,5}.

Por otra parte, se ha descrito un mayor riesgo cardiovascular en la población diabética comparado con la población general⁶. Al parecer, los pacientes con diabetes tipo 1 tienden a presentar con mayor probabilidad uno o más factores de riesgo cardiovascular y, además, éstos aparecen en una fase más precoz de la etapa adulta⁶.

El objetivo de este artículo es, a partir de una revisión de la literatura, intentar clarificar las siguientes hipótesis: a) si existe una tendencia al sobrepeso en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 con respecto a la población general, b) si ocurre por un mayor depósito adiposo, c) si se han descrito factores responsables en relación con la enfermedad, d) si esto origina un incremento del riesgo cardiovascular para el futuro.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y the Cochrane Library databases entre 1990 y diciembre 2013, utilizando como principales términos: "type 1 diabetes", "insulin dependent diabetes", "children", "adolescents", "body composition", "body fat", "anthropometry", "physical activity", "obesity",

"overweight", "cardiovascular risk", y distintas combinaciones entre ellos. Se han incluido en la revisión los estudios realizados en niños y adolescentes diagnosticados de diabetes tipo 1 y en tratamiento sustitutivo con insulina, aplicándose los siguientes criterios de exclusión: a) estudios publicados en idiomas distintos del español y el inglés, b) estudios en niños menores de 5 años, en los que la medición antropométrica es más complicada, c) estudios en sujetos con enfermedades crónicas asociadas a la diabetes (ej. enfermedad celíaca).

Crecimiento, desarrollo y adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1

El déficit de insulina puede ocasionar situaciones de ganancia ponderal deficiente en niños con un debut precoz de la enfermedad o un pobre control metabólico mantenido de forma persistente en la etapa prepupal, lo que puede conducir a un deficiente estirón puberal y una talla final inferior a la talla diana^{2,7,8}. La instauración del tratamiento con insulina exógena contrarresta esta situación, favoreciendo un incremento de la talla poco después del diagnóstico de la enfermedad. Varios trabajos describen este incremento estatural, aunque no se sabe con exactitud cuál es el mecanismo responsable ni se ha podido clarificar si este efecto sobre la talla se mantiene posteriormente hasta la pubertad². De hecho, en algunos casos se describe una disminución en el crecimiento longitudinal durante los años de la pubertad, principalmente en las mujeres, dando lugar a tallas finales por debajo de lo esperado, aunque sin llegar a observarse diferencias significativas con respecto a la población general^{9,10}. Esta disminución del crecimiento puberal puede explicarse por alteraciones en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), proteína con función importante sobre el crecimiento durante la infancia y la pubertad; con niveles plasmáticos normales o incluso elevados de GH pero bajos de IGF-1^{7,10}.

En cuanto al peso, y al contrario de lo que parece ocurrir con la talla, son varios los estudios que describen un incremento excesivo de peso durante los años de la pubertad y la adolescencia en la población femenina con diabetes tipo 1, comparado con la etapa prepupal^{9,11,12}. Esta ganancia ponderal se ha atribuido a un aumento de grasa corporal¹¹. El estudio de Gregory y cols¹¹ mostraba un porcentaje de grasa corporal (%GC) superior en las mujeres púberes respecto a las prepúberes y a los varones púberes; así como un progresivo incremento del %GC en las mujeres durante los años de la pubertad, siendo mayor en los estadios finales que en los iniciales. Por otra parte, esta ganancia ponderal ha demostrado ser mayor entre los pacientes diabéticos que en la población general, diferencia observada en ambos sexos^{8,13,14} o sólo entre las mujeres^{10,15,16}, según los estudios revisados.

Factores relacionados con la ganancia de peso en el niño y adolescente diabético (Fig.1)

La insulina

El mayor aumento de peso que sufren los pacientes diabéticos respecto a la población general se ha presentado con frecuencia como un efecto indeseable del tratamiento con insulina subcutánea¹⁷, que tiene un doble efecto inhibitorio de la lipólisis y estimulante de la lipogénesis, facilitando la acumulación de grasa¹⁸. Esto se agrava en los años de la pubertad por el aumento de las necesidades de insulina, que se deben por un lado al aumento del consumo energético secundario al periodo de anabolismo que sufre el organismo³, y por otro, a la baja sensibilidad que presentan los tejidos a la acción de la insulina administrada en esta fase del desarrollo¹⁹. Se necesitarían niveles altos de insulina periférica para conseguir niveles plasmáticos normales a nivel portal. Como consecuencia, se produce una alteración en el eje GH/IGF-I, con niveles altos de GH y bajos de IGF-1, que explican las alteraciones sobre el crecimiento⁷ y, por otra parte, un hiperinsulinismo periférico que conduce al acúmulo de grasa^{7,12,19}. Al parecer, esta resistencia a la acción de la insulina es selectiva para el metabolismo de los carbohidratos, pero apenas afecta al metabolismo de las proteínas y las grasas. Como consecuencia de lo anterior, dosis de insulina que resultan óptimas para el metabolismo de los carbohidratos pueden ser demasiado altas para el metabolismo lipídico, conduciendo a un depósito adicional de grasa^{10,20}.

Al estudiar la influencia de la dosis diaria de insulina sobre el exceso de peso los resultados encontrados no son muy clarificadores^{9,11,15}. Gregory y cols¹¹ observaron cifras mayores de %GC al final de la pubertad paralelamente a unas dosis de insulina también mayo-

res, sin embargo no se encontró correlación entre ambas variables en esta fase del desarrollo. El efecto de la insulina sobre el acúmulo de grasa se viene atribuyendo cada vez menos a la dosis diaria utilizada y cada vez más a la pauta intensiva con múltiples inyecciones que se ha generalizado entre los pacientes adolescentes^{11,13,18,22}. Esta pauta es la más recomendada actualmente por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* porque es la que permite simular con mayor precisión la secreción fisiológica de insulina²¹. *The Diabetes Control and Complications Trial* (El Ensayo sobre Control y Complicaciones de la Diabetes) ha mostrado que este régimen intensivo de múltiples dosis mejora el control glucémico y consigue una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares al compararlo con el tratamiento convencional de 2 dosis diarias (nivel de evidencia A)²¹. Sin embargo, este mismo ensayo clínico multicéntrico objetivó la presencia de un riesgo de sobrepeso de alrededor de un 73% mayor en el grupo tratado con múltiples dosis de insulina que el tratado con la pauta convencional²². Este efecto indeseable se ha encontrado también en otros estudios^{13,18}. Uno de ellos desarrollado en Estocolmo, describe un incremento medio de 4,1 kg de peso en 5 años de seguimiento en el grupo tratado con régimen intensivo frente a una ausencia de ganancia ponderal en el grupo tratado con el régimen convencional. Igualmente, un estudio alemán liderado por Holl y cols¹³ encontró un índice de masa corporal estandarizado (IMC-z) significativamente mayor en los pacientes con pautas de 3-4 inyecciones frente a los pacientes con pautas de 2 inyecciones diarias. Otro estudio más reciente realizado en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 apoya también esta relación, pues refiere un incremento del %GC significativamente mayor en el grupo tratado con 6 dosis diarias de insulina que en el tratado con 4¹⁸. Existen varias hipóte-

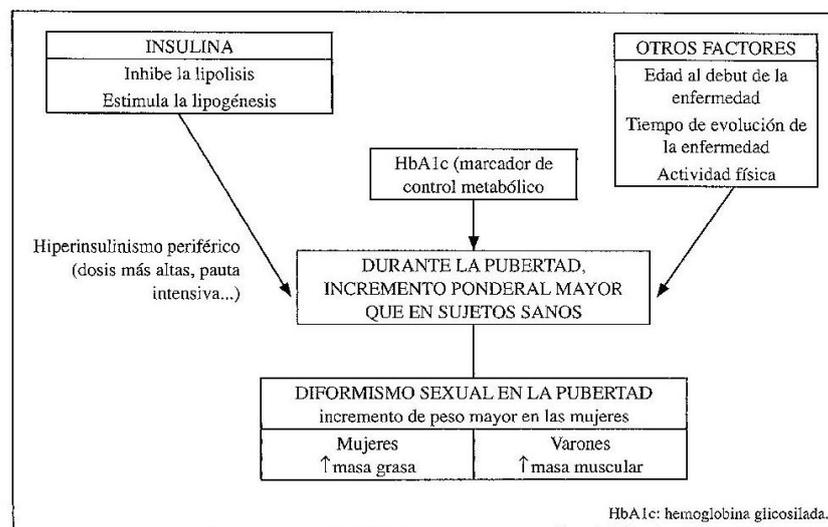


Fig. 1.—Figura resumen sobre el incremento ponderal de los niños con diabetes tipo 1 durante la pubertad: factores estudiados y comportamiento observado en cada sexo.

sis que intentan explicar este efecto indeseable: 1) la menor excreción de glucosa por orina, 2) una mayor ingesta calórica debido a la flexibilidad que aporta este régimen intensivo a la hora de insulinar la dieta o 3) la necesidad de consumir pequeñas cantidades adicionales de carbohidratos para compensar una mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia que pueden llegar a producirse¹³.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c), edad al debut y tiempo de evolución de la enfermedad

La edad al debut o el tiempo de evolución de la enfermedad no son factores que parezcan relacionarse con el IMC ni con la cantidad de grasa^{9,23}. En cuanto a la HbA1c y su posible implicación no termina de ser del todo clara. La determinación plasmática de HbA1c es la herramienta más utilizada a nivel clínico para determinar el control glucémico del paciente diabético, de forma que cifras elevadas expresan un control glucémico deficiente en los 3 meses previos a la determinación. Gregory y cols¹¹ observaron en su trabajo unos niveles mayores de HbA1c en las pacientes diabéticas que ya estaban finalizando su desarrollo puberal que en las que lo estaban todavía iniciando, y esto les llevó a plantear una posible relación entre la HbA1c y el aumento de grasa que habían descrito en estos años. Efectivamente, un estudio realizado en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 que utiliza la variable ratio circunferencia abdominal respecto a la talla (WhtR) como indicador de obesidad de distribución central, ha descrito una correlación significativa entre esta variable WhtR y la HbA1c, mostrando relación entre la cantidad de grasa abdominal y el control metabólico de la enfermedad²³. No parece haberse encontrado, sin embargo, una relación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes diabéticos y los niveles de HbA1c en la mayoría de los trabajos realizados^{9,13,15}. Domargard y cols sí describen una correlación positiva significativa entre los niveles de HbA1c durante los primeros años de la pubertad y el IMC medio a los 18 años en un grupo de mujeres con diabetes tipo 1; correlación que, sin embargo, no se mantiene en los años sucesivos (18-22 años) en los que persisten valores similares de IMC a pesar de observarse una disminución de los niveles de HbA1c y de las dosis de insulina utilizadas por ese grupo de pacientes¹⁰.

Actividad física:

La actividad física regular es considerada, desde hace décadas, como uno de los pilares básicos del tratamiento de la diabetes tipo 1 junto con la dieta adecuada y la insulina²⁴. Se le atribuyen beneficios importantes sobre el control del peso, la reducción del riesgo cardiovascular y la calidad de vida, entre otros^{25,26}. De hecho, los diferentes organismos internacionales reco-

miendan el ejercicio físico regular para optimizar el control glucémico en niños y adolescentes con DM tipo 1, aunque no han establecido todavía unas recomendaciones cuantitativas en cuanto a la intensidad, el tiempo y la frecuencia más adecuados para esta población²⁷.

En niños y adolescentes sanos, "the US department of Health and Human Services" aconseja la práctica de actividad física moderada durante 60 minutos a ser posible todos los días de la semana tanto para prevenir el exceso de peso como para conseguir una pérdida significativa y un mantenimiento posterior del mismo²⁸.

Los datos en población diabética son, sin embargo, contradictorios en cuanto al efecto de la actividad física sobre el peso corporal. Hay autores que describen efectos positivos del ejercicio físico en el IMC, la circunferencia de cintura y el %GC²⁸. Sideraviciute y cols comparó un grupo de adolescentes con DM tipo 1 frente a otro control de adolescentes sanas antes y después de participar en un programa de natación de 14 semanas de duración, con el que demostró una disminución del %GC en ambos grupos una vez finalizado el entrenamiento, no encontrando diferencias significativas en el IMC²⁹. Apoyando esta hipótesis, Heyman y cols (2012) han descrito recientemente una tendencia de las adolescentes con DM tipo 1 a ser menos activas que las sanas, así como una correlación positiva entre el IMC, el %GC y los niveles de LDL colesterol de estos pacientes con las horas invertidas en ver la televisión³⁰. Por el contrario, son mayoría los trabajos publicados que no encuentran cambios antropométricos significativos al aplicar distintas pautas de actividad física en la población infantil y adolescente diabética^{27,28,31}. Las diferencias encontradas en los programas de entrenamiento en cuanto a duración, frecuencia semanal e intensidad podrían explicar en parte esta discordancia encontrada entre unos trabajos y otros, no pudiendo concluir que exista una asociación entre el grado de actividad física y de adiposidad en los niños y adolescentes con diabetes.

Dimorfismo sexual y adiposidad

El estudio ya comentado de Domargard y cols apoya la existencia de dimorfismo sexual, tanto en los años de la pubertad como en los primeros años de la etapa adulta¹⁰. Por una parte, describe un incremento ponderal en un grupo de mujeres diabéticas en los años posteriores a la menarquía, traducido en un IMC medio a los 18 años significativamente mayor al del grupo control de adolescentes sanas; diferencia que, sin embargo, no encuentra entre los varones de la misma edad. Tampoco observa la misma evolución en ambos sexos durante los años siguientes, encontrando un peso y un IMC constantes en las mujeres diabéticas y, sin embargo, un incremento de ellos en los varones tanto diabéticos como controles sanos.

La posible existencia de un dimorfismo sexual a par-

tir de los años de la pubertad se ha descrito también en población sana³², aunque parece haber mostrado mayor relevancia en población con diabetes tipo 1^{10-13,16,18}. Otro estudio que compara parámetros antropométricos con las variables de %GC y cantidad de masa magra (%MM) mediante BIA entre un grupo de niños y adolescentes diabéticos y un grupo de controles sanos describe también una frecuencia mayor de sobrepeso en el grupo de diabéticos, más marcada en las chicas; a esto añade también unas cifras mayores de peso, IMC, pliegues subcutáneos y %GC en las mujeres y unos valores mayores en el cociente cintura/cadera, el WhtR y el %MM de los varones¹⁶. Esto pone de manifiesto, no sólo un incremento ponderal mayor en las mujeres, sino una diferente distribución de los compartimentos corporales en ambos sexos¹⁶. Según estos resultados, las adolescentes diabéticas presentarían una mayor proporción de grasa que los varones, pero de distribución principalmente subcutánea o periférica, frente a la distribución preferentemente abdominal y central de los varones.

Describe muy bien este dimorfismo un estudio longitudinal llevado a cabo en población diabética con edades comprendidas entre los 8 y los 17 años¹². En primer lugar, se muestra un incremento del IMC durante los años de seguimiento tanto en los varones como en las mujeres, siendo mayor el IMC de los varones diabéticos en todos los estadios puberales con respecto a los controles y mayor el IMC de las mujeres diabéticas sólo en la fase final de la pubertad al compararlo con las mujeres sanas. En segundo lugar, las mujeres diabéticas presentan un incremento del %GC significativamente mayor que las sanas entre el estadio 1 y el estadio 5 de la pubertad, mientras que en los varones diabéticos se observa una disminución del %GC respecto a los varones sanos. El incremento del IMC en esos años parece producirse como resultado de un incremento adiposo en las mujeres pero no en los varones. En resumen, los estudios revisados apoyan la existencia de un dimorfismo sexual según el cual las mujeres con diabetes tipo 1 parecen presentar una ganancia ponderal mayor que los varones durante la pubertad.

Leptina

La determinación de los niveles de leptina en sangre ha permitido estudiar mejor las diferencias antes mencionadas. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que interacciona con receptores hipotalámicos regulando la ganancia de peso, la producción de energía y el mecanismo de la saciedad; se relaciona directamente con el IMC y hay estudios que han demostrado su utilidad como indicador de riesgo cardiovascular en adolescentes³³. En el mismo estudio longitudinal presentado se ha observado que durante los años de la pubertad se produce un incremento de los niveles de leptina en las mujeres y un descenso en los varones, tanto

en la población diabética como en la población general¹². También se ha descrito una correlación positiva entre la leptina y el %GC y negativa entre la leptina y el %MM en ambos grupos estudiados. Es decir, que la tendencia a aumentar los niveles de leptina en las mujeres y a disminuir en los varones durante la pubertad está estrechamente ligada al incremento del %GC que experimentan las mujeres frente al incremento del %MM que tiene lugar en los varones. Por otra parte, el estudio muestra unas concentraciones de leptina mayores en el grupo de diabéticos que en la población general, en ambos sexos y en cualquier estadio puberal, mayores a las esperadas para la cantidad de grasa y que por tanto no se explican sólo por las diferencias en la composición corporal. La presencia de niveles más altos de leptina en la población diabética se ha descrito también en otros estudios^{34,35} y se explica por una resistencia a la acción de la leptina a nivel de los receptores hipotalámicos, como reflejo del hiperinsulinismo periférico que se produce en los adolescentes diabéticos al intensificar el tratamiento insulínico en esta etapa de la vida¹².

La presencia de una menor sensibilidad a la insulina durante la pubertad que aumenta los niveles de leptina y de grasa no explica, sin embargo, el dimorfismo existente entre varones y mujeres. ¿Hay también una diferente sensibilidad a la insulina en función del sexo? El origen de este dimorfismo sexual parece que podría encontrarse en la influencia de las hormonas sexuales, atribuyendo a los estrógenos una acción estimulante de los niveles de leptina y de acúmulo de grasa en las mujeres y relacionando la testosterona con niveles menores de leptina y un mayor desarrollo de MM en los varones¹².

Otra teoría presentada se basa en la distinta respuesta de los varones y las mujeres a la hipoglucemia³⁶. En un estudio observaron que los varones necesitaban niveles menores de GH que las mujeres para compensar situaciones de hipoglucemia previamente inducidas³⁶. Esto explica una menor sensibilidad a la insulina en las mujeres y una tendencia mayor a desencadenar un estado de hiperinsulinismo periférico con acúmulo de grasa y niveles más altos de leptina.

Sobrepeso, diabetes tipo 1 y riesgo cardiovascular

En la población general, el sobrepeso y la obesidad son considerados como factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares (CV) en la edad adulta, especialmente cuando el sobrepeso se produce debido a un aumento del tejido adiposo de distribución central. Se han publicado estudios que relacionan la grasa de distribución central con un riesgo mayor de dislipemia e hipertensión³⁷. Este riesgo puede aparecer ya en la infancia, siendo la obesidad infantil un potencial predictor de obesidad y riesgo cardiovascular en la edad adulta³⁸.

WC y WhtR son dos indicadores que han demostrado ser buenos predictores de grasa visceral troncular en niños y adolescentes y, por tanto, de riesgo CV^{38,39}. La grasa de distribución central se ha relacionado también con

un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, otro factor que junto con la dislipemia y la hipertensión constituyen el llamado síndrome metabólico, importante predictor de enfermedad CV^{23,40}.

La diabetes tipo 1 es por sí sola un factor de riesgo CV precisamente por la resistencia a la insulina que suelen presentar estos pacientes coincidiendo con el desarrollo puberal²³. Se ha encontrado una mayor prevalencia de enfermedad CV en adultos afectados de diabetes tipo 1 que en la población general y, además, ésta se desarrolla a edades más tempranas⁴¹. Por otra parte, se ha descrito que las mujeres diabéticas presentan un mayor riesgo relativo de enfermedad CV que los varones diabéticos, al contrario de lo que parece ocurrir en la población general. No hay acuerdo sobre cuál puede ser el mecanismo que lo explique, pero un estudio reciente ha mostrado un porcentaje de grasa troncular significativamente mayor en un grupo de niñas diabéticas comparado con los varones, diferencia que no se ha encontrado en el grupo de niños sanos, concluyendo que la mayor cantidad de grasa de distribución central encontrada en las niñas diabéticas podría contribuir a incrementar ese riesgo relativo de desarrollar enfermedad CV⁴¹. Otro estudio de Szadkowska y cols, que utiliza la ratio WhtR > 0,5 para definir obesidad central, describe una prevalencia dos veces mayor en los pacientes diabéticos que en los sanos, sin observarse diferencias entre chicos y chicas, al contrario de lo que habían descrito estudios anteriores²³. El mismo estudio muestra además una prevalencia de síndrome metabólico superior en el grupo de adolescentes diabéticos (7,4%) que en la población general del mismo rango de edad (4,5%), de acuerdo con los criterios de la International Diabetes Federation (IDF, 2007)⁴².

Otro aspecto importante es si ese riesgo CV que ya presentan los pacientes con diabetes tipo 1, mayor al de la población general, puede incrementarse además en aquellos que desarrollen sobrepeso u obesidad. Un estudio realizado en Oklahoma⁴³ no observó que el exceso de peso corporal en el grupo de niños diabéticos constituyera un efecto aditivo en el perfil de riesgo CV. Sí hallaron una relación significativa entre la elasticidad arterial y el peso corporal en el grupo estudiado, pero se necesita más información al respecto.

Consideraciones finales

Existen discrepancias en los resultados y conclusiones de los estudios revisados, a pesar de lo cual pueden extraerse las siguientes consideraciones:

- Se ha observado una disminución de la velocidad de crecimiento durante los años de la pubertad en las mujeres con diabetes tipo 1, aunque las tallas finales no difieren de la población general.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 experimentan una ganancia ponderal durante la etapa de la pubertad significativamente mayor a la de la población general, sobre todo en el sexo femenino.

- Esta ganancia ponderal parece haberse relacionado con una situación de hiperinsulinismo periférico que se ha descrito durante la pubertad y que provoca un depósito de grasa mayor al que se observa en la población general.
- La intensificación del tratamiento insulínico mediante el régimen de múltiples dosis ha demostrado ser el principal predictor de esta ganancia ponderal, y no la dosis total de insulina empleada.
- El efecto de la insulina, sin embargo, parece no ser el mismo en los varones y en las mujeres, ya que presentan distinta evolución en su composición corporal. El incremento ponderal que experimenta la población diabética durante la pubertad, mayor al de los sujetos sanos, se relaciona con un aumento de masa grasa en las mujeres, pero no en los varones, que experimentan un aumento preferentemente de masa magra.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan una mayor prevalencia de enfermedad CV que la población general, siendo además, de aparición más precoz durante la edad adulta. Algunos estudios atribuyen este riesgo a una mayor prevalencia de obesidad central y síndrome metabólico en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 respecto a la población sana. Hay discrepancias, sin embargo, sobre la distribución predominante de la grasa en estos pacientes (de predominio central o periférico), especialmente en las mujeres. Esta controversia podría ser el punto de partida para nuevos estudios. Mientras tanto, sería fundamental seguir trabajando en el desarrollo de estrategias de prevención de obesidad en los pacientes diabéticos ya desde edades muy precoces, fomentando unos hábitos saludables de alimentación y actividad física y facilitando el aprendizaje del manejo de la dieta y de una correcta insulinización de la misma.

Referencias

1. Rubio O, Argente J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(3): 282-9.
2. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *ISPAD Compendium. Pediatric Diabetes* 2009; 10(12): 204-210.
3. Smart C, Van Viet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Compendium. Pediatric Diabetes*. 2009; 10(12): 100-117.
4. Battezzati A, Bertoli S, Testolin C, Testolin G. Body composition assessment : An indispensable tool for disease management. *Acta Diabetol* 2003; 40:S151-S153.
5. Pierson RN. A brief history of body composition from F.D. Moore to the new reference man. *Acta Diabetol* 2003 ; 40 :S114-S116.
6. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardio-metabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometaab Snyder*. 2009; 4(1): 50-56.
7. Danger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2002; 58(1): 66-71.

8. Thon A, Heinze E, Feilen KD, Holl RW, Schmidt H, Koletzko S et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 258-262.
9. Roldán-Martín MB, Escobar-Morreale H, Alonso-Blanco M, Barrio-Castellanos R. [Pubertal growth, final height and weight gain in girls diagnosed with IDDM during pre-pubertal period.] *Arch Esp Pediatr*. 1999; 51(5): 493-8.
10. Domargard A, Samblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1223-1228.
11. Gregory JW, Wilson AC, Greene SA. Body fat and overweight among children and adolescents with diabetes mellitus. Department of Child Health, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK. *Diabet Med*. 1992; 9(4): 334-8.
12. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gain in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1188-93.
13. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E and Debatin KM. Department of Paediatrics, University of Ulm, Germany. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia*. 1998; 41(5): 542-7.
14. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Hoff RW, Hougaard P et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752-759.
15. Ingberg CM, Samblad S, Palmer M, Schwarcz E, Berne C and Amant J. Department of Internal Medicine, Orebro University Hospital and Uppsala University, Sweden. Body composition in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003; 20(12): 1005-11.
16. Nutritional status, obesity and metabolic balance in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 1999; 24(2): 69-76.
17. Bartz J, Suizbach U, Heinze E, Teller WM and Holl RW. Body composition in type 1 diabetes mellitus. Bioimpedance measurements in 274 diabetic children, adolescents and young adults. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122(25-26): 815-9.
18. Samblad S, Ekelund U, Aman J. Dietary fat intake predicts 1-year change in body fat in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1227-30.
19. Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2001; 27:S19-25.
20. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 277-82.
21. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. ISPAD Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(12): 195-203.
22. Diabetes Control and Complications Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1998; 11:567-573.
23. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Mlynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type I diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009; 15(4): 233-9.
24. Rachmiel M, Buccino J, Daneman D. Exercise and type 1 diabetes mellitus in youth; review and recommendations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 5(2): 656-65.
25. Robertson K, Adolphsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. ISPAD Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10(12): 154-168.
26. Gutiérrez-Manzanedo JV, Carral-San Laureano F, García-Domínguez G, Ayala-Ortega C, Jiménez-Carmona S, Aguilar-Diosdado M. High prevalence of inactivity among young patients with type 1 diabetes in south Spain. *Nutr Hosp*. 2014; 29: 922-928.
27. Cuenca-García M, Jago R, Shield JP, Burren CP. How does physical activity and fitness influence glycaemic control in young people with type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2012; 29(10): e369-76.
28. D'hooge R, Hellinckx T, Van Laethem C, Stegen S, De Scepper J, Van Aken S et al. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011; 25(4): 349-59.
29. Sideraviciute S, Gailluniene A, Visagurskiene K, Vizbaraitė D. The effect of long-term swimming program on body composition, aerobic capacity and blood lipids in 14-19 year aged healthy girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42(8): 661-6.
30. Heyman E, Berthon P, Youssef H, Delamarche A, Briard D, Gammel FX. Metabolic dysfunction in late-puberty adolescent girls with type 1 diabetes: relationship to physical activity and dietary intakes. *Diabetes Metab*. 2012; 38(4): 337-42.
31. Salvatori A, Cardani R, Biasoli R, Salmasso M, De Paoli A, Nespoli L. Physical activity and diabetes. *Acta Biomed*. 2005; 76(3): 85-88.
32. González-Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ, Álvarez-Ferre J, Padilla-López C, Valenza MC. Estudio antropométrico y valoración del estado nutricional de una población de escolares de Granada; comparación con los estándares nacionales e internacionales de referencia. *Nutr Hosp*. 2012; 27(4):1106-1113
33. Aguilar-Cordero MJ, González-Jiménez E, Álvarez-Ferre J, Padilla-López CA, Rivas-García F, Perona JS, García-Aguilar R. Estudio de los niveles séricos de leptina, ceruloplasmina y lipoproteína (a) como indicadores del riesgo cardiovascular en una población de adolescentes de Granada (España). *Nutr Hosp*. 2011; 26: 1130-1133.
34. Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, Dötsch J, Rascher W. et al. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138:501-509.
35. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, et al. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49:385-389.
36. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(4): 920-6.
37. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*. 1999; 99: 541-545.
38. Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A, Bell JD, Butte NF, Demerath EW, Gilsanz V, Pietrobelli A, Wells JCK. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatric Obesity*. 2012; 7: e42-e61.
39. González-Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ, García-García CJ, García-López PA, Álvarez-Ferre J, Padilla-López C. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp*. 2011; 26(5):1004-1010.
40. González-Calvo G, Hernández-Sánchez S, Pozo-Rosado P, García-López D. Asociación entre tejido graso abdominal y riesgo de morbilidad: efectos positivos del ejercicio físico en la reducción de esta tendencia. *Nutr Hosp*. 2011; 26(4): 685-691
41. Krishnan S, Fields DA, Copeland KC, Blackett PR, Anderson MP, Gardner AW. Sex differences in cardiovascular disease risk in adolescents with type 1 diabetes. *Gen Med*. 2012; 9(4):251-8.
42. Ford E.S., Li C., Zhao G. et al.: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescent using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*, 2008, 31,587-589.
43. Krishnan S, Copeland KC, Bright BC, Gardner AW, Blackett PR, Fields DA. Impact of type 1 diabetes and body weight status on cardiovascular risk factors in adolescent children. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(5):351-6.

12.2. Accuracy of prediction equations to assess percentage of body fat in children and adolescents with type 1 Diabetes compared to dual-energy X-ray absorptiometry.

Autores: Marta Vega Velasco Manrique^a, Alejandro González-Agüero^{b,g}, Alba Gómez-Cabello^{b,c}, Luis Moreno^{b,d}, Mercedes Rodríguez Rigual^e, Gloria Bueno Lozano^{*a,f} and Germán Vicente Rodríguez^{*b,g}.

^aDepartment of Pediatrics. University of Zaragoza. ^bGENUD Research Group (Growth, Exercise, Nutrition and Development), University of Zaragoza. ^cCentro Universitario de la Defensa, Zaragoza, Spain. ^dSchool of Health Science (EUCS), Department of Physiatry and Nursing. University of Zaragoza, C/ Domingo Miral s/n, 50009-Zaragoza, Spain. ^eSpecialist in Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^fSpecialist in Pediatric Endocrinology, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza. ^gFaculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing. University of Zaragoza, Ronda Misericordia 5, 22001-Huesca, Spain.

*Equal contribution.

Abstract

Objective: To determine the accuracy of the published equations to predict body fatness from skinfold thickness compared to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in children and adolescents with Type 1 diabetes.

Subjects and methods: A total of 74 children and adolescents with type 1 diabetes participated in the study. Anthropometric measurements (weight, height, body mass index and biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfolds) were performed following ISAK recommendations. Total body density (TBD) was estimated using three equations; while percentage body fat (%BF) was calculated from all densities using the Siri equation, from skinfolds using the Slaughter equations and directly from DXA. The agreement between methods was assessed by plotting the results in Bland-Altman graphs. The presence of heteroscedasticity was also examined. The study was carried out in the whole group of diabetics and also by groups of puberty development.

Results: All the equations showed a significant difference against DXA, with quite high 95% limits of agreement. Only Slaughter ones did not show heteroscedasticity. Inter-methods difference was also found in both pre-pubertal and pubertal groups. Only Brook equations showed a non-significant difference against DXA in the pubertal group, but a significant heteroscedasticity was found.

Conclusions: Prediction equations included in our study have not shown enough accuracy to estimate %BF in our sample of children and adolescents with type 1-diabetes compared with DXA.

Key words: Type 1 diabetes, children, adolescents, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), prediction equations, skinfold thickness

Introduction

Several studies have reported a tendency to overweight and increased fat mass in children and adolescents with type 1 diabetes, especially in pubertal girls, compared to non-diabetics.^{1,2,3} Both, childhood obesity and excess in fat mass are factors associated with a higher cardiovascular risk and future diseases in every population, and specially in diabetics.^{4,5} Different methods can be used to evaluate body composition in children and adolescents with different levels of accuracy, reliability and easiness. Underwater weighing, air displacement plethysmography (ADP) or dual energy X-ray absorptiometry (DXA) are considered as reference methods because of their accuracy for body composition assessment;⁶⁻⁸ however, these methods are not always practical or suitable for field and clinical use. On the other hand, anthropometry and bioelectrical impedance are most widely used when no economic resources are available or when a quick measure is required.^{9,10} Different prediction equations such as Durnin and Rahaman¹¹, Brook¹², Durnin and Womersley¹³, Johnston et al¹⁴ or Slaughter et al¹⁵ have been validated and can be used to predict total body density (TBD) or percentage body fat (%BF) from anthropometric measurements in children and adolescents. Several studies compared these prediction equations with reference methods such as DXA or ADP in order to determine which is the most accurate calculation for different specific populations.¹⁶⁻¹⁹ However, regarding diabetic children and adolescents, no studies have been performed in order to assess the validity of the different equations in this specific population and decide which better fits their physical and morphological characteristics.^{3,20}

The aims of the present study were 1) to investigate the accuracy of current prediction equations to estimate %BF from skinfold thickness against DXA in children and adolescents with type 1-diabetes and 2) to decide which better fits their physical characteristics.

Material and methods

Participants

A total of 74 children and adolescents (37 females / 37 males) with type 1 diabetes were recruited from two pediatric hospitals of Zaragoza, Spain. Inclusion criteria were as follows: (1) aged between 6 and 18 yr, (2) no other chronic diseases, (3) more than one year since diabetes onset. All participants followed a multiple injection therapy with insulin as the only treatment. Written informed consent was obtained from parents and participants older than 12. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Government of Aragon (CEICA, Spain).²¹

Anthropometry

All participants were measured without shoes and the minimum clothes to the nearest 0,1 cm (SECA 225, SECA, Hamburg, Germany) and weighted to the nearest 0,1 kg (SECA 861, SECA, Hamburg, Germany). The body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height

squared (m^2). Biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfold thicknesses were measured in triplicate on the left side of the body to the nearest 0,2 mm with a skinfold caliper (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) following the recommendations of the International Society for the Advance of Kinanthropometry (ISAK)²²⁻²³. The median of the three measures was taken as the valid measure. The same level 2 ISAK anthropometrist performed all the measurements.

Body fat percentage assessment by skinfold thickness

The following prediction equations were used to assess TBD from skinfold thickness: Durnin and Rahaman or Durnin and Womersley (depending on the participant's age)^{11,13}, Johnston et al¹⁴ and Brook¹². TBD was inserted into Siri's equation to calculate BF%. The equations of Slaughter et al¹⁵ were also used to calculate %BF directly by skinfold thickness. All the equations used in this study are summarized in Table 1.

Dual energy X-ray absorptiometry measurements

Immediately after the anthropometric study %BF was estimated by a DXA scanner (QDR-Explorer, Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA) in all 74 participants. The assessments were performed by the same technician who had been fully trained in the operation of the scanner, the positioning of subjects, and the analysis of results, according to the manufacturer's guidelines.

Statistical analysis

All the statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). In a first stage, participants were studied as an only group and then, the same study was carried out by groups of puberty development (A: pre-pubertal group, corresponding to Tanner 1; B: pubertal group, corresponding to Tanner 2, 3, 4 and 5). Results were presented as mean \pm standard deviation (SD), otherwise stated. The distribution of the variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov test, all exhibited normal distribution. Agreement between DXA and each prediction equation was determined according to Bland-Altman plots. Differences were plotted against DXA as the gold standard test. Validity and lack of agreement between DXA and equations was assessed by calculating the inter-methods difference and de sd of the differences. The 95% limits of agreement of each equation were also calculated. Differences between methods were analyzed by 2 paired samples t-test. Heteroscedasticity was examined by linear regression to determine whether the absolute difference was associated with the magnitude of the measurement. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Physical and clinical characteristics of participants are shown in tables 2 and 3. The equations were plotted according to the Bland-Altman approach²⁴ (Figure 1). Calculated TBD and %BF, inter-methods difference and 95% limits of agreement of each prediction equation against DXA are shown in table 4.

All the equations showed a significant difference against DXA (Table 4; all $p < 0.05$) and quite high 95% limits of agreement (from 4.4 to 10.9). Heteroscedasticity was present in Durnin et al, Johnston et al and Brook equations comparing to DXA ($p < 0.05$; r from 0.31 to 0.52), but not in Slaughter et al ($p = 0.0621$; $r = 0.22$).

Studying patients in groups of pubertal development similar results were found (Table 5). In the group of pre-pubertal patients all equations showed a significant difference against DXA ($p < 0.05$), with quite high 95% limits of agreement (from 6.50 to 8.96). In the group of pubertal patients, only Brook equations showed a non-significant difference against DXA ($p > 0.05$), with 95% limits of agreement of 10.45 and a significant heteroscedasticity ($p < 0.05$; $r = 0.31$).

Discussion

In the present study none of prediction equation has been found to be enough accurate to estimate %BF in our sample of children and adolescents with type 1-diabetes compared to DXA, the gold-standard method. None of the proposed prediction equations showed a good accuracy, even when the inter-method differences were smaller (Durnin and Brook), because their 95% limits of agreement were too wide. Moreover, most of equations (Durnin, Johnston and Brook) presented a significant heteroscedasticity, which means that the magnitude of the variable (%BF) affects the difference with the gold-standard method.

After distributing patients in groups of pubertal development (pre-pubertal and pubertal) no better results were found. Only Brook equations showed a non-significant bias against DXA in the pubertal group, but the presence of wide 95% limits of agreement and a significant heteroscedasticity do not permit to assume Brook equations as accurate enough. Moreover, Brook equations were firstly validated for children younger than 11 years old, an additional reason which could make them unsuitable for that specific pubertal population.

The equations that have been chosen to assess their degree of agreement with DXA (the reference method) are the most commonly used in clinical settings and epidemiological studies to predict %BF by skinfold thickness in children and adolescents (table 1). Until now, several validation studies have been already carried out in healthy population^{8,19,25-28} and most of them concluded that skinfold thickness equations, such as those proposed by Brook and Slaughter et al, predicted fatness with negligible bias in groups of children. But, with respect to the individual, its accuracy and precision were poor.^{8,19,26,28} Other study performed in healthy adolescents also found a poor accuracy of most of the skinfold thickness equations at the individual level; nevertheless, when a relative index of fatness is required in field or clinical studies in adolescents, Slaughter et al equations may be used in both sexes and Brook equation in females.¹⁷ Similar conclusions have been described in a recent systematic review using multi-compartment models as the reference methods²⁹, which proposes Slaughter et al equations for clinical use and population-based studies. Some validation studies have been also carried out in groups with specific characteristics or pathologies; one performed in children with Down syndrome¹⁸ and another one in cystic fibrosis pediatric patients³⁰ both agree on Slaughter et al equations as the most accurate for estimating %BF too. However, to our knowledge, this is the

first time that %BF predictive equations have been compared with a reference method in children and adolescents with type-1 diabetes.

Concerning the reference method used to evaluate accuracy of previous proposed prediction equations in the body fat assessment from skinfold thickness, this study has chosen DXA as the gold-standard. Although several studies and reviews agree on ADP as the most reliable technique in the assessment of body fat,^(29,31,32) DXA has become the most extended tool for evaluating body composition in children and adolescents because is quick, easy and more applicable in clinical practice.⁽²⁵⁾ In fact, DXA has been already and widely used in clinical context and also in research works for the validation of alternative methods for estimating body fat in children and adolescents.^(7,31,32)

Some limitations should be recognized in the study. The wide age range of participants, as well with their different stages of puberty, for example, may be affecting the results of this study. Proposed equations chosen for the study differ in the age range for which they were validated (Table 1): some of them for younger populations (Brook et al), some of them for adolescent population (Durnin et al). Trying to solve it, the study was also carried out by groups of pubertal development, but none of the proposed equations have been able to be chosen as accurate in any of the pubertal groups either.

Consequently, it is not possible with our results to define one of the published equations as an accurate one for predicting %BF in this specific population. Further investigations are needed and the development of a new prediction equation specifically designed for this population may be really helpful.

Conclusion

Prediction equations included in our study have not shown enough accuracy to estimate %BF in our sample of children and adolescents with type 1-diabetes compared with DXA. Further research on this topic could help to develop new specifically designed equations more accurate for this specific population.

References

1. Gregory JW, Wilson AC, Greene SA. Body fat and overweight among children and adolescents with diabetes mellitus. Department of Child Health, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK. *Diabet Med.* 1992 May; 9(4): 334-8.
2. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E and Debatin KM. Department of Paediatrics, University of Ulm, Germany. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia.* 1998 May; 41(5): 542-7.

3. Ingberg CM, Sarnblad S, Palmer M, Schvarcz E, Berne C and Amant J. Department of Internal Medicine, Orebro University Hospital and Uppsala University , Sweden. Body composition in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003 Dec; 20(12): 1005-11.
4. Krishnan S, Copeland KC, Bright BC, Gardner AW, Blackett PR, Fields DA. Impact of type 1 diabetes and body weight status on cardiovascular risk factors in adolescent children. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 May;13(5):351-6.
5. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Mlynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009; 15(4): 233-9.
6. Ara I, Vicente-Rodriguez G, Perez-Gomez J, Jimenez-Ramirez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, et al. Influence of extracurricular sport activities on body composition and physical fitness in boys: a 3-year longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 1062–1071.
7. Fields DA, Goran MI. Body composition techniques and the four-compartment model in children. *J Appl Physiol*. 2000; 89: 613–620.
8. Parker L, Reilly JJ, Slater C, Wells JC, Pitsiladis Y. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obes Res*; 2003; 11: 852–858.
9. Ara I, Moreno LA, Leiva M T, Gutin B, Casajus JA. Adiposity, physical activity, and physical fitness among children from Aragon, Spain. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15: 1918–1924.
10. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Sarriá A, et al. The AVENA Study Group. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition*. 2003; 19: 481–486.
11. Durnin JV, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr*. 1967; 21: 681–689.
12. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child*. 1971; 46: 182–184.

13. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32: 77–97.
14. Johnston J L, Leong MS, Checkland EG, Zuberbuhler PC, Conger PR, Quinney HA. Body fat assessed from body density and estimated from skinfold thickness in normal children and children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1362–1366.
15. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988; 60: 709–723.
16. Espana Romero V, Ruiz JR, Ortega FB, Artero EG, Vicente-Rodriguez G, Moreno LA, et al. Body fat measurement in elite sport climbers: comparison of skinfold thickness equations with dual energy X-ray absorptiometry. *J Sports Sci.* 2009; 27: 469–477.
17. Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarria A, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 1158–1166.
18. González-Agüero A, Vicente-Rodríguez G, Ara I, Moreno JA, Casajús JA. Accuracy of prediction equations to assess percentage of body fat in children and adolescents with Down syndrome compared to air displacement plethysmography. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 1764–1769
19. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JVGA. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child.* 1995; 73(4): 305-310.
20. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels associated with excess gain in fat mass in girls, but no boy's, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1188-93.
21. e-Conocimiento. [Internet] Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón; [cited 2015 Oct 31];[about 2 screens]. Available in: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.estaticas.do?app=investigacion/ofrecemos/ceica/&file=/index.html>
22. ISAK. International Standards for Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry 2001.

23. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kertr D, Gore C, Marfell-Jones M. Measurement techniques in anthropometry. In K. Norton and T. Olds (Eds). *Anthropométrica*. Sydney: UNSW; 1996. p 22-75.
24. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 1: 307-310.
25. Michels N, Huybrechts I, Bammann K, Lissner L, Moreno L, Peeters M et al. Caucasian children's fat mass: routine anthropometry vs air-displacement plethysmography. *Br J Nutr*. 2013; 109: 1528–1537.
26. Wells JCK, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M and Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 904–912.
27. Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, Harsha DW and Champagne C. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 980–990.
28. Wong WW, Stuff JE, Butte NF, Smith EO and Ellis KJ. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *Am J Clin Nutr*. 2000; 73: 348–354.
29. Silva D, Ribeiro AS, Pavao FH, Ronque E, Avelar A, Silva AM et al. Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment models as the reference method: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(5): 475-486.
30. Wells GD, Heale L, Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu E, Coates AL et al. Assessment of body composition in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(10): 1025-32.
31. Gately PJ, Radley D, Cooke CB, Carroll S, Oldroyd B, Truscott JG et al. Comparison of body composition methods in overweight and obese children. *J Appl Physiol*. 2003; 95: 2039-2046.
32. Fields DA, Goran MI and Mc Crory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 453-67.

Table 1. Published equations used to calculate total body density and percentage of body fat in children and adolescents from skinfold thickness.

| Authors | Population | Equations |
|-----------------------------|------------|---|
| Durnin and Rahaman (1967) | 13–15.9 y | F (13–15.9): $D = 1.1369 - 0.598 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ M (13–15.9): $D = 1.1533 - 0.0643 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ |
| Durnin and Womersley (1974) | 16–19.9 y | F (16–19.9): $D = 1.1549 - 0.0678 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ M (16–19.9): $D = 1.162 - 0.063 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ |
| Johnston et al. (1988) | 8–14 y | F: $D = 1.144 - 0.06 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ M: $D = 1.166 - 0.07 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ |
| Brook (1971) | 1–11 y | F: $D = 1.2063 - 0.0999 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ M: $D = 1.169 - 0.0788 (\log \text{ sum of 4 skinfolds})$ |
| Slaughter et al. (1988) | 10–17 y | All F: $\%BF = 1.33(\text{tric} + \text{subsc}) - 0.013(\text{tric} + \text{subsc})^2 - 2.5$ Prepubertal M: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subsc})^2 - 1.7$ Pubertal M: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subsc})^2 - 3.4$ Post-pubertal M: $\%BF = 1.21(\text{tric} + \text{subsc}) - 0.008(\text{tric} + \text{subsc})^2 - 5.5$ All F when $(\text{tric} + \text{subsc}) > 35 \text{ mm}$: $\%BF = 0.546(\text{tric} + \text{subsc})^2 + 9.7$ All M when $(\text{tric} + \text{subsc}) > 35 \text{ mm}$: $\%BF = 0.783(\text{tric} + \text{subsc})^2 + 1.7$ |
| Siri (1961) | Adults | M and F: $\%BF = (4.95/D - 4.5) 100$ |

%BF: percentage of body fat; y: years; F: female; M: male; D: density; log: \log_{10} (sum of biceps, triceps, subscapular and suprailliac skinfolds)

Table 2. Physical characteristics of participants (mean \pm sd)

| | All | Males | Females |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| n | 74 | 37 | 37 |
| Age (y) | 12.8 \pm 3.0 | 13.1 \pm 2.7 | 12.4 \pm 3.3 |
| Weight (kg) | 44.9 \pm 12.9 | 45.8 \pm 11.9 | 43.9 \pm 14.0 |
| Height (cm) | 152.5 \pm 15.2 | 155.5 \pm 15.2 | 149.5 \pm 14.7 |
| BMI (kg/m ²) | 18.8 \pm 2.8 | 18.6 \pm 2.2 | 19.1 \pm 3.3 |

Table 3. Clinical characteristics of participants

| | DXA (n=74) |
|-------------------------------|-----------------------|
| Age (y) | 12.8 \pm 3.0 |
| Tanner* | A(24) / B(21) / C(29) |
| Duration of diabetes (y) | 4.9 \pm 3.1 |
| Daily insulin dosage (U/kg/d) | 1.1 \pm 0.3 |
| HbA1c (%) | 7.7 \pm 1.1 |

* A (Tanner 1), B (Tanner 2-3), C (Tanner 4-5)

Table 4. Percentage of body fat (%BF; mean \pm sd), inter-methods difference and 95% limits agreement for %BF predicted by using body equations and DXA.

| Prediction equation | TBD | Percentage of body fat | Inter-methods difference | 95% limits of agreement |
|---------------------|--------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Slaughter | | 21.0 \pm 7.7 | 4.83188* | 9.81 |
| Durnin | 1.0463 | 23.0 \pm 6.7 | 2.74301* | 8.08 |
| Johnston | 1.0506 | 21.0 \pm 6.1 | 4.68752* | 4.41 |
| Brook | 1.0428 | 24.6 \pm 7.5 | 1.14259* | 10.93 |
| DXA | | 25.7 \pm 7.8 | - | |

TBD: total body density; DXA: dual energy x-ray absorptiometry. * $p < 0.05$ vs DXA

Table 5. Percentage of body fat (%BF; mean±sd), inter-methods difference and 95% limits agreement for %BF predicted by using body equations and DXA: by groups of pubertal development.

| Prediction equation | Percentage of body fat | Inter-methods difference | 95% limits of agreement |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <u>Pre-pubertal group[†]</u> | | | |
| Slaughter | 21.10 +/- 5.98 | 6.69632* | 8.91 |
| Durnin | 22.78 +/- 6.00 | 5.12351* | 6.50 |
| Johnston | 20.39 +/- 5.75 | 7.51305* | 6.71 |
| Brook | 23.54 +/- 7,26 | 4.36879* | 8.97 |
| DXA | 27.80 +/- 6.95 | - | |
| <u>Pubertal group[†]</u> | | | |
| Slaughter | 20,92 +/- 8,50 | 3,82198* | 9,78 |
| Durnin | 23,04 +/- 7,11 | 1,47678* | 7,78 |
| Johnston | 21,33 +/- 6,35 | 3,18458* | 8,14 |
| Brook | 25,09 +/- 7,60 | - 0,57347 | 10,45 |
| DXA | 24,74 +/- 8,08 | | |

DXA: dual energy x-ray absorptiometry.

[†] Pre-pubertal group (Tanner 1); pubertal group (Tanner 2-5)

* p<0.05 vs DXA

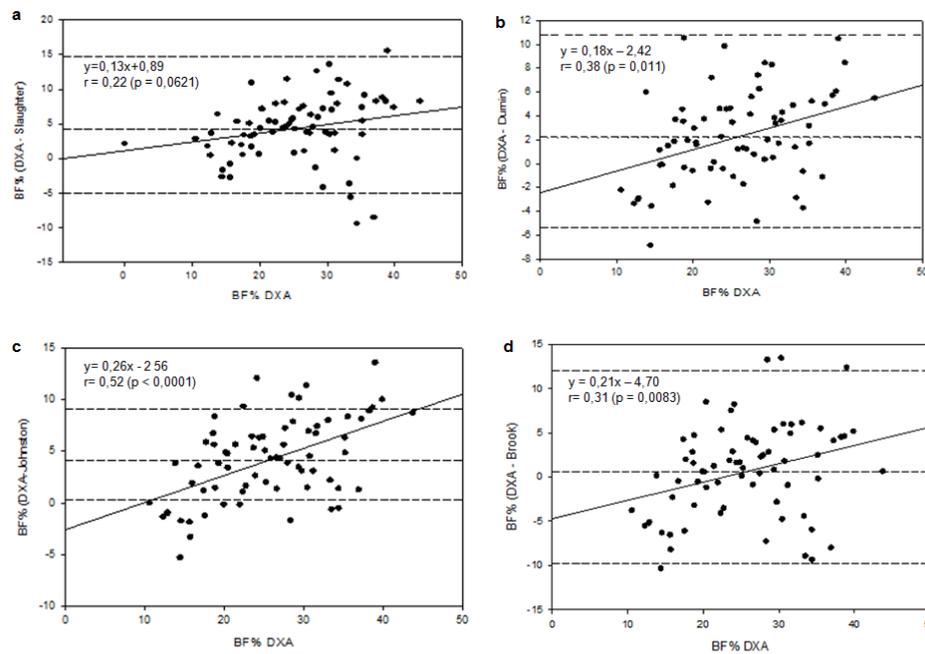


Fig 1. Comparison of predicted BF% between skinfold thickness equations [(a) Slaughter et al., (b) Durnin et al., (c) Johnston et al. and (d) Brook] and DXA by Bland-Altman plots. Central lines represent mean difference between methods. Upper and lower broken lines represent the 95% limits of agreement (inter-methods difference $\pm 1,96$ sd of the differences). The solid line in each plot represents the linear regression between BF% by DXA and differences between methods, its correlation (r) and significance (p). TBD has been calculated by equations pointed out in each plot and then converted into BF% via Siri's equation in (b)-(d). Note: BF%: body fat percentage; DXA: dual energy x-ray absorptiometry.

12.3. Valoración de la adiposidad y el riesgo cardiovascular en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 frente a un grupo control de adolescentes sanos. (pendiente de publicación)

Autores: Marta Vega Velasco Manrique^a, Mercedes Rodríguez Rigual^b, Luis Moreno^{c,d}, Germán Vicente Rodríguez^{*c,e} and Gloria Bueno Lozano^{*a,f}.

^aDepartamento de Pediatría Universidad de Zaragoza. ^bEspecialista en Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^cGrupo GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development), Universidad de Zaragoza. ^dSchool of Health Science (EUCS), Department of Physiatry and Nursing. Universidad de Zaragoza, C/ Domingo Miral s/n, 50009-Zaragoza, Spain. ^eFaculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing. Universidad de Zaragoza, Ronda Misericordia 5, 22001-Huesca, Spain. ^fEspecialista en Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.

**Igual contribución.*

Resumen

Objetivo: Comparar la adiposidad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) en un grupo de adolescentes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 frente a un grupo de controles sanos y estudiar la influencia de la adiposidad como factor de riesgo independiente en el grupo con diabetes.

Métodos: Se han incluido 50 pacientes con DM tipo 1 menores de 18 años, púberes y en tratamiento con una pauta intensiva de insulina y 50 controles sanos con la misma distribución por sexo, edad y estadio puberal. Se les realizó un estudio antropométrico (peso, talla, índice de masa corporal, pliegues subcutáneos, circunferencias) y de composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DXA). Se determinaron también tensión arterial (TA), colesterol LDL (c-LDL), colesterol HDL (c-HDL), triglicéridos (TG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se definió mal control glucémico para cifras de HbA1c $\geq 7,5\%$. Se incluyeron como factores de riesgo CV: BMI \geq percentil 95 para el sexo y la edad; TA \geq percentil 90 para el sexo, la edad y la talla; c-LDL ≥ 100 mg/dl; HDL ≤ 40 mg/dl; TG ≥ 150 mg/dl. El grado de significación estadística se definió para $p \leq 0.05$.

Resultados: En el grupo de diabéticos, las mujeres presentaron mayor IMC y niveles más altos de grasa corporal que los varones; sin embargo, no se observaron diferencias frente a las mujeres sanas. El 58% de los pacientes presentó algún factor de riesgo CV y el 14% dos o más de ellos, siendo la dislipemia el causante de este riesgo en todos los casos, ya que no se detectaron casos de hipertensión (HTA) ni obesidad. El factor de riesgo más prevalente fue el c-LDL elevado. Globalmente, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de riesgo CV entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control; aunque los diabéticos con niveles subóptimos de HbA1c sí mostraron riesgo más frecuente que los controles sanos. Se ha observado mayor frecuencia

de dislipemia y de riesgo CV en los pacientes con mal control glucémico y con niveles mayores de grasa corporal.

Conclusiones: El estudio ha evidenciado un perfil lipídico aterogénico más frecuente en los adolescentes diabéticos que presentaban control glucémico subóptimo que en los adolescentes sanos, diferencia no encontrada al comparar globalmente al grupo de diabéticos con el grupo control. Tanto el mal control glucémico como el exceso de grasa han demostrado asociación con un perfil lipídico de riesgo.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, adolescencia, grasa corporal, adiposidad, riesgo cardiovascular.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la población con diabetes mellitus (DM) tipo 1, siendo diez veces más frecuente que en la población general.^{1,2} La mortalidad asociada a ECV es incluso mayor que la derivada de las complicaciones microvasculares secundarias a la diabetes.³ Sin embargo, no está claro si es la propia enfermedad la responsable de esta mayor mortalidad o se debe a la presencia de comorbilidades asociadas, principalmente la enfermedad renal.¹

Por otra parte, estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con DM tipo 1 tienden a desarrollar la ECV a edades más tempranas que la población general,⁴ pero no se conoce con certeza en qué manera afecta a varones y mujeres con DM tipo 1 respecto a la población general y qué implicaciones podría tener. Aunque la ECV no se manifiesta clínicamente hasta la edad adulta, diversos estudios han documentado la presencia de un riesgo cardiovascular (CV) aumentado en adolescentes con DM tipo 1,¹ así como mayor riesgo de eventos cardiovasculares subclínicos o clínicos tempranos.^{3,5,6,7} Resultados sobre el espesor carotídeo han demostrado presencia de aterosclerosis ya en la infancia, siendo más prevalente en los niños con DM tipo 1.^{1,8} Al parecer, los cambios se inician poco después del diagnóstico de la enfermedad y se aceleran durante la pubertad¹, por lo que es fundamental identificar y prevenir los factores de riesgo ya en edades muy tempranas.

El mal control glucémico, la hipertensión y la dislipemia parecen ser los principales factores de riesgo CV en la población con DM tipo 1.⁹ También el sobrepeso durante la infancia y la adolescencia podría incrementar dicho riesgo.^{8,9} Y en ello coinciden distintos organismos y asociaciones profesionales como la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) o la *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), entre otras.

Estudios multicéntricos realizados en población con DM tipo 1 han demostrado la importancia de la hiperglucemia en el desarrollo de la ECV, objetivando una reducción del 57% en la aparición de eventos CV graves con la intensificación del control glucémico desde la juventud.^{8,10-12} Sin embargo, la intensificación del control glucémico ha reducido pero no ha eliminado las complicaciones cardiovasculares. En particular, el tratamiento intensivo se ha

asociado con una ganancia de peso, que conlleva un empeoramiento en el perfil lipídico y el resto de factores de riesgo CV.^{4,13} De hecho, la obesidad en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 se considera un predictor de ECV en la edad adulta.^{4,14} Especialmente la de distribución central, que se ha relacionado con perfiles lipídicos más aterogénicos, niveles más altos de tensión arterial, mayor riesgo de resistencia a la insulina y aparición de síndrome metabólico.⁴ Pero no queda tan claro si estos factores de riesgo están presentes ya durante la adolescencia.

El desarrollo de la ECV en la población con DM tipo 1 es un tema investigado pero todavía con varios interrogantes abiertos, sobre todo en edades tempranas de la vida. Con este estudio, y mediante la valoración del riesgo CV en un grupo de niños y adolescentes púberes frente a otro grupo control de sujetos sanos con las mismas características se pretende conocer: 1) si se objetiva un mayor riesgo CV en los adolescentes diabéticos que en los sanos; 2) si este riesgo es mayor en las mujeres que en los varones; 3) si el riesgo aumenta por la propia enfermedad o influye el mal control glucémico de la enfermedad y/o la presencia de obesidad.

Material y métodos

Población estudiada y diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal retrospectivo en el que han participado 50 pacientes pediátricos (tabla 1) con el diagnóstico de DM tipo 1 controlados en dos unidades de Endocrinología Pediátrica (Hospital Infantil Miguel Servet; Zaragoza, España y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; Zaragoza, España). Todos ellos recibían tratamiento con una pauta intensiva de insulina consistente en 1 o 2 dosis diarias de insulina basal y múltiples bolus de insulina rápida preprandiales. Se establecieron como criterios de inclusión: (1) diagnóstico previo de DM tipo 1; (2) edad inferior a 18 años; (3) haber iniciado ya el desarrollo puberal (estadios 2 a 5 de la clasificación Tanner, ambos incluidos); (4) tratamiento con insulino terapia intensiva según la pauta basal-bolus (1 o 2 dosis de insulina basal por la mañana o mañana y noche, junto con al menos 3 dosis de insulina rápida preprandiales). Se consideraron criterios de exclusión: (1) coexistencia de otras enfermedades crónicas o autoinmunes; (2) menos de un año de evolución desde el diagnóstico de la diabetes. Se obtuvo consentimiento informado de todos los padres/tutores legales y de los propios participantes mayores de 12 años. El estudio se realizó siguiendo los criterios de la Declaración de Helsinki, habiendo recibido evaluación favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).¹⁵

Se seleccionó como grupo control una muestra de 50 sujetos sanos aragoneses con la misma distribución por sexo, edad y estadio puberal que el grupo de diabéticos. La muestra se obtuvo de la base de datos del proyecto de investigación HELENA (*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*; código 007034)¹⁶, compuesta por niños y adolescentes sanos de distintos puntos de Europa.

Valoración antropométrica y de composición corporal

Todos los participantes fueron medidos descalzos con un tallímetro inextensible rígido de pared con una precisión de 0,1 cm (SECA 225, Hamburg, Germany) y pesados en ropa interior con una báscula de precisión 0,1 kg (SECA 861, Hamburg, Germany). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula peso (kg) dividido entre talla al cuadrado (m²). El grosor de los pliegues subcutáneos (tricipital, subescapular y suprailíaco) fue medido por triplicado en el lado izquierdo del cuerpo con un plicómetro de precisión 0,2 mm (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Kinantropometría Avanzada (ISAK)¹⁷. Las circunferencias de cintura y cadera fueron medidas también por triplicado con una cinta métrica con precisión 0,1 cm (Holtain, UK). El valor final fue la media de las tres medidas obtenidas. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo explorador.

Para la medición de la tensión arterial (TA) se utilizó el método auscultatorio, con esfigmomanómetro de mercurio (Riester minimus II, Germany) y de acuerdo con el método aprobado por el “*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*”. Se tomaron de referencia las tablas de la *Task Force for Blood Pressure in Children*.¹⁸

El estudio de composición corporal también incluyó la determinación de la cantidad de masa grasa y masa magra mediante densitometría dual de rayos X (DXA; QDR-Explorer Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA), siguiendo la técnica descrita en la literatura.¹⁹ Las variables incluidas en el estudio fueron: masa grasa, masa libre de grasa y porcentaje de masa grasa, tanto de cuerpo completo (FMt, LMT, %FMt) como de la región abdominal (FMa, LMa, %FMa).

Valoración bioquímica

Las determinaciones analíticas se realizaron en una muestra de sangre venosa extraída mediante punción cubital, con el paciente en ayunas y en fecha próxima al día de la valoración antropométrica y de composición corporal. Se incluyeron las siguientes variables: glucemia (mg/dl), HbA1c (en % según la equivalencia para el método empleado en el Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) y perfil lipoproteico (mg/dl), que incluyó colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL) y triglicéridos (TG). La HbA1c se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (ADAMS-A1c HA-8180v, Menarini Diagnostics, Florencia, Italia). Los lípidos se determinaron mediante tecnología Beckman Coulter (modelo AU 5400, EEUU): los TG con método enzimático estándar, el c-HDL mediante técnica de precipitación y los valores de c-LDL según la fórmula de Friedewald en sujetos con TG < 400 mg/dl.

Valoración del riesgo cardiovascular

Las variables incluidas como factores de riesgo para determinación del riesgo CV tanto en el grupo de diabéticos como en el de sanos fueron las propuestas por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) en las guías de 2014 (tabla 2).⁸ Para valorar el IMC se utilizaron las tablas percentiladas de la *International Obesity Task Force* (IOTF).²⁰ La HbA1c, también incluida en las guías de la ISPAD, se ha estudiado como factor de riesgo independiente sólo en el grupo con diabetes. Para la definición de síndrome metabólico se emplearon los

criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF) para la edad pediátrica ²¹ (tabla 3), tomando como valores de referencia para la circunferencia abdominal las tablas de *Fernández et al* ²² para población de origen europeo.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se presentaron en forma de media \pm desviación estándar (DS) y las cualitativas en forma de distribución de frecuencias. Se emplearon test estadísticos no paramétricos, dado que el tamaño muestral de los grupos a comparar en todos los casos fue inferior a 30 sujetos. Se empleó la U de Mann Whitney para estudiar la diferencia de medias entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas, el Kruskal Wallis para variables cuantitativas y cualitativas no dicotómicas y el test exacto de Fisher para estudiar la diferencia de frecuencias entre variables cualitativas. El grado de significación estadística se definió para $p \leq 0.05$.

Resultados

Las características del grupo de pacientes con DM tipo 1 y el grupo control se presentan en la tabla 1. En el momento del estudio, todos los sujetos habían iniciado ya la pubertad, encontrándose la mayoría en fases avanzadas de la misma.

Al estudiar el IMC y la composición corporal de la muestra de diabéticos, se ha observado un IMC significativamente mayor en las mujeres que en los varones, y lo mismo ha ocurrido con los pliegues subcutáneos y la cantidad de grasa tanto abdominal como de cuerpo completo (todas $p < 0,05$; tabla 4). Comparando con el grupo control, las mujeres con DM tipo 1 no han mostrado diferencias respecto a las sanas ni en el IMC ni en la cantidad de grasa medida por DXA. Por el contrario, los varones diabéticos sí mostraron cifras menores de grasa abdominal que los varones sanos ($p < 0,05$; tabla 5).

En cuanto al estudio del riesgo CV en los pacientes con DM tipo 1, un 58% presentó algún factor de riesgo de los estudiados y un 14% dos o más de ellos (tabla 6); siendo en todos los casos factores marcadores de dislipemia los causantes del riesgo, ya que no se detectó ningún paciente con HTA ni obesidad ($IMC \geq p95$). El factor de riesgo más prevalente fue la presencia de $c\text{-LDL} \geq 100$ mg/dl, seguido de $c\text{-HDL} \leq 40$ mg/dl y $TG \geq 150$ mg/dl. No se observaron diferencias entre sexos en los niveles de c-LDL, c-HDL, TG, TA y HbA1c (tabla 4). Comparando el riesgo CV entre el grupo de diabéticos y el grupo de sanos, se observaron diferencias en los niveles de c-LDL, que se mostraban significativamente mayores en las mujeres diabéticas que en las sanas (tabla 5; $p < 0.05$), pero no se encontraron otras diferencias en el resto de factores en ninguno de los dos sexos. Tampoco se halló significación estadística al estudiar la proporción de sujetos que presentaban ≥ 2 factores de riesgo CV o que cumplieran criterios de síndrome metabólico en ambos grupos (tabla 6)

Al comparar el riesgo CV en los pacientes con sobrepeso frente a aquellos con normopeso, no se hallaron diferencias en los factores estudiados (TA, c-LDL, c-HDL y TG; datos no mostrados); aunque sí se pudieron objetivar niveles progresivamente mayores de grasa en los sujetos que presentaban ninguno, uno o ≥ 2 factores de riesgo CV ($p < 0.05$, fig.1).

En cuanto al control metabólico de los pacientes con diabetes, un 56% de los sujetos presentó un mal control glucémico ($HbA1c \geq 7,5\%$), con niveles de grasa corporal total significativamente mayores que los sujetos bien controlados (tabla 7). También se objetivó mayor prevalencia de uno o más factores de riesgo CV en los sujetos mal controlados frente a los mejor controlados ($p < 0.05$; fig.2). Dados estos resultados, se comparó de nuevo el riesgo CV del grupo control respecto al grupo de diabéticos, tomando en este caso sólo los mal controlados, y obteniendo una mayor proporción de sujetos con niveles sub-óptimos de c-HDL y presencia de algún factor de riesgo CV en el grupo de estudio (tabla 6).

Discusión

Como principales resultados del estudio habría que destacar: 1) que no existen diferencias en la composición corporal de los adolescentes diabéticos frente a los controles sanos; 2) mayor cantidad de grasa corporal se asocia a la presencia de más factores de riesgo CV en los adolescentes diabéticos; 3) los pacientes con mal control glucémico presentan mayor número de factores de riesgo CV respecto a los sujetos sanos.

Con respecto a la composición corporal, está descrita en la literatura una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantojuvenil con DM tipo 1 que en la población sana de la misma edad,^{4,23-25} siendo la diferencia más acusada durante la etapa de la pubertad.²⁵⁻²⁸ Esta mayor ganancia ponderal observada en los adolescentes diabéticos frente a los sanos se ha relacionado en algunos estudios con un mayor depósito de grasa corporal.²⁹ Nuestro trabajo, sin embargo, no ha encontrado diferencias significativas ni en el IMC ni en la composición corporal de los pacientes púberes respecto al grupo de controles sanos. Sí se ha objetivado el dimorfismo sexual descrito en diferentes estudios en los adolescentes con DM tipo 1,²⁸⁻³¹ consistente en cifras mayores de IMC y grasa corporal en las mujeres frente a los varones; pero, según los resultados de nuestro trabajo, esta diferencia no se acompaña de una mayor adiposidad en las mujeres diabéticas frente a las sanas.

Al valorar el papel del sobrepeso y la obesidad en el riesgo CV de los adolescentes diabéticos, lo primero cabe destacar la ausencia de obesidad y la baja prevalencia de sobrepeso (6%) en el grupo de estudio, frente a las prevalencias encontradas en otros trabajos: 5.4-18% de obesidad y 15-24% de sobrepeso.^{23,24,32,33} No se ha podido realizar un estudio comparativo entre sujetos obesos y no obesos. Sin embargo, sí se han podido estudiar los niveles de IMC y de grasa corporal en función de la presencia de riesgo CV, objetivándose niveles progresivamente mayores de grasa en los grupos que presentaban 1 o más factores de riesgo CV frente al grupo sin riesgo. Esto se traduce en una asociación directa entre grasa corporal y riesgo CV, riesgo definido únicamente por marcadores de dislipemia (c-LDL, c-HDL, TG) dada la ausencia de sujetos con HTA en el grupo de estudio. Estudios previos ya habían descrito esta asociación entre exceso de grasa y obesidad con perfiles lipídicos más aterogénicos.³⁴⁻³⁶

Otro factor que ha demostrado asociación con perfiles lipídicos de riesgo en población con DM tipo 1 es el mal control metabólico de la enfermedad, definido por niveles de HbA1c $\geq 7,5\%$.³⁵⁻³⁷ Esta asociación ha sido encontrada también en el estudio actual, al obtenerse una frecuencia significativamente mayor de presentar algún grado de dislipemia (≥ 1 factor de riesgo CV) entre los pacientes mal controlados que entre los que llevaban un control glucémico óptimo. Parece, por tanto, que el mal control glucémico y la presencia de hiperglucemia influyen en el riesgo CV de los adolescentes con DM tipo 1, como ya se había reportado en otras ocasiones.^{8,10} El estudio también ha encontrado mayor cantidad de grasa corporal total en los pacientes con control metabólico deficiente frente a los de control metabólico óptimo, pudiéndose establecer una relación directa entre el control glucémico, la cantidad de grasa y la presencia de dislipemia como marcador de riesgo CV.

A pesar de confirmarse con nuestro estudio la influencia de los factores anteriores sobre el desarrollo de ECV en la población con DM tipo 1, cada vez está adquiriendo más importancia la teoría de que debe existir un riesgo intrínseco a la propia enfermedad. Por ejemplo, el papel de la resistencia a la insulina (RI) que tanta importancia tiene en la patogenia de la ECV en los sujetos con diabetes tipo 2 está emergiendo como un factor importante en los jóvenes con DM1.^{1,38} Se ha encontrado un grado de RI mayor en adolescentes diabéticos que en controles sanos, ambos con normopeso, y similar en diabéticos con normopeso y en controles obesos.³⁹ Esta RI se asocia con un perfil lipídico más aterogénico^{40,41} y podría explicar parte del riesgo CV no atribuido a la hiperglucemia.^{1,39,42} Aunque esta RI va intrínseca a la propia enfermedad y no se puede evitar su desarrollo según los conocimientos actuales, factores como la obesidad, la grasa de distribución central y la hiperglucemia secundaria a un mal control de la diabetes pueden incrementarla o acelerar su aparición. Por tanto, actuando sobre estos factores extrínsecos y modificables estamos actuando directa o indirectamente en la prevención del desarrollo de la ECV.

Comparando el riesgo CV de los adolescentes con DM tipo 1 frente a los controles sanos, nuestro estudio no ha encontrado globalmente diferencias significativas en los factores estudiados, al contrario de lo que describen algunos trabajos.^{1,41,43} Pero sí se han encontrado diferencias al seleccionar sólo los pacientes con un control metabólico subóptimo; de forma que los adolescentes diabéticos con niveles altos de HbA1c ($\geq 7,5\%$) presentaron con más frecuencia un perfil lipídico de riesgo que los adolescentes sanos, sin encontrarse esta diferencia ligada a ninguno de los dos sexos. Los resultados coinciden con los de estudios previos, que refieren perfiles lipídicos peores en jóvenes diabéticos con niveles subóptimos de HbA1c que en sujetos controles, mientras que aquellos con control glucémico óptimo manifestaban similar o incluso menor aterogenicidad que los jóvenes no diabéticos.^{44,45}

Al realizar el estudio comparativo por sexos, se encontraron niveles mayores de c-LDL en las adolescentes diabéticas que en las sanas, sin observarse diferencias en el resto de factores de riesgo estudiados. Buscando la frecuencia con la que se presentó el c-LDL como factor de riesgo en ambos grupos, ésta fue mayor entre las diabéticas, aunque no de una forma estadísticamente significativa, no pudiéndose confirmar con estos datos un riesgo claramente aumentado en las adolescentes diabéticas frente a las sanas tal y como se ha descrito en estudios previos.^{1,43,46} Al parecer, un perfil más androgénico y factores relacionados con una

mayor resistencia a la insulina en las mujeres con DM1 podría explicar parcialmente esta pérdida de protección.^{43,46} Por otra parte, este incremento del riesgo que presentan las mujeres diabéticas respecto de las sanas parece igualar el riesgo entre varones y mujeres con diabetes, según describen algunos estudios.^{46,47} Otros trabajos han documentado un riesgo incluso mayor en las mujeres diabéticas frente a los varones.^{43,48} En nuestro estudio, no se han objetivado diferencias entre sexos ni en el control glucémico ni el resto de factores de riesgo estudiados. Así, con los resultados obtenidos, es posible concluir que, a pesar del mayor IMC y la mayor cantidad de grasa descrita en las mujeres del grupo de adolescentes con DM tipo 1 frente a los varones, éstas no presentan un riesgo CV aumentado con respecto a ellos ni tampoco han mostrado un riesgo significativamente superior a las mujeres del grupo control.

Haciendo una valoración de los resultados obtenidos, cabría resaltar la óptima composición corporal de los pacientes incluidos en el estudio. La escasa prevalencia de sobrepeso y obesidad podría explicar en parte la ausencia de un riesgo CV aumentado con respecto al grupo control como se describe en la literatura. No se puede decir lo mismo del grado de control metabólico, con un 57% de pacientes presentando niveles de HbA1c $\geq 7,5\%$; factor que sí ha demostrado incrementar el riesgo del grupo de diabéticos respecto a la población sana, y sobre el que sería aconsejable intervenir para reducir el riesgo CV de nuestros pacientes. Por otra parte, puede considerarse una limitación en la interpretación de resultados el tamaño de la muestra utilizado. Aunque se trata de una muestra bastante representativa de la población diana propuesta para el estudio y consideramos que representa de forma fidedigna la prevalencia de la diabetes tipo 1 entre los adolescentes de nuestro medio, quizás resulta estadísticamente insuficiente a la hora de realizar subgrupos y extraer conclusiones con fuerza significativa. Por otra parte, cabe destacar la importancia de un estudio como este dada la escasez de literatura encontrada al respecto en nuestra población diana. El diseño transversal utilizado ha permitido resolver algunas cuestiones planteadas, permitiendo conocer el riesgo CV presente en edades tempranas de la enfermedad así como identificar los factores modificables sobre los que se puede incidir a la hora de establecer unas pautas de prevención los más precoces posibles. Sin embargo, no es posible predecir cuál será la evolución posterior del riesgo CV en la edad adulta, por lo que recalamos la importancia de continuar con estudios longitudinales que muestren tanto la evolución del riesgo como la aparición de eventos CV en el futuro.

Conclusiones

Este estudio ha evidenciado un perfil lipídico aterogénico (c-LDL ≥ 100 mg/dl, c-HDL ≤ 40 mg/dl y/o TG ≥ 150 mg/dl) más frecuente en los adolescentes diabéticos que presentaban control glucémico subóptimo (HbA1c $\geq 7,5\%$) que en los adolescentes sanos. Obviando, sin embargo, el control metabólico de los pacientes diabéticos, globalmente no han presentado mayor riesgo CV que el grupo control. Tampoco se han objetivado diferencias significativas en ambos sexos, observándose un riesgo CV similar en varones y mujeres con DM tipo 1. Tanto el mal control glucémico como el exceso de grasa han demostrado asociación con un perfil lipídico de riesgo; por ello, sería deseable seguir trabajando en estrategias que eviten la aparición de estos dos factores modificables, realizando intervenciones desde el inicio de la enfermedad, con el fin de

prevenir la ECV en etapas posteriores. Se necesitarían estudios longitudinales más amplios para conocer la implicación de estos factores de riesgo en la edad adulta y en el desarrollo de ECV.

Bibliografía

1. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in Young people with type 1 diabetes. *J of Cardiovasc.* 2012; 5: 446-462.
2. Laing SP, Swerdlow Aj, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetología.* 2003; 46(6): 760-765.
3. American Diabetes Association. Children and adolescents. Sec.11. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015.* *Diabetes Care.* 2015; 38(suppl.1): s70-s76.
4. Velasco Manrique MV, Gómez Cabello A, González Agüero A, Rodríguez Rigual M, Moreno L, Vicente Rodríguez G et al. Adiposidad en niños y adolescentes con diabetes tipo 1: situación actual y controversias. *Nutr Hosp.* 2014; 30(6)
5. Mehar B, Satler M et al. Endothelial progenitor cells are related to glycemic control in children with type 1 diabetes over time. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1647–1653
6. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 :2911–2917
7. Orchard TJ, Forrest KY-Z, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1053–1059
8. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium.* *Pediatric Diabetes.* 2014; 15(29): 257-269
9. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Youth With Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 130: 1532-1558
10. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977–986.
11. Nathan DM et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643–2653.

12. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics* 2001; 139: 804–812.
13. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. Journal of the American Medical Association.* 1998; 280(2): 140–146.
14. Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A, Bell JD, Butte NF, Demerath EW, Gilsanz V, Pietrobelli A, Wells JCK. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatric Obesity.* 2012; 7: e42-e61.
15. e-Conocimiento. [Internet] Instituto Aragónés de Ciencias de la Salud. Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón; [citado 31 Oct 2015]; [aprox 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.estaticas.do?app=investigacion/ofrecemos/ceica/&file=/index.html>
16. Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence. Sixth Framework Programme 2002-2006. <http://www.helenastudy.com/abstract.php>. Consultado el 11/10/2015
17. ISAK. International Standards for Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry 2001
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group in 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): 555-76.
19. Gómez-Bruton A, Gonzalez-Agüero A, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Swimming training repercussion on metabolic and structural bone development; benefits of the incorporation of whole body vibration or pilometric training; the RENACIMIENTO project. *Nutr Hosp.* 2014 Aug 1;30(2):399-409
20. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity.* 2012; 7(4): 284-294.
21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Ped Diabetes.* 2007; 8: 299-306.
22. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145: 439-44.

23. Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21:631-40.
24. Luczynski W, Szybowska A, Bossowski A, Ramotowska A, Recko P, Rembinska M, et al. Overweight, obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2010; 16: 83-8.
25. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E and Debatin KM. Department of Paediatrics, University of Ulm, Germany. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia.* 1998; 41(5): 542-7.
26. Thon A, Heinze E, Feilen KD, Holl RW, Schmidt H, Koletzko S et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 258 – 262.
27. Ingberg CM, Sarnblad S, Palmer M, Schvarcz E, Berne C and Aman J. Department of Internal Medicine, Orebro University Hospital and Uppsala University, Sweden. Body composition in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003; 20(12): 1005-11.
28. Domargard A, Sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1223-1228.
29. Gregory JW, Wilson AC, Greene SA. Body fat and overweight among children and adolescents with diabetes mellitus. Department of Child Health, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK. *Diabet Med.* 1992; 9(4): 334-8.
30. Bartz J, Sulzbach U, Heinze E, Teller WM and Holl RW. Body composition in type 1 diabetes mellitus. Bioimpedance measurements in 274 diabetic children, adolescents and young adults. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997;122(25-26): 815-9.
31. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gain in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1188-93.
32. Palomo Atance E, Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Ruiz Cano R, León Martín A, Giralt Muiña J. Prevalencia de obesidad y de factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78(6): 382-388.
33. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with Diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 4-11.
34. Reh CM, Mittelman SD, Wee CP, Shah AC, Kaufman FR, Wood JR. A longitudinal assessment of lipids in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(pt 2): 365–371.

35. Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Andrews JS, Shah AS, Crimmins N, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2013; 162: 101–107.
36. Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, Rohrer T, Wiemann D, Marg W, et al; German/Austrian Pediatric DPV Initiative. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes: reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 184–192.
37. Orchard TJ, Costacou T. When are type 1 diabetic patients at risk for cardiovascular disease? *Curr Diabetes Rep*. 2010; 10: 48–54.
38. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs D, Kretowsky A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes*. 2011; 60(1): 306-314.
39. Dabelea D, D'Agostino RB, Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetologia*. 2010; 54(1): 78-86.
40. Maahs DM, Nadeau K, Snell-Bergeon JK, Schauer I, Bergman B, West NA, et al. Association of insulin sensitivity to lipids across the lifespan in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 148–155.
41. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB Jr, et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2868–2876.
42. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2): 513-521.
43. Brown T, Snell-Bergeon JkK, Maahs DM, Wadwa RP. Loss of cardiovascular protection in women with type 1 diabetes may begin in adolescence. *Diabetes Suppl*. 2011.
44. Truong UT, Maahs DM, Daniels SR. Cardiovascular disease in children and adolescents with diabetes: where are we, and where are we going? *DTT*. 2012; 14(1): s11-s21.
45. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420
46. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes*. 2003; 52(11): 2833–2839.

47. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19(7): 689–697.
48. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13: 991–996.

Tabla 1. Características clínicas de ambos grupos de estudio

| | Grupo con diabetes tipo 1 | | Grupo control | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres |
| n | 26 | 24 | 26 | 24 |
| Edad media (años) | 14,48 ± 1,70 | 14,76 ± 2,14 | 14,28 ± 1,89 | 14,24 ± 1,88 |
| Estadio puberal / Tanner | T2(6), T3(8), T4(7), T5(5) | T2(1), T3(6), T4(8), T5(9) | T2(6), T3(3), T4(9), T5(8) | T2(2), T3(3), T4(9), T5(10) |
| Tiempo medio de evolución de la diabetes (años) | 5,63 ± 3,42 | 5,26 ± 3,59 | - | - |
| Edad media al debut de la diabetes (años) | 8,85 ± 3,55 | 9,52 ± 3,45 | - | - |
| Dosis media diaria de insulina (U/kg) | 1,10 ± 0,34 | 1,00 ± 0,27 | - | - |
| Insulina basal [†] | D(17), G(9) | D(15), G(9) | - | - |
| Insulina rápida (bolus) ^{††} | N(14), H(10), A(1) | N(12), H(11), A(1) | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 ± 1,85* | 20,80 ± 3,09* | 20,28 ± 2,91 | 20,55 ± 2,47 |
| Ratio WhtR | 0,43 ± 0,04* | 0,46 ± 0,05* | 0,46 ± 0,06 | 0,43 ± 0,03 |

IMC: índice de masa corporal; Ratio WhtR: ratio perímetro de cintura (cm) / talla (cm)

*p < 0,05; [†] Insulina basal: D (Detemir), G (Glargina); ^{††} Insulina rápida: N (Novorapid), H (Humalog), A (Apidra).

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular incluidos en el estudio (ISPAD 2014) ⁸

| |
|--|
| (a) TA \geq percentil 90 en función de la edad, el sexo y la talla |
| (b) Presencia de dislipemia, que incluye: c-LDL \geq 100 mg/dl ó c-HDL $<$ 40 mg/dl ó TG \geq 150 mg/dl |
| (c) IMC \geq percentil 95 en función de la edad y el sexo, según las tablas de la IOTF |
| (d) HbA1c \geq 7.5% * |

TA: Tensión Arterial, c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos, IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, IOTF: International Obesity Task Force. *Sólo en el grupo con diabetes mellitus tipo 1

Tabla 3. Criterios para la definición de síndrome metabólico en adolescentes según la IDF¹⁸

| GRUPO DE EDAD | CRITERIOS |
|-------------------------|---|
| ≥ 10 y < 16 años | Circunferencia abdominal \geq p90 + 2 de los siguientes: (a) TA \geq p90 en función de la edad, el sexo y la talla ó TAS ≥ 130 y TAD ≥ 85 (b) TG ≥ 150 mg/dl (c) c-HDL < 40 mg/dl (d) Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM conocida |
| ≥ 16 años | Circunferencia abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres + 2 de los siguientes: (a) TAS ≥ 130 y TAD ≥ 85 (b) TG ≥ 150 mg/dl (c) c-HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 en mujeres (d) Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM conocida |

TA: Tensión Arterial, c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos.

Tabla 4. Composición corporal y factores de riesgo CV en pacientes púberes con DM tipo 1: diferencias entre sexos.

| | Varones (media ± DS) | Mujeres (media ± DS) |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| n | 26 | 24 |
| Composición corporal | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 ± 1,85 | 20,80 ± 3,09* |
| FMa (gr) | 752,14 ± 285,57 | 1297,66 ± 610,13* |
| LMa (gr) | 5663,31 ± 1029,50 | 5145,65 ± 1270,71 |
| %FMa (%) | 11,92 ± 4,74 | 19,48 ± 5,45* |
| FMt (gr) | 9015,78 ± 2969,70 | 14916,00 ± 5179,70* |
| LMt(gr) | 38506,85 ± 7691,30 | 32753,32 ± 6143,58* |
| %FMt(%) | 19,22 ± 6,24 | 30,59 ± 5,69* |
| Factores de riesgo CV | | |
| HbA1c (%) | 7.69 ± 1.10 | 7.97 ± 1.38 |
| TA sistólica (mmHg) | 112.77 ± 11.31 | 108.33 ± 9.81 |
| TA diastólica (mmHg) | 67.04 ± 7.79 | 65.75 ± 6.02 |
| c-LDL (mg/dl) | 98.13 ± 39.85 | 101.39 ± 23.95 |
| c-HDL (mg/dl) | 57.27 ± 12.41 | 56.54 ± 13.84 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 65.27 ± 56.11 | 71.71 ± 41.03 |

IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMt: masa magra total; %FMt: porcentaje de masa grasa total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. *p<0.05

Tabla 5. Composición corporal y riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control en ambos sexos.

| | VARONES | | MUJERES | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | Grupo DM tipo 1 (mean ± SD) | Grupo control (mean ± SD) | Grupo DM tipo 1 (mean ± SD) | Grupo control (mean ± SD) |
| n | 26 | 26 | 24 | 24 |
| Composición corporal | | | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,25 ± 1,85 | 20,28 ± 2,91 | 20,80 ± 3,09 | 20,55 ± 2,47 |
| FMa (gr) | 752,14 ± 285,57 | 1100,77 ± 698,98 | 1297,66 ± 610,13 | 1317,90 ± 839,04 |
| LMa (gr) | 5663,31 ± 1029,50 | 5384,00 ± 1573,96 | 5145,65 ± 1270,71 | 4879,70 ± 1491,87 |
| %FMa (%) | 11,92 ± 4,74 | 16,58 ± 7,39* | 19,48 ± 5,48 | 19,77 ± 7,95 |
| FMt (gr) | 9015,78 ± 2969,70 | 11495,33 ± 5303,49 | 14916,00 ± 5179,70 | 15592,54 ± 4855,32 |
| LMt (gr) | 38506,85 ± 7691,30 | 37224,54 ± 9665,19 | 32753,32 ± 6143,58 | 32983,14 ± 6474,31 |
| %FMt (%) | 19,22 ± 6,24 | 23,51 ± 8,27 | 30,59 ± 5,69 | 31,94 ± 6,17 |
| Factores de riesgo CV | | | | |
| TA sistólica (mmHg) | 112,77 ± 11,31 | 115,29 ± 12,51 | 108,33 ± 9,81 | 107,19 ± 9,61 |
| TA diastólica (mmHg) | 67,04 ± 7,79 | 67,06 ± 6,19 | 65,65 ± 6,02 | 67,15 ± 7,33 |
| c-LDL (mg/dl) | 98,13 ± 39,85 | 91,54 ± 29,57 | 101,39 ± 23,95 | 87,79 ± 19,32* |
| c-HDL (mg/dl) | 57,27 ± 12,41 | 60,19 ± 10,16 | 56,54 ± 13,84 | 56,42 ± 8,58 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 65,27 ± 56,11 | 51,81 ± 25,50 | 71,71 ± 41,03 | 73,92 ± 40,68 |

IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMt: masa magra total; %FMt: porcentaje de masa grasa total; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. *p < 0,05

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de adolescentes que presentan los siguientes factores de riesgo CV: diferencias entre el grupo con DM tipo 1 y el grupo control y entre el grupo con DM tipo 1 con mal control glucémico y el grupo control.

| | Grupo con DM tipo 1 | Grupo con DM tipo 1 y mal control glucémico | Grupo control |
|--|----------------------------|--|----------------------|
| n (varones / mujeres) | 50 (26/24) | 28 (12/16) | 50 (26/24) |
| Sobrepeso (IMC \geq p85) | | | |
| Total | 3 (6%) | 2 (7%) | 7 (14%) |
| Varones | - | - | 4 (15%) |
| Mujeres | 3 (13%) | 2 (13%) | 3 (13%) |
| HTA (TA \geq p90) | | | |
| Total | - | - | 2 (4%) |
| Varones | - | - | 2 |
| Mujeres | - | - | - |
| c-LDL \geq 100 mg/dl | | | |
| Total | 22 (44%) | 15 (54%) | 15 (30%) |
| Varones | 9 (35%) | 6 (50%) | 7 (27%) |
| Mujeres | 13 (54%) | 9 (56%) | 8 (33%) |
| c-HDL < 40 mg/dl | | | |
| Total | 12 (24%) | 9 (32%)** | 6 (12%) |
| Varones | - | 2 (17%) | - |
| Mujeres | 10 (42%) | 7 (44%) | 6 (25%) |
| TG \geq 150 mg/dl | | | |
| Total | 2 (4%) | 2 (7%) | 2 (4%) |
| Varones | 1 (4%) | 1 (8%) | - |
| Mujeres | 1 (4%) | 1 (6%) | 2 (8%) |
| \geq 1 factor de riesgo CV | | | |
| Total | 29 (58%) | 21 (75%)** | 23 (46%) |
| Varones | 11 (42%) | 8 (67%) | 9 (35%) |
| Mujeres | 18 (75%) | 13 (81%) | 14 (58%) |
| \geq 2 factores de riesgo CV | | | |
| Total | 7 (14%) | 5 (18%)** | 2 (4%) |
| Varones | 1 (4%) | 1 (8%) | - |
| Mujeres | 6 (25%) | 4 (25%) | 2 (8%) |
| Síndrome metabólico | | | |
| Total | 3 (6%) | 3 (11%) | 1 (2%) |
| Varones | - | - | - |
| Mujeres | 3 (13%) | 3 (19%) | 1 (4%) |

HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad.

*p(1): Significación estadística entre pacientes con DM tipo 1 vs grupo control. ($p < 0,05$)

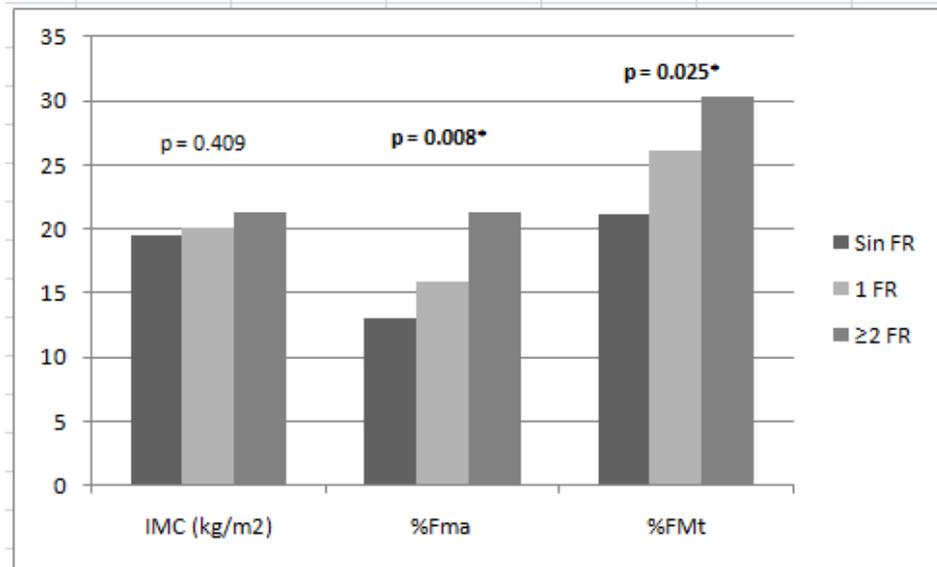
**p(2): Significación estadística entre pacientes con DM tipo 1 y mal control glucémico ($HbA1c \geq 7,5\%$) vs grupo control. ($p < 0,05$)

Tabla 7. Composición corporal y riesgo CV en adolescentes con DM tipo 1 según el control metabólico (HbA1c).

| | HbA1c < 7.5% (media ± DS) | HbA1c ≥ 7.5% (media ± DS) |
|------------------------------|---|--------------------------------------|
| n | 22 | 28 |
| Composición corporal | | |
| IMC (kg/m ²) | 19,27 ± 2,07 | 20,56 ± 2,88 |
| FMa (gr) | 819,46 ± 332,03 | 1175,65 ± 627,69 |
| LMa (gr) | 5193,79 ± 998,25 | 5602,16 ± 1283,36 |
| %FMa (%) | 13,79 ± 5,71 | 17,00 ± 6,53 |
| FMt (gr) | 9927,04 ± 3499,16 | 13442,51 ± 5700,51* |
| LMT(gr) | 34915,72 ± 8241,19 | 36460,30 ± 6914,97 |
| %FMT(%) | 22,48 ± 7,75 | 26,49 ± 8,35 |
| Factores de riesgo CV | | |
| TA sistólica (mmHg) | 110,73 ± 12,74 | 110,57 ± 9,13 |
| TA diastólica (mmHg) | 65,59 ± 8,08 | 67,07 ± 6,00 |
| c-LDL (mg/dl) | 94,64 ± 18,72 | 103,67 ± 40,67 |
| c-HDL (mg/dl) | 57,32 ± 11,47 | 56,61 ± 14,27 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 60,36 ± 22,60 | 74,64 ± 62,27 |

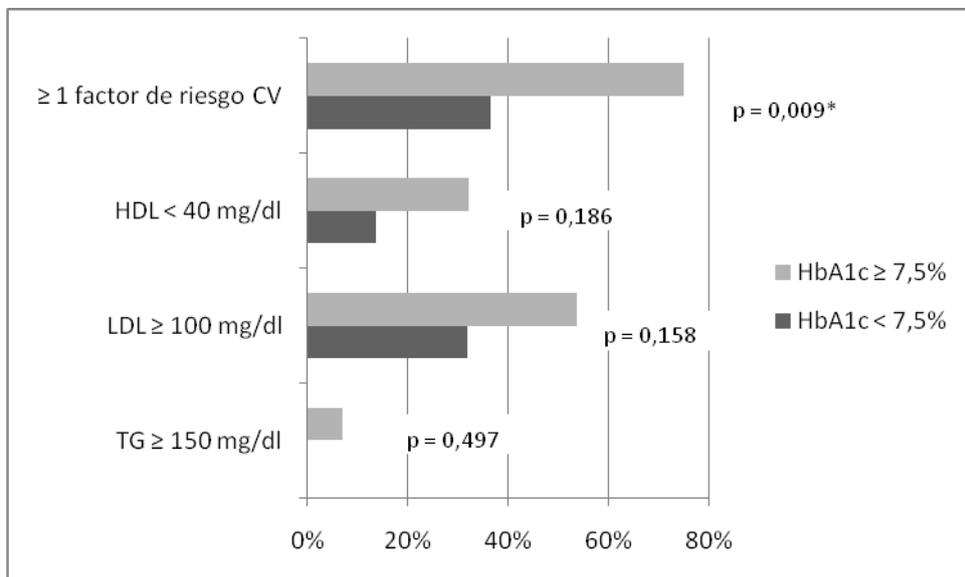
IMC: índice de masa corporal; FMa: masa grasa abdominal; LMa: masa magra abdominal; %FMa: porcentaje de masa grasa abdominal; FMt: masa grasa total; LMT: masa magra total; %FMT: porcentaje de masa grasa total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TA: tensión arterial; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad. *p < 0,05

Fig 1. IMC y porcentaje de grasa corporal de los pacientes con DM tipo 1: estudio comparativo por grupos de riesgo cardiovascular.



FR: factores de riesgo; IMC: índice de masa corporal; %Fma: porcentaje de grasa de la región abdominal; %FMt: porcentaje de grasa del cuerpo completo. *p < 0,05

Fig 2. Adolescentes con DM tipo 1 que presentaron factores de riesgo cardiovascular: diferencias en función del grado de control metabólico (HbA1c).



HbA1c: hemoglobina glicosilada; CV: cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Los porcentajes se refieren a la proporción de pacientes que presentaron el factor de riesgo con respecto al total de pacientes incluidos en el grupo de estudio (HbA1c)

No se ha incluido la hipertensión arterial como factor de riesgo, dado que ninguno de los sujetos presentó esta característica.

*p<0,05

12.4. Body composition and cardiovascular risk in pubertal subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy: comparison between detemir and glargine insulin. (pendiente de publicación)

Autores: Marta Vega Velasco Manrique^a, Luis Moreno^{b,c}, Alba Gómez-Cabello^{b,d}, Mercedes Rodríguez Rigual^e, Germán Vicente Rodríguez^{*b,f} and Gloria Bueno Lozano^{*a,g}.

^aDepartment of Pediatrics. University of Zaragoza. ^bGENUD Research Group (Growth, Exercise, Nutrition and Development), University of Zaragoza. ^cSchool of Health Science (EUCS), Department of Physiatry and Nursing. University of Zaragoza, C/ Domingo Miral s/n, 50009-Zaragoza, Spain. ^dCentro Universitario de la Defensa, Zaragoza, Spain. ^eSpecialist in Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^fFaculty of Health and Sport Science (FCSD), Department of Physiatry and Nursing. University of Zaragoza, Ronda Misericordia 5, 22001-Huesca, Spain. ^gSpecialist in Pediatric Endocrinology, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.

*Equal contribution.

Abstract

Aims: The study pretends to compare cardiovascular (CV) risk and body composition between two groups of pubertal adolescents with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy with detemir versus glargine as long-acting insulin analogue.

Patients and methods: A total of 50 pubertal adolescents with type 1 diabetes were included in the study, all of them receiving a multiple injection regimen with rapid-acting and long-acting insulin analogues as the only treatment. Participants were divided into two groups of treatment, depending on the long-acting insulin analogue used: detemir or glargine. Anthropometric (weight, height, body mass index [BMI], skinfold thickness and circumferences) and body composition variables (fat mass and lean mass by dual energy X-ray absorptiometry [DXA]) were measured. Blood pressure (BP), LDL cholesterol (LDLc), HDL cholesterol (HDLc), triglycerides (TG) and glycated hemoglobin (HbA1c) were also included. The cut-off points for CV risk were as follows: HbA1c $\geq 7,5\%$; BP ≥ 90 percentile by sex, age and height; LDL ≥ 100 mg/dl; HDL ≤ 40 mg/dl; TG ≥ 150 mg/dl; BMI ≥ 95 percentile by sex and age. Differences were assessed with the analysis of covariance (ANCOVA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: No differences were found between detemir and glargine groups in anthropometric and body composition variables (both in males and females). No statistical differences were found in HbA1c and other CV risk factors levels either. Most prevalent CV risk factor was poor glycemic control and the presence of high levels of LDLc was the next. Nobody was obese or suffered from hypertension. A higher proportion of males presented an optimal glycemic control in detemir group than in glargine group, while no differences were seen in females. No other differences were found in any of the rest of CV risk factors between two groups.

Conclusions: The study has not found significant differences in body composition or CV risk factors evaluated between two groups of T1DM pubertal subjects treated with detemir insulin versus glargine insulin.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, adolescence, long-acting insulin analogues, detemir insulin, glargine insulin, fat mass, body composition, cardiovascular risk.

Introduction

Studies such as the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) have shown that intensive insulin therapy can improve glycemic control and thereby reduce the risk of micro and macrovascular complications faced by patients with Type 1 diabetes (T1DM).¹ Intensive diabetes mellitus management consists of multiple daily injections of both rapid and intermediate/long-acting insulin preparations which aim to mimic endogenous insulin secretion pattern characterized by continuous basal insulin secretion and meal-related peaks. However, a weight gain and a higher risk of hypoglycaemia have been described in patients with intensive therapy, adverse effects that become a barrier for guaranteeing adherence to the treatment.²⁻⁴ Fortunately, not all types of insulin regimens are equally prone to causing these side effects. During the last decade, recombinant DNA technology has permitted to design new insulin molecules with more physiological and predictable action profiles that overcome the limitations of conventional regular and Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin.⁵ Combinations of both rapid-acting insulin analogs like insulin aspart and lispro and long-acting insulin analogs such as insulin glargine and detemir have generally shown to be at least as effective as conventional human insulin in reducing glycated haemoglobin (HbA1c). They have been associated with benefits including reductions in post-prandial plasma glucose, lower risk of hypoglycaemia and less weight gain.⁵⁻⁸ These long-acting analogs have shown a more predictable insulin effect with less day-to-day variability in absorption compared to NPH, with detemir having the lowest within-subject variability.^{5,9}

Reduction in hypoglycaemias has been described for both detemir and glargine, but the lower weight gain has been mainly attributed to detemir insulin. Even though there are studies reporting a benefit in terms of less weight gain after a switch from NPH to both detemir insulin^{5-8,10} or glargine insulin¹¹, most of them describe this benefit with detemir. However, few studies have been published comparing weight gain between detemir and glargine to each other in adults with T1DM, some of them relating lower weight gain with detemir¹² and some others relating no significant differences.¹³⁻¹⁴ Concerning children and adolescent population, similar inconsistent results have been described.^{9,15-17}

Weight gain adversely affects insulin sensitivity, lipid levels and blood pressure and thereby increases the risk of cardiovascular disease (CVD).^{2,6} Thus, efforts to reduce cardiovascular (CV) risk in patients with T1DM must include an exhaustive control of weight gain. If detemir insulin has been proved to reduce weight gain in some studies, also differences in CV risk could be expected between detemir and glargine. However, by our knowledge, studies comparing other

CV risk factors like lipid profile, waist circumference or blood pressure have not been studied in patients with T1DM.

With better care and intensive insulin therapy, microvascular complications have reduced and longevity has increased in patients with T1DM. Therefore, there is a need to change the focus from microvascular complications to cardiovascular disease, and that is the reason of this article.

The aim of the present study is to compare cardiovascular risk and body composition between two groups of pubertal adolescents with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy with a long-acting analogue: detemir vs glargine.

Material and Methods

Participants

A total of 50 pubertal adolescents (26 males and 24 females) with type 1 diabetes were recruited from two pediatric hospitals of Zaragoza, Spain, for this retrospective study. Inclusion criteria were as follows: (1) age lower than 18 yr; (2) pubertal development started (using Tanner classification: stages 2 to 5, both included); (3) no other chronic diseases or major autoimmune disorders; (4) more than one year since diabetes onset; (5) insulin therapy with a multiple injection regimen using rapid-acting and long-acting insulin analogues as the only treatment; (6) same insulin regimen for at least the last 3 months. Both parents and adolescents were informed concerning the aims and procedures of the study as well as the possible risks and benefits derived. Written informed consent was obtained from all parents and also from those participants older than 12 years. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Government of Aragon (CEICA, Spain)¹⁸

Insulin treatment

Participants were divided into two groups of treatment, depending on the long-acting insulin analogue used: twice-daily insulin detemir (Levemir®; Novo Nordisk A/S, Sorgenfri, Denmark) morning and bedtime or once-daily insulin glargine (Lantus®; Sanofi-Aventis, Paris, France) at bedtime. Both treatment groups also received rapid-acting insulin bolus before main meals with insulin aspart (Novorapid®; Novo Nordisk), insulin lispro (Humalog®; Lilly, USA) or insulin glulisine (Apidra®; Sanofi, Paris, France).

Anthropometry

All participants were measured without shoes and the minimum clothes to the nearest 0.1 cm (SECA 225, SECA, Hamburg, Germany) and weighted to the nearest 0.1 kg (SECA 861, SECA, Hamburg, Germany). The body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). Biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfold thickness were measured in triplicate on the left side of the body to the nearest 0.2 mm with a skinfold caliper (Holtain Ltd. Chrymmych, UK) following the recommendations of the International Society for the Advance of Kinanthropometry (ISAK).¹⁹ Arm, waist and hip circumferences were obtained in triplicate to the

nearest 0.1 cm with a measurement tape (Holtain, UK). The median of the three measures was taken as the valid measure. The same level 2 ISAK anthropometrist performed all the measurements.

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements

Fat mass (g) and lean mass (g) variables were estimated by a DXA scanner (QDR-Explorer, Hologic Corp, Software version 12.4, Waltham, MA, USA) in all participants. For this study, the variables included were: total body fat mass (tFM), total body lean mass (tLM), total body fat percentage (tFM%), abdominal fat mass (aFM), abdominal lean mass (aLM) and abdominal body fat percentage (aFM%). The assessments were performed by the same technician who had been fully trained in the operation of the scanner, the positioning of subjects, and the analysis of results, according to the manufacturer's guidelines.

Blood pressure

Blood pressure (BP) was measured three times, using a mercury sphygmomanometer (Riester minimus II, Germany), according to the method approved by the *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Tables of the *Task Force for Blood Pressure in Children*²⁰ were chosen as reference ones.

Blood analysis

A fasting blood draw was done for the assessment of levels of the laboratory parameters. All laboratory determinations were made together in the same sample of venous blood and close to the anthropometric and body composition assessment (in the same week if possible). Next variables were included: fasting plasma glucose (mg/dl); glycated hemoglobin (HbA1c, %), according to the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) developed for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT); total cholesterol (TC, mg/dl); low-density lipoprotein cholesterol (LDLc, mg/dl); high-density lipoprotein cholesterol (HDLc, mg/dl) and triglycerides (TG, mg/dl). High performance liquid chromatography (ADAMS-A1c HA-8180v, Menarini Diagnostics, Firenze, Italy) was used to measure the HbA1c level. Measurements of TG and HDLc were performed enzymatically on a Beckman Coulter autoanalyzer (AU 5400, UE). LDLc was calculated by the Friedewald equation for individuals with a triglyceride concentration of < 400 mg/dL.

Cardiovascular risk evaluation

CVR factors included in the study were those proposed by the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) in the last guidelines of 2014²¹: (a) glucose control measured by HbA1c levels; (b)BP; (c) lipid profile including LDLc, HDLc and TG; (d)BMI. The cut-off points for cardiovascular risk were as follows²¹: (a) HbA1c $\geq 7,5\%$; (b) BP ≥ 90 percentile by sex, age and height; (c) LDL ≥ 100 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl; (d) BMI ≥ 95 percentile by sex and age.

Statistical analysis

All the statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Differences in plasma glucose, HbA1c, lipid profile, blood pressure, anthropometric variables and body composition variables were assessed with the analysis of covariance (ANCOVA). The dicotomic variable insulin detemir / insulin glargine was introduced as a fixed effect. Height was included as covariate. Frequencies of CV risk factors were compared using the Fisher test. All comparisons were performed in both groups of males and females. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A sample of 50 adolescents with T1DM was chosen for the study. Main characteristics are presented in table 1. Long-acting insulin analogue used was detemir in 32 subjects (17 males and 15 females) and glargine in 18 subjects (9 males and 9 females). The mean age of participants was 14.18 years in detemir group and 14.91 years in glargine group ($P > 0.05$). All of them completed their treatment with rapid-acting insulin before meals. The detemir group used insulin aspart or lispro for premeal bolus, while most of subjects of the glargine group used insulin aspart. No significant differences were found in daily insulin dose between the two groups. Moreover, there were no differences in the duration of diabetes or the age of diabetes onset between groups.

There were no statistical differences between detemir and glargine groups in BMI, skinfolds and circumferences for both males and females (tables 2 and 3). No differences were found in body composition variables (tFM, tLM, FM%, aFM, aLM, aFM%) neither in males nor in females (tables 2 and 3).

Concerning glucose control, higher levels were found in fasting plasma glucose and HbA1c in glargine group of males (144.39 vs 192.02; 7.45 vs 8.23) and higher levels of HbA1c in glargine group of females (7.72 vs 8.12), though differences were not statistically significant (tables 4 and 5). No differences were found between groups in the rest of CV risk factors, although a tendency was seen in both glargine groups of males and females to present higher levels of total cholesterol and triglycerides than detemir ones (tables 4 and 5).

Table 6 shows frequency distribution of each CV risk factor in our participants. The most prevalent risk factor was poor glycemic control (in 28 subjects). High levels of LDLc were found in 22 subjects, suboptimal levels of HDLc in 12 subjects, 2 subjects presented hypertriglyceridemia and nobody was obese or suffered from hypertension. When studying CVR factors coexisting in the same patient (0, 1 or ≥ 2), ≥ 2 were seen in 7 participants (23 patients if poor glucose control was included). Evaluating the proportion of subjects who did or did not achieve the ISPAD glucose control target (HbA1c $< 7.5\%$), the study found a higher proportion of male patients with an optimal glucose control in detemir group than in glargina group (12 vs 2; $p < 0.05$). No differences were found between female patients. When the rest of CV risk factors were analyzed separately in both insulin groups, the study did not show significant differences in

any of them between two groups (neither blood pressure levels nor lipid profile). No differences were found by insulin treatment and sex.

Discussion

The present study did not find significant differences in CV risk factors (glucose control, BMI, lipid profile and blood pressure) between detemir insulin group and glargine insulin group in either males or females. Moreover, body composition variables of fat mass and lean mass did not show differences between groups either.

In the past 10 years, guidelines for the identification and management of CV risk factors in youth with T1DM have been published by multiple professional organizations, including the American Diabetes Association (ADA), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics, the International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), and the Pediatric Cardiovascular Risk Reduction Initiative²². In general, the published guidelines are consistent in that major targets for CVD risk reduction include glucose control, hypertension, and dyslipidemia.²³ Excess weight gain, even during childhood and puberty, increases CV risk too.^{21,23} The use of intensive insulin therapy in people with T1DM has been demonstrated to be effective for the improvement in glycemic control and the resulting reduction in later microvascular and macrovascular complications; but also an undesirable increase in body weight which may adversely affect CV risk. New regimens with long-acting analogues instead of regular NPH seem to mitigate this weight gain^{5-11,15} without losing the positive effect of intensive therapy on glycemic control. Differences between two long-acting analogues have been described in literature, most of the time relating better results with detemir than with glargine^{8,12,17}, and that is the reason of our study.

A number of hypotheses could support this protective effect of detemir against glargine in terms of weight gain. First of all, they have a different action mechanism: insulin glargine is a clear insulin which precipitates *in situ* after injection whereas insulin detemir is an acylated insulin bound to albumin.⁵ Detemir insulin seems to have a greater effect on endogenous hepatic glucose production relative to peripheral glucose uptake, compared to other insulins,²¹ and this would imply a relatively lower inhibitory effect on peripheral lipolysis, an antilypolitic activity lower than that of glargine, and thus a reduction in free fatty acid deposition in peripheral tissues.²³ Another hypothesis is based on the anorexigenic impact of detemir insulin compared with human insulin on the central nervous networks that control nutrient intake.²⁴ Due to its structural modifications, which render the molecule more lipophilic, it was proposed that insulin detemir enters the brain more readily than other insulins and produces an enhanced action that interferes with food-related activation in appetite regulating brain regions.²⁵ More recent studies with electroencephalography²⁶ and functional magnetic resonance imaging (fMRI)¹² have also supported this theory, describing a lower brain activation in bilateral insula in response to visual food stimuli after treatment with insulin detemir compared to NPH. Finally, an indirect effect on satiety has also been proposed, as a result of the hepatoselective effect of insulin detemir modulating orexigenic and anorexigenic hormones.^{27,28} However, it must be emphasized

that most of revised studies focused on benefits of insulin detemir against NPH while only few studies compared detemir with glargine, and inconsistent results have been published about that. Despite a lower weight gain described with detemir against glargine in several studies,^{12,17} this one has not found significant differences in BMI between two insulin analogues either in males or females. On the one hand, it must be underlined that none of participants included in the study was in the range of obesity (BMI \geq 95th) and only 3 in the range of overweight (BMI 85th-95th). This optimal weight status of participants together with a quite limited sample might disguise differences. On the other hand, there are investigations which support our results, describing no differences in body weight between two analogues the same in adults^{13,14} than in children¹⁶.

Comparing anthropometric measurements as well as fat mass and lean mass distribution with DXA, no differences were found either between insulin detemir and insulin glargine in the present study. As our knowledge, this is the first study comparing fat distribution between patients with insulin detemir or insulin glargine. These body composition variables provide information about real contribution of weight to CV risk depending on fat-related weight, especially fat with central or abdominal distribution.^{29,30} Similar fat distribution found in our participants together with similar BMI may be traduced as similar CV risk related to weight.

Concerning glucose control, better results have been reported in literature using long-acting insulins instead of NPH,^{6,7} but no differences have been found between two analogues detemir and glargine.^{13,14,16} No significant differences in HbA1c were either found in this study, although a tendency to higher levels of HbA1c was observed in glargine group when participants were sort by sex, in both males and females. A significant difference was also found in male patients with more participants reaching an optimal glucose control (HbA1c) in detemir group than glargine group. Nevertheless, this only find in a sample with quite limited size do not permit to draw different conclusions to those previously reported in other studies.

Blood pressure and lipid profile were also investigated in the study. Both in males and females, higher levels of total cholesterol, HDLc and triglycerides were observed in glardine group, though not significant differences with detemir group could be found. Even if they had been significant, theoretical increased risk of higher levels of triglycerides in glargine group would be made up for the protected effect of HDLc levels. Therefore, differences in CV risk related to lipid profile have not either been found between two insulin analogues. Neither blood pressure levels showed differences in both studied groups. However, it must be keeping in mind the short age of participants in the study, all of them younger than 18 years, probably too early to evaluate the presence of hypertension. In fact, while 29 subjects presented almost one factor of dyslipidemia, nobody presented hypertension; a complication that may appear latter in adulthood.

As a whole, the study has not found significant differences between two insulin therapies in terms of CV risk, at least in pubertal population. We must be aware of the short time since the illness onset in our participants, no so long to show some complications of T1DM, so differences between two groups of treatment may appear in adulthood keeping the same regimen in time.

Nevertheless, the aim and also one strong of the study was specifically to evaluate both insulin regimens during puberty ages, considering the lack of published works in this age range. Perhaps, main limitation of the study is sample size; quite representative of T1DM pubertal patients followed in the reference area but probably too small to draw statistically significant conclusions. Further investigation would be desirable, ideally randomized and longitudinal controlled trials with a larger sample size, evaluating T1DM complications after longer periods of treatment with both insulin analogues.

Conclusions

The study has not found significant differences in CV risk factors evaluated (BMI, glucose control, lipid profile and blood pressure) between two groups of T1DM pubertal subjects treated with insulin detemir versus insulin glargine. No differences in body composition were either observed between both studied groups. Intensive insulin therapy with combination of long-acting analogues and premeal rapid-acting analogues is the current recommendation and neither detemir nor glargine have proved superiority one to each other. Nevertheless, further research would be desirable in this field.

References

1. 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. *New Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA* 1998; 280: 140–146.
3. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.
4. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799–812.
5. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (suppl 20): 115–134
6. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2008; 25: 442-449.

7. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(4): 372-8.
8. McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, Nelson R, Brixner D. Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an UK ambulatory care setting. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(1): 54-64.
9. Dane T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes : results from a randomized , double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9(6): 554-60.
10. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care.* 2003; 26: 590–596.
11. Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(11): 835-46.
12. Van Golen LW, Veltman DJ, Jzerman RG, Deijen JB, Heijboer AC, Barkhof F et al. Effects of insulin detemir and NPH insulin on body weight and appetite-regulating brain regions in human type 1 Diabetes: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014; 9(4): e94483.
13. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007; 24(6): 635-42.
14. Bryant GA, McDanel DL, Horner KE, Farris KB, Newkirk EN. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(1): 56-62.
15. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34.
16. Abali S, Turan S, Atay Z, Güran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2014. [Epub ahead of print]
17. DüNDAR BN, DüNDAR N, EREN E. Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus receiving intensive insulin therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009; 1(4): 181-187.

18. e-Conocimiento. [Internet] Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón; [cited 2015 Oct 31];[about 2 screens]. Available in: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.estaticas.do?app=investigacion/ofrecemos/ceica/&file=/index.html>
19. ISAK. International Standards for Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry 2001.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group in 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): 555-76.
21. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(29): 257-269
22. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, Mc Crindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006; 114: 2710-2738.
23. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Youth With Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130: 1532-1558
24. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Long-acting basal insulin analogs: latest developments and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3(6): 249-57.
25. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 209–217.
26. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. 2010; 59: 1101-1107.

27. Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Backhouse K, Johnsen S et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1487-91.
28. Christiansen JS, Laursen T, Lauritzen T, Frystyk J. Short term effects of NPH insulin, insulin detemir and insulin glargine on the GH-IGF1-IGFBP axis in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4): 471-9.
29. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*. 1999; 99: 541-545.
30. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawaska J, Kozera A, Gadzicka A, Mlynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009; 15(4): 233-9.

Tabla 1. Characteristics of patients

| | Males | | Females | |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Detemir | Glargine | Detemir | Glargine |
| n | 17 | 9 | 15 | 9 |
| Age (years) | 14.41 ± 1.73 | 14.78 ± 1.84 | 13.99 ± 2.28 | 15.03 ± 2.44 |
| Pubertal stage by Tanner | T2(3), T3(6), T4(4), T5(2) | T2(3), T3(0), T4(3), T5(3) | T2(1), T3(7), T4(6), T5(4) | T2(0), T3(2), T4(2), T5(5) |
| Duration of diabetes (years) | 5.35 ± 3.53 | 6.15 ± 3.72 | 4.27 ± 3.22 | 6.32 ± 3.87 |
| Age at diabetes onset (years) | 9.07 ± 3.84 | 8.63 ± 3.54 | 9.76 ± 3.15 | 8.71 ± 3.65 |
| Insulin dose (U/kg) | 1.18 ± 0.34 | 1.00 ± 0.37 | 1.10 ± 0.41 | 0.92 ± 0.23 |
| Rapid-acting insulin analogue** | N(8), H(9), A(0) | N(7), H(1), A(1) | N(6), H(9), A(0) | N(6), H(2), A(1) |

*p < 0.05; **Rapid-acting insulin analogue: N (Novorapid), H (Humalog), A (Apidra).

Tabla 2. Body composition in male patients with type 1-diabetes using intensive therapy: detemir vs glargina.

| | Detemir (mean ± sd) | Glargine (mean ± sd) | 95% IC |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| Anthropometry | | | |
| BMI (kg/m ²) | 19.31 ± 0.49 | 19.00 ± 0.63 | (-1.341, 1.963) |
| Bicipital skinfold (mm) | 5.61 ± 0.71 | 6.43 ± 0.91 | (-3.21, 5.58) |
| Tricipital skinfold (mm) | 10.14 ± 0.97 | 11.28 ± 1.25 | (-4.44, 2.16) |
| Sub-scapular skinfold (mm) | 8.62 ± 0.78 | 9.60 ± 1.01 | (-3.63, 1.68) |
| Suprailiac skinfold (mm) | 10.04 ± 1.50 | 11.01 ± 1.94 | (-6.08, 4.13) |
| Arm circumference (cm) | 24.61 ± 0.59 | 24.38 ± 0.76 | (-1.77, 2.22) |
| Waist circumference (cm) | 70.27 ± 1.28 | 70.88 ± 1.66 | (-4.97, 3.77) |
| Hip circumference (cm) | 85.79 ± 1.22 | 84.93 ± 1.57 | (-3.29, 5.01) |
| DXA (fat and lean mass) | | | |
| Abdominal fat mass (gr) | 735.93 ± 75.55 | 704.22 ± 100.45 | (-233.61, 297.01) |
| Abdominal lean mass (gr) | 5763.80 ± 235.03 | 5712.24 ± 312.50 | (-773.83, 876.96) |
| Abdominal fat mass (%) | 11.42 ± 1.08 | 11.18 ± 1.44 | (-3.57, 4.03) |
| Total fat mass (gr) | 8548.96 ± 737.00 | 8962.93 ± 979.91 | (-3002.18, 2174.25) |
| Total lean mass (gr) | 39461.09 ± 1229.14 | 38799.48 ± 1634.24 | (-3654.89, 4978.11) |
| Total fat mass (%) | 17.91 ± 1.33 | 19.24 ± 1.77 | (-6.00, 3.34) |

BMI: body mass index, DXA: dual energy x-ray absorptiometry

Tabla 3. Body composition in female patients with type 1-diabetes using intensive therapy: detemir vs glargina.

| | Detemir (mean ± sd) | Glargine (mean ± sd) | 95% CI |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Anthropometry | | | |
| BMI (kg/m ²) | 20.18 ± 0.73 | 20.95 ± 1.03 | (-3.39, 1.84) |
| Bicipital skinfold (mm) | 9.78 ± 0.90 | 10.14 ± 1.28 | (-3.60, 2.88) |
| Tricipital skinfold (mm) | 17.23 ± 1.73 | 17.27 ± 2.46 | (-6.29, 6.20) |
| Sub-scapular skinfold (mm) | 13.17 ± 1.48 | 13.31 ± 2.10 | (-5.46, 5.18) |
| Suprailiac skinfold (mm) | 15.67 ± 1.58 | 16.05 ± 2.24 | (-6.06, 5.31) |
| Arm circumference (cm) | 25.40 ± 1.10 | 24.09 ± 1.57 | (-2.67, 5.29) |
| Waist circumference (cm) | 72.74 ± 1.75 | 72.20 ± 2.49 | (-5.77, 6.86) |
| Hip circumference (cm) | 90.58 ± 1.87 | 89.43 ± 2.65 | (-5.57, 7.88) |
| DXA (fat and lean composition) | | | |
| Abdominal fat mass (gr) | 1282.95 ± 142.68 | 1193.47 ± 222.74 | (-461.55, 640.52) |
| Abdominal lean mass (gr) | 5016.22 ± 258.65 | 5182.81 ± 403.78 | (-1165.50, 832.32) |
| Abdominal fat mass (%) | 19.79 ± 1.33 | 17.73 ± 2.07 | (-3.06, 7.17) |
| Total fat mass (gr) | 14488.52 ± 1170.38 | 14367.27 ± 1827.04 | (-4398.71, 4641.20) |
| Total lean mass (gr) | 32156.93 ± 845.92 | 32150.02 ± 1320.55 | (-3260.01, 3273.83) |
| Total fat mass (%) | 30.43 ± 1.41 | 29.86 ± 2.20 | (-4.88, 6.01) |

BMI: body mass index, DXA: dual energy x-ray absorptiometry

Tabla 4. Cardiovascular risk factors in male patients with type 1-diabetes using intensive therapy: detemir vs glargina.

| | Detemir (mean ± sd) | Glargine (mean ± sd) | 95% CI |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Total cholesterol (mg/dl) | 155.73 ± 14.13 | 187.00 ± 18.26 | (-79.39, 16.85) |
| LDLc (mg/dl) | 93.75 ± 10.84 | 109.47 ± 14.02 | (-52.67, 21.22) |
| HDLc (mg/dl) | 54.36 ± 2.61 | 58.41 ± 3.37 | (-12.93, 4.83) |
| Triglycerides (mg/dl) | 49.07 ± 14.86 | 95.56 ± 18.69 | (-95.75, 2.76) |
| Systolic BP (mmHg) | 113.10 ± 2.62 | 115.39 ± 3.38 | (-11.21, 6.63) |
| Dyastolic BP (mmHg) | 66.83 ± 2.04 | 68.40 ± 2.64 | (-8.52, 5.38) |
| Fasting plasma glucose (mg/dl) | 144.39 ± 17.72 | 192.02 ± 22.91 | (-108.01, 12.75) |
| HbA1c (%) | 7.45 ± 0.28 | 8.23 ± 0.37 | (-1.75, 0.19) |

LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; BP: blood pressure; HbA1c: glycated hemoglobin

Tabla 5. Cardiovascular risk factors in female patients with type 1-diabetes using intensive therapy: detemir vs glargina.

| | Detemir (mean ± sd) | Glargine (mean ± sd) | 95% CI |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Total cholesterol (mg/dl) | 171.56 ± 7.31 | 178.10 ± 10.38 | (-32.89, 19.81) |
| LDLc (mg/dl) | 102.23 ± 5.75 | 91.36 ± 8.16 | (-9.83, 31.58) |
| HDLc (mg/dl) | 56.05 ± 3.07 | 62.79 ± 4.36 | (-17.80, 4.33) |
| Triglycerides (mg/dl) | 64.38 ± 9.52 | 78.90 ± 13.51 | (-48.81, 19.78) |
| Systolic BP (mmHg) | 108.17 ± 2.12 | 104.78 ± 3.01 | (-4.26, 11.04) |
| Dyastolic BP (mmHg) | 64.91 ± 1.38 | 63.85 ± 1.96 | (-3.91, 6.03) |
| Fasting plasma glucose (mg/dl) | 195.08 ± 16.69 | 139.18 ± 23.70 | (-14.23, 116.03) |
| HbA1c (5) | 7.72 ± 0.32 | 8.12 ± 0.45 | (-1.55, 0.75) |

LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; BP: blood pressure; HbA1c: glycated hemoglobin

Tabla 6. Frequency of CV risk factors in males and females: differences between detemir and glargine groups.

| | Males | | Females | |
|------------------------------|---------|----------|---------|----------|
| | Detemir | Glargine | Detemir | Glargine |
| HbA1c | | | | |
| < 7.5% | 12* | 2* | 6 | 2 |
| ≥ 7.5% | 5* | 7* | 9 | 7 |
| BMI ≥ 95th | 0 | 0 | 0 | 0 |
| High Blood Pressure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LDLc | | | | |
| <100 mg/dl | 11 | 6 | 5 | 6 |
| ≥100 mg/dl | 6 | 3 | 10 | 3 |
| HDLc | | | | |
| Optimal levels | 16 | 8 | 7 | 7 |
| Suboptimal levels | 1 | 1 | 8 | 2 |
| Triglycerides | | | | |
| <150 mg/dl | 17 | 8 | 15 | 8 |
| ≥150 mg/dl | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Total CV risk factors | | | | |
| 0 | 10 | 5 | 3 | 3 |
| 1 | 7 | 3 | 6 | 6 |
| ≥ 2 | 0 | 1 | 6 | 0 |

*p<0.05. The sum of total CV risk factors includes BMI, blood pressure, LDLc, HDLc and triglycerides criteria, but not HbA1c one. HbA1c: glycated hemoglobin; BMI: body mass index; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol.

13. ANEXOS

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO

COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Zaragoza a de de 201

La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad metabólica que se produce por incapacidad del páncreas para producir insulina, una hormona necesaria para introducir la glucosa en las células y obtener energía.

Es una enfermedad de carácter crónico, por lo que estos pacientes necesitan tratamiento sustitutivo con insulina de por vida para mantenerse bien nutridos y evitar la aparición de complicaciones secundarias a la situación de hiperglucemia mantenida que ocasiona la falta de insulina. Algunas de las complicaciones más importantes que se pueden producir son las cardiovasculares, por eso es fundamental evitar la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, por ejemplo, la obesidad.

El estudio que estamos llevando a cabo actualmente, y en el cual solicitamos la participación de su hijo/a, permite obtener información valiosa sobre la composición corporal de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 controlados en nuestro medio, valorando entre otros parámetros, la cantidad y la distribución de su grasa corporal, así como la mineralización de sus huesos. El objetivo es relacionar los resultados con los hábitos de vida y el tratamiento insulínico recibido con el fin de buscar las opciones terapéuticas más adecuadas para cada paciente.

El estudio comprende la realización de una valoración antropométrica (peso, talla y medición de pliegues y circunferencias) y tres pruebas de composición corporal (BodPod, Tanita y DXA), con el fin de valorar la grasa corporal y la mineralización ósea, entre otros parámetros. Ninguna de las tres pruebas es invasiva ni conlleva ningún riesgo para el paciente, requiriendo únicamente que éste colabore sin moverse durante su realización. Las dos primeras (BodPod y Tanita) son completamente inocuas. El DXA precisa de la emisión de una mínima irradiación, muy inferior a la de una radiografía habitual. La duración del estudio completo es de unos 20 minutos y se llevará a cabo en el Laboratorio de Composición Corporal del Edificio Cervantes (C/ Corona de Aragón 42), perteneciente a la Universidad de Zaragoza.

Con su aceptación a participar en el estudio, autoriza a los médicos responsables a utilizar los datos clínicos del paciente exclusivamente para la elaboración de dicho estudio, guardándose confidencialmente y no siendo cedidos para ningún otro fin.

Su participación en el estudio es libre y voluntaria, no suponiendo beneficio concreto en la actualidad, salvo la satisfacción de colaborar en un proyecto que puede redundar en beneficios futuros.

Hoja informativa estudio: *Composición corporal en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo I*. Versión _____, fecha: *Enero 2012*

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN QUE LLEVA POR TÍTULO

COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

D. , con DNI , en calidad de (*padre, madre o representante legal*) del paciente menor, declaro que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.
- He hablado con:(nombre del investigador o colaborador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1) cuando quiera
 - 2) sin tener que dar explicaciones
 - 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que los resultados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones (relacionadas con ésta): sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del tutor/a o representante legal del paciente:

Firma del paciente (si mayor de 12 años)

Fecha:

.....
.....
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador o colaborador:

Fecha:

.....
.....

Consentimiento informado estudio: *Composición corporal en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo I*. Versión _____, fecha: *Enero 2012*

/CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 25/01/2012, Acta Nº 02/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Composición corporal en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Versión Protocolo: enero 2012

Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado

Enero 2012

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Marta Vega Velasco Manrique

Lo que firmo en Zaragoza, a 25 de enero de 2012

Fdo:


Dña. María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



Sección de
Tercer Ciclo
Universidad Zaragoza

Fecha: 08/06/2012

Nº. Ref.: Comisión de Doctorado. PDD/plr

Destinatario:

MARTA VEGA VELASCO MANRIQUE
Aconcagua, 20, 3º A
50012 Zaragoza (ZARAGOZA)

Universidad de Zaragoza
Registro General
Calle de San Juan, 1
Fecha: 11/06/2012

Asunto: Aprobación de Proyectos de tesis y experiencia investigadora de directores de tesis.

En relación con el Proyecto de tesis, aprobado por su Departamento en fecha 23/05/2012, le comunicamos que la Comisión de Doctorado ha ratificado la aprobación de dicho proyecto con el/los siguiente/-es director/-res de tesis.

Departamento: 1010 Pediatría y Radiología y Medicina física

Directores de tesis: Bueno Lozano, Gloria
Rodríguez Rigual, Mercedes
Vicente Rodríguez, Germán

La Presidente de la Comisión de Doctorado

Fdo.: María Pilar Diago Diago



Universidad
Zaragoza