



ORIGINAL

Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes españoles con diabetes mellitus tipo 1: evolución a lo largo de 9 años



L. Golmayo Gaztelu, P. Ros Pérez, M. Alonso Blanco, M. Martín-Frías y R. Barrio Castellanos*

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

Recibido el 24 de abril de 2014; aceptado el 15 de julio de 2014

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Arteriosclerosis;
Enfermedad
cardiovascular;
Factores de riesgo
cardiovascular;
Hemoglobina A1c;
Hipertensión arterial;
Dislipidemias;
HDL-colesterol;
Triglicéridos;
Obesidad

Resumen

Objetivos: Analizar la prevalencia, evolución de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y su relación con el control metabólico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **Pacientes y métodos:** Estudio longitudinal ambispectivo en 75 niños y adolescentes españoles con DM1 diagnosticados en los años 1996-2003 y seguidos durante 9 años. Analizamos los FRCV y su evolución al segundo, sexto y noveno años tras el diagnóstico, y los antecedentes familiares (AF) de FRCV.

Resultados: El 46,6% tenía AF de FRCV. En el segundo, sexto y noveno años encontramos una prevalencia de HbA1c > 7,5% del 45,3, el 53,3 y el 56%, respectivamente; de obesidad (índice de masa corporal > 2 desviaciones estándar) del 5,3, el 5,3 y el 6,7%, y de HTA (presión arterial > p90) del 14,6, el 8 y el 13,3%. Colesterol total > 200mg/dl en el 25,3, el 13,3 y el 16%; lipoproteína de alta densidad del colesterol (HDL-c) < 40 mg/dl en el 1,3, el 1,3 y el 4%; lipoproteína de baja densidad del colesterol (LDL-c) > 100 mg/dl en el 38,6, el 34,6 y el 38,6%; triglicéridos (TG) > 150 mg/dl en el 0, el 1,3 y el 2,6%, respectivamente. Encontramos un aumento significativo en la prevalencia de TG/HDL-c ≥ 2 entre el sexto y el noveno años de evolución de la enfermedad (1,3% y 9,3%, $p < 0,05$). Una HbA1c $\geq 7,5\%$ en el segundo y el sexto años se asoció de forma significativa a una disminución en el HDL-c z-score de 0,94, y una HbA1c < 7,5% durante ese mismo periodo se asoció significativamente a un aumento del HDL-c z-score del 0,55 ($p = 0,015$).

Conclusiones: El peor control metabólico de la DM1 en los primeros años de evolución se asocia a una disminución del HDL-c z-score. El cociente TG/HDL-c podría ser un marcador precoz de riesgo cardiovascular.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org (R. Barrio Castellanos).

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Atherosclerosis;
Cardiovascular
diseases risk factors;
Hemoglobin;
Hypertension;
Dyslipidaemia;
Cholesterol HDL;
Triglycerides;
Obesity

Nine-year longitudinal study of cardiovascular risk factors in spanish children and adolescents with type 1 diabetes**Abstract**

Objectives: To analyse the prevalence, evolution of cardiovascular risk factors (CVRF) and their relationship with follow-up of metabolic control in pediatric patients with Type 1 Diabetes (T1DM).

Patients and methods: Longitudinal ambispective study including 75 children and adolescents with T1DM diagnosed from 1996 to 2003 and followed-up for nine years. Family history of CVRF was registered. Data from the second, sixth and ninth year after diagnosis were analysed.

Results: Family history of CVRF was found in 46.6% of the patients. The prevalence of HbA1c > 7.5% in the second, sixth and ninth year after diagnosis was 45.3%, 53.3% y 56%, respectively. The prevalence of obesity (BMI > 2SDS) in the three visits was 5.3%, 5.3% y 6.7%, respectively. Hypertension (BP > p90) was found in 14.6%, 8% and 13.3% of the patients in the three visits, respectively. Total cholesterol > 200mg/dl: 25.3%, 13.3% and 16%; high density cholesterol lipoprotein < 40mg/dl: 1.3%, 1.3% and 4%; low density cholesterol lipoprotein > 100mg/dl: 38.6%, 34.6% and 38.6%; triglyceride > 150mg/dl: 0%, 1.3% and 2.6%, respectively. There was a significant increase in the prevalence of TG/HDL-C ≥ 2 between the sixth and the ninth year after diagnosis (1.3% and 9.3%, $P < .05$). A persistent HbA1c $\geq 7.5\%$ showed a statistically significant relationship to a 0.94 decrease in HDL-C z-score between the second and the sixth year, and a persistent HbA1c < 7.5% was significantly associated with a 0.55 increase in HDL-C z-score ($P = .015$) in the same period.

Conclusions: A non-optimal metabolic control in first years of DM1 is associated with a decrease in HDL-C z-score. TG/HDL-C ratio could be an early marker of cardiovascular risk.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1)^{1,2}. Se ha demostrado³⁻⁵ que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentes en la edad pediátrica evolucionan en la vida adulta, evidenciándose su correlación con marcadores de arteriosclerosis⁵ y/o con lesiones arterioscleróticas en exámenes anatomopatológicos^{3,4}.

En la infancia y la adolescencia, la DM1 puede estar asociada a otros FRCV, como la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión (HTA). Estudios transversales^{6,7} han destacado una prevalencia elevada de FRCV en jóvenes con DM1, pero los estudios de seguimiento son escasos^{8,9}. Uno de los FRCV más analizados en la DM1 son las alteraciones del metabolismo lipídico^{10,11}. Di Bonito et al. han sugerido que un cociente triglicéridos/lipoproteína del colesterol de alta densidad (TG/HDL-c) elevado podría ser útil en la práctica clínica para detectar niños con un perfil cardiovascular más desfavorable¹², pero no hay trabajos al respecto en población pediátrica con DM1.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar durante 9 años la prevalencia de los distintos FRCV, incluyendo el cociente TG/HDL-C, y estudiar la relación entre el control glucémico y el perfil lipídico en una cohorte de niños y adolescentes menores de 19 años con DM1. Este es el primer estudio longitudinal en una población pediátrica española con DM1.

Pacientes y métodos

Estudio longitudinal ambispectivo (análisis retrospectivo hasta el año 2006 y prospectivo a partir de dicha fecha), que incluye el seguimiento a 9 años de una cohorte de 75 pacientes con DM1 menores de 19 años (57,3% varones) diagnosticados entre 1996 y 2003, y seguidos en nuestra Unidad de Diabetes. La edad media al diagnóstico fue de $6,5 \pm 3,4$ años. Todos los pacientes eran de etnia caucásica y siguieron tratamiento con régimen basal-bolus con múltiples dosis de insulina (MDI) o sistema de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Excluimos en la primera visita del estudio a los sujetos que tuvieran otra enfermedad sistémica asociada que pudiera afectar a los niveles lipídicos. Revisamos a los pacientes cada 3 meses como parte del seguimiento de la DM1, para ajustar el tratamiento insulínico e impartir educación diabetológica. Seleccionamos 3 visitas para nuestro estudio: al final del segundo (visita 1), el sexto (visita 2) y el noveno (visita 3) años tras el diagnóstico de la DM1. Recogimos la información demográfica de las historias clínicas que incluían la etnia y la historia familiar de FRCV (antecedentes familiares [AF] de HTA, obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 1 y/o 2 en un miembro de la familia directa o antecedentes de infarto agudo de miocardio en un miembro de la familia directa varón menor de 55 años y/o mujer menor de 65 años). En cada visita se hizo un examen físico completo. Medimos la talla utilizando un estadiómetro Harpenden. Calculamos el índice de masa corporal (IMC) como el peso/talla²

(kg/m²) expresado en desviaciones estándar (DE). Definimos obesidad como IMC > 2 DE para la edad y el sexo según tablas españolas¹³. Determinamos el estadio puberal utilizando los estadios de Tanner¹⁴, considerando 2 categorías: prepúberes (Tanner 1) o púberes (Tanner 2-5). Medimos la presión arterial (PA) en cada visita con un monitor Critikon Dinamap 8100 (Vital Signs), 3 veces después de que el paciente hubiera descansado como mínimo 5 min. Seleccionamos el valor más bajo y lo evaluamos utilizando los percentiles de la International Task Force para la PA¹⁵. Recogimos información sobre el tipo de insulinoterapia (MDI o ISCI) y la dosis de insulina expresada en unidades/kg/día. El control metabólico se determinó mediante la HbA1c cada 3 meses con la técnica HPLC de Menarini estandarizada para el Diabetes Control and Complication Trial e IFCC (valor normal: $5,3 \pm 0,4\%$) y registramos la media del año previo. Analizamos los niveles lipídicos en cada visita en muestras de sangre obtenida tras 12 h de ayuno. El CT, el HDL-c y los TG se midieron mediante método enzimático con sistema AEROSET/ARCHITECTc8000 (Abbott). Los valores de los LDL-c fueron calculados con la fórmula de Friedewald si los niveles de TG eran < 400 mg/l. Calculamos los z-scores de LDL-c, CT, HDL-c y TG utilizando el estudio español de López et al.¹⁶. También calculamos el cociente TG/HDL-c como otro FRCV publicado por Di Bonito et al.¹². La excreción urinaria de albúmina (EUA) se determinó mediante RIA en una muestra de orina de 8 h nocturnas. Los pacientes se clasificaron en: EUA normal (< 20 µg/min) y albuminuria (EUA > 20 µg/min en 3 muestra consecutivas). Se obtuvieron las muestras de laboratorio si no había habido episodios de descompensación metabólica en el mes anterior a la visita.

Definimos los siguientes FRCV: pre e HTA como PA diastólica y/o sistólica > percentil 90 para la edad, el sexo y la altura según el Cuarto Informe de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la HTA en niños y adolescentes¹⁵; HbA1c media anual $\geq 7,5\%$ según las Guías de Consenso de Práctica Clínica de la IDF/ISPAD 2011¹⁷; obesidad IMC > 2 DE para la edad y el sexo según las tablas españolas¹³. Consideramos alteraciones lipídicas: CT > 200 mg/dl, HDL-c < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl según las Guías de Práctica Clínica de la IDF/ISPAD 2011¹⁷. LDL > 160 mg/dl, LDL 130-160 mg/dl y LDL 100-130mg/dl, según las guías del ATPIII¹⁸, ADA¹⁹ e IDF/ISPAD¹⁷. Para el cociente TG/HDL-c utilizamos 2 puntos de corte ≥ 2 y 1,2-2, basándonos en los límites para la población pediátrica publicados por Di Bonito et al.¹².

Estudio estadístico realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 (Inc, Chicago, EE. UU.). Describimos las variables categóricas con las frecuencias absolutas y los porcentajes de cada categoría. Las variables continuas se expresaron utilizando la media $\pm$ DE. Para los FRCV creamos una variable dicotómica para la presencia o ausencia de una característica determinada. Utilizamos el test no paramétrico de Friedman para comparar las frecuencias de los FRCV a lo largo del tiempo, la prueba de la t de Student y la prueba de la chi al cuadrado para comparar los FRCV en función del sexo en la tercera visita. Para determinar la relación entre el control glucémico y los niveles lipídicos, creamos una variable dicotómica para las visitas 1 y 2 (HbA1c > 7,5); a continuación, hicimos 4 grupos: grupo 1 (HbA1c < 7,5 en las visitas 1 y 2), grupo 2 (HbA1c < 7,5 en la visita 1 y $\geq 7,5$ en la visita 2), grupo 3 (HbA1c $\geq 7,5$ en la visita 1 y < 7,5 en

la visita 2) y grupo 4 (HbA1c $\geq 7,5$ en las visitas 1 y 2). Calculamos el cambio en el z-score restando los valores de z-score de TG, HDL, TC y LDL en la visita 2 menos los de la visita 1 en cada uno de los grupos, respectivamente. Para estudiar el cambio de los niveles lipídicos entre los 4 grupos utilizamos el test de Kruskal-Wallis, y cuando fue estadísticamente significativo, lo ajustamos para los grupos pequeños utilizando el test de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. Consideramos significación estadística una $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución y los padres/tutores y menores maduros firmaron el consentimiento para participar.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Encontramos AF de DM en el 23,3% de los sujetos y descubrimos AF de obesidad, HTA, dislipidemia y ECV prematura en el 12,3, el 11, el 26 y el 4,1% de los pacientes, respectivamente. La prevalencia de antecedentes familiares de al menos un FRCV fue del 46,6%.

La prevalencia de los FRCV en cada una de las visitas se muestra en la [tabla 2](#). El FRCV más prevalente en nuestra población es la HbA1c $\geq 7,5$, habiendo observado una tendencia no significativa a una mayor prevalencia de HbA1c $\geq 7,5$ a lo largo de la evolución (el 45,3, el 53,3 y el 56% en cada una de las 3 visitas). La prevalencia de obesidad en el segundo, el sexto y el noveno años fue del 5,3, el 5,3 y el 6,7%, respectivamente, así como la prevalencia de HTA en cada una de las 3 visitas fue del 14,6, el 8 y el 13,3%, respectivamente (no significativo). Solo hemos encontrado un paciente con EUA alterada en el noveno año de evolución de la diabetes. En cuanto al perfil lipídico, la prevalencia de CT > 200 mg/dl fue del 25,3, el 13,3 y el 16% en los 3 tiempos analizados. Evidenciamos un aumento no significativo en la prevalencia de HDL-c < 40 mg/dl a lo largo de la evolución (el 1,3, el 1,3 y el 4% en cada una de las 3 visitas). La prevalencia de LDL-c > 100 mg/dl a lo largo del tiempo fue del 38,6, el 34,6 y el 38,6%, respectivamente. Se observa un aumento no significativo en la prevalencia de TG > 150 mg/dl (el 0, el 1,3 y el 2,6% en los 3 tiempos). Hemos encontrado un aumento significativo en la prevalencia del cociente TG/HDL-c ≥ 2 a lo largo del tiempo ([tabla 2](#)). No hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de ninguno de los FRCV analizados en función del sexo en la tercera visita. Hemos comparado los cambios en el z-score de los valores lipídicos en los 4 grupos establecidos en función del control glucémico a lo largo del tiempo en las visitas 1 y 2 ([tabla 3](#)), sin encontrar cambios significativos en el z-score de CT, LDL y TG. Sin embargo, al analizar el cambio en el z-score del HDL hemos observado que los pacientes con buen control metabólico de forma persistente (grupo 1) tuvieron un aumento significativo en el HDL z-score de $0,55 \pm 1,96$ entre las 2 primeras visitas, y los pacientes con mal control metabólico persistente (grupo 4) tuvieron un descenso significativo del HDL z-score de $0,94 \pm 1,18$ en el mismo periodo ($p = 0,015$).

Tabla 1 Características clínico-analíticas de la población

	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Edad, años	8,2 ± 3,5	11,9 ± 3,3	15,6 ± 2,97
Pubertad (% púberes)	28	57,3	90,7
IMC	0,38 ± 1	0,46 ± 1	0,53 ± 0,97
HbA1c (%)	7,35 ± 0,92	7,4 ± 0,66	7,66 ± 1,01
Régimen insulina (% MDI/% ISCI)	98/2	94/6	82,7/17,3
DI (U/kg/día)	0,74 ± 0,35	0,93 ± 0,23	0,96 ± 0,27
CT (mg/dl)	174 ± 33,4	169,7 ± 26,4	163,6 ± 29,1
CT z-score	0,23 ± 0,91	0,06 ± 0,80	-0,02 ± 0,96
HDL-c (mg/dl)	65 ± 15	64,2 ± 16,9	57,8 ± 15,3
HDL-c z-score	0,96 ± 1,1	0,77 ± 1,3	0,29 ± 1,1
LDL-c (mg/dl)	96,5 ± 30,2	92,1 ± 29,8	95,7 ± 23,5
LDL-c z-score	-0,12 ± 0,91	-0,19 ± 0,99	-0,03 ± 0,8
TG (mg/dl)	50 ± 17,5	52,5 ± 19,9	57,85 ± 29,79
TG z-score	-0,37 ± 0,60	-0,28 ± 0,73	-0,22 ± 0,64
TG/HDL-c	0,79 ± 0,34	0,86 ± 0,40	1,13 ± 0,87
EUA (μg/min)	2,82 ± 3,01	2,87 ± 2,76	4,38 ± 4,18

Los resultados de las variables continuas se expresan en media ± DE. Para convertir mg/dl en mmol/l, multiplicar por 0,02586.

CT: colesterol total; DE: desviación estándar; DI: dosis de insulina; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA1c: hemoglobina A1c; HDL-c: lipoproteína del colesterol de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; LDL-c: lipoproteína del colesterol de baja densidad; MDI: múltiples dosis de insulina; TG: triglicéridos; TG/HDL-c: cociente triglicéridos/lipoproteína del colesterol de alta densidad.

Discusión

Hay pocos estudios sobre FRCV en DM1 en edad pediátrica y la mayoría son estudios transversales^{7,20}, siendo este el primer estudio longitudinal en población pediátrica española con DM1. Los estudios longitudinales similares^{10,11} incluyen a pacientes hasta 25 años al diagnóstico, mientras que en nuestra población todos son menores de 19 años, con una edad media al diagnóstico es 6,5 ± 3,4 años, de tal forma que todo el seguimiento tiene lugar en la edad pediátrica. Aunque la ADA recomienda el cribado lipídico inicial en pacientes con DM1 sin AF de FRCV ni obesidad a partir de los 10 años de edad o en la pubertad¹⁹, el panel de expertos

del NHLBI recomienda un cribado selectivo de la dislipidemia en los pacientes con DM1 de los 2 a los 8 años de edad, independientemente de los AF de FRCV²¹. En nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica se realiza el cribado de dislipidemia desde el primer año de evolución de la DM1, lo que nos ha permitido constatar que a los 8,2 ± 3,5 años de edad, con 1,66 ± 0,63 años de evolución de diabetes, el 25,3% de los pacientes tienen CT > 200 mg/dl, el 1,3% de los pacientes tienen HDL-c < 40 mg/dl y el 38,6% de los pacientes tienen LDL > 100 mg/dl. Por este motivo, y en consonancia con el panel de expertos del NHLBI²¹, creemos conveniente iniciar el cribado de dislipidemia desde el primer año de evolución de la DM1.

Tabla 2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular según la evolución

	Visita 1	Visita 2	Visita 3
HbA1c ≥ 7,5%	34 (45,3)	40 (53,3)	42 (56)
Obesidad	4 (5,3)	4 (5,3)	5 (6,7)
HTA	11 (14,6)	6 (8)	10 (13,3)
CT > 200 mg/dl	19 (25,3)	10 (13,3)	12 (16)
HDL-c < 40 mg/dl	1 (1,3)	1 (1,3)	3 (4)
LDL-c > 100 mg/dl	29 (38,6)	26 (34,6)	29 (38,6)
LDL-c > 130 mg/dl	9 (12)	5 (6,6)	6 (8)
LDL-c > 160 mg/dl	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)
TG > 150 mg/dl	0	1 (1,3)	2 (2,6)
TG/HDL-c ≥ 2	1 (1,3)	1 (1,3)*	7 (9,3)*
TG/HDL-c ≥ 1,2	7 (9,3)	10 (13,3)	19 (25,3)

Los valores se expresan n (%).

CT: colesterol total; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL-c: lipoproteína del colesterol de alta densidad; LDL-c: lipoproteína del colesterol de baja densidad; TG: triglicéridos; TG/HDL-c: cociente triglicéridos/lipoproteína del colesterol de alta densidad.

*p<0,05.

Tabla 3 Comparación de los sujetos según la categoría del control glucémico a lo largo del tiempo (visitas 1 y 2)

	Grupo 1 (n = 25)	Grupo 2 (n = 15)	Grupo 3 (n = 12)	Grupo 4 (n = 23)
Cambio CT z-score	-0,29 ± 0,73	0,14 ± 0,92	-0,19 ± 0,79	-0,38 ± 0,86
Cambio HDL z-score	0,55 ± 1,96*	-0,11 ± 1,16	-0,34 ± 0,57	-0,94 ± 1,18*
Cambio LDL z-score	-0,25 ± 1,15	0,04 ± 1,39	-0,34 ± 0,56	0,03 ± 0,87
Cambio TG z-score	-0,05 ± 0,49	0,28 ± 0,57	0,04 ± 0,55	0,17 ± 1,15

Grupo 1 (HbA1c < 7,5 en las visitas 1 y 2), grupo 2 (HbA1c < 7,5 en la visita 1 y $\geq$ 7,5 en la visita 2), grupo 3 (HbA1c $\geq$ 7,5 en la visita 1 y < 7,5 en la visita 2) y grupo 4 (HbA1c $\geq$ 7,5 en las visitas 1 y 2).

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína del colesterol de alta densidad; LDL-C: lipoproteína del colesterol de baja densidad; TG: triglicéridos; TG/HDL-c: cociente triglicéridos/lipoproteína del colesterol de alta densidad.

* p = 0,001.

Los estudios publicados sobre FRCV, en general, no incluyen en su análisis los AF, aspecto que nos parece importante por la influencia del factor genético. Casi la mitad de nuestros pacientes tienen algún AF de FRCV y un 23% tiene antecedentes de DM, proporción mucho mayor que la publicada para la población general española²². La presencia de AF de ECV temprana se considera un factor de riesgo para la arteriosclerosis en la población general²³ y Mäkimattila et al. han demostrado que la presencia de AF de DM2 en sujetos con DM1 es un factor de riesgo importante para la ECV²⁴. Todo lo expuesto anteriormente subraya la importancia de incluir los AF a la hora de evaluar el RCV. A pesar de poseer una prevalencia elevada de AF en nuestra cohorte, no hemos encontrado en ella una prevalencia global de FRCV mayor, como expondremos a continuación.

El FRCV más frecuente en nuestra cohorte es la elevación de la HbA1c. Conocemos por la creciente evidencia disponible que el control glucémico ejerce una influencia decisiva en el desarrollo de la arteriosclerosis en la diabetes. Así, el estudio EDIC²⁵ demostró que el tratamiento intensivo en pacientes con DM1 tiene un efecto beneficioso a largo plazo en el riesgo de ECV. Snell-Bergeon et al.²⁶ identificaron que una HbA1c $\geq$ 7,5% es un factor de riesgo importante para aumentar la placa arteriosclerótica en jóvenes con DM asintomáticos para la enfermedad coronaria. En este sentido, nuestra HbA1c media es inferior a lo publicado en otros estudios similares, pues Margeirsdottir et al. obtienen una HbA1c media del 8,2%²⁰ y en el trabajo de Schwab et al. encuentran una HbA1c media del 8,25%⁷.

La prevalencia de obesidad en nuestra cohorte pediátrica con DM1 se sitúa en torno al 6%, semejante a la publicada en otros estudios transversales^{7,20}. No hemos encontrado en nuestra población diferencias significativas evolutivas en las visitas consecutivas en relación con el IMC, mientras que sí descubrimos algunas diferencias en el perfil lipídico. Maahs et al.¹¹ hallan que un IMC basal más elevado se asocia a cambios desfavorables en el perfil lipídico, independientemente del control glucémico. Aunque nosotros no pudimos analizar esta cuestión debido a nuestro tamaño muestral, somos conscientes de la relación compleja que existe entre la HbA1c, el IMC y los valores lipídicos, y cómo todos estos factores influyen en el desarrollo y el avance de la ECV en pacientes con DM1.

La prevalencia de HTA es parecida a la publicada en otros estudios transversales^{6,7,20}, situándose en torno al 12%.

El 38,6% de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenía valores de LDL-c > 100 mg/dl en la visita 1, mientras que el 34,6% los tenía en el seguimiento, porcentajes inferiores a los publicados en otros trabajos^{6,7,10}. Dos estudios retrospectivos en DM1 han encontrado una asociación positiva entre HbA1c y CT⁸, y entre HbA1c, CT y LDL-c⁹. Maahs et al.¹¹ han detectado que el cambio en los niveles de HbA1c en un periodo de 2 años se asocia de forma significativa a cambios concomitantes en el perfil lipídico en jóvenes con DM, de forma que una disminución en la HbA1c en dicho periodo se asocia a una disminución del CT, el LDL-c y los TG, y un aumento del HDL-C, es decir, a un perfil lipídico más favorable. Nuestros datos apoyan que un control no óptimo de forma persistente entre el segundo y el sexto años de evolución de la enfermedad se asocia a un descenso de 0,94 en el z-score del HDL en niños y adolescentes con DM1. Por otra parte, un control glucémico óptimo de forma persistente en el mismo periodo se asocia de forma significativa a un aumento de 0,55 del z-score del HDL. Estos hallazgos indican que el control glucémico óptimo podría tener un efecto beneficioso en el HDL-c de los jóvenes con DM1, lo cual es de gran relevancia clínica, pues diversos estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre el HDL-c y el RCV²⁷.

El cociente TG/HDL-c suscita un interés creciente como marcador alternativo para las alteraciones lipídicas aterogénicas en adultos²⁸, pero el valor clínico de dicho cociente lipídico se ha investigado menos en población pediátrica²⁹. Di Bonito et al. demostraron que un cociente TG/HDL-c $\geq$ 2 se asocia a múltiples FRCV en una población sana de niños y adolescentes¹². Casi un 10% de los pacientes tienen un cociente TG/HDL-c $\geq$ 2 en la tercera visita, y una cuarta parte del total de pacientes tienen un cociente TG/HDL $\geq$ 1,2 en el mismo tiempo del estudio, prevalencias inferiores a las publicadas por Di Bonito et al.¹², que encuentran un 65% de pacientes con un cociente TG/HDL-c $\geq$ 1,2 y un 31% de pacientes con un cociente TG/HDL-c $\geq$ 2. Estas diferencias podrían explicarse por la alta incidencia de sobrepeso u obesidad en su población estudiada (hasta un 76%).

En nuestro estudio el cociente TG/HDL-c $\geq$ 2 es el único FRCV que aumenta de forma significativa a lo largo del tiempo, lo cual indica que dicho cociente podría ser un marcador precoz para futuras alteraciones lipídicas. Dicho aumento también podría tener relación con otros factores,

como la edad, el estadio puberal o el grado de control metabólico, que no han podido ser contrastados debido al diseño del estudio con un tamaño muestral limitado y ausencia de un grupo control. El estudio FinnDiane demostró una relación entre el síndrome metabólico y la nefropatía diabética³⁰ y la albuminuria se ha asociado a un aumento en la retinopatía, la enfermedad macrovascular y otros FRCV. No hemos encontrado alteraciones en este aspecto, probablemente debido al buen control metabólico. No hemos encontrado diferencias significativas entre ambos sexos en ninguno de los FRCV analizados en la tercera visita, por lo que no podemos analizar si el dimorfismo sexual influye en dichos FRCV.

Aunque se trata de un estudio ambispectivo y de tamaño muestral limitado, los datos fueron recogidos de forma exhaustiva de la historia clínica que está sistematizada. Una limitación de nuestro estudio es la ausencia en la recogida sistemática de datos de información relevante, como el ejercicio físico y la composición de la dieta, si bien, en la educación diabetológica que hacemos a todos los familiares y pacientes con DM1, se aconseja una dieta baja en grasas saturadas y restringir los hidratos de carbono de alto índice glucémico. Asimismo, en todos los pacientes se recomienda ejercicio físico regular y la mayoría de los pacientes hacen ejercicio, por lo menos, 3 veces a la semana.

El aspecto más destacado de nuestro estudio es el seguimiento durante 9 años, todos ellos dentro de la edad pediátrica, de los FRCV, incluyendo los AF de ECV. Este estudio es de gran relevancia clínica, puesto que muestra la prevalencia de factores de riesgo aterogénicos en niños y adolescentes con DM1, que siguen un tratamiento intensivo y tienen una HbA1c media en los 3 momentos analizados de $7,35 \pm 0,92$, $7,4 \pm 0,66$ y $7,66 \pm 1,01$, respectivamente. Hemos observado un aumento significativo en la prevalencia del cociente TG/HDL-c ≥ 2 a lo largo del tiempo. También hemos mostrado que una HA1c elevada de forma persistente en los 4 primeros años tras el diagnóstico se asocia a una disminución en el HDL z-score a lo largo de dicho periodo y un buen control metabólico persistente se asocia a un aumento en el HDL z-score en el mismo periodo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005;111:3489-93.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006;49:660-6.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
- McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill Jr HC, Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118:1447-55.
- Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2005;112:1486-93.
- Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2006;29:1891-6.
- Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW, DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:357-63.
- Edge JA, James T, Shine B. Longitudinal screening of serum lipids in children and adolescents with type 1 diabetes in a UK clinic population. *Diabet Med*. 2008;25:942-8.
- Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, Nadeau K, Williams MR, Eckel RH, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2007;150:146-50.
- 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;12:365-71.
- Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino Jr RB, 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;162:101-7.
- Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care*. 2012;35:158-62.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988. p. 1-32.
- Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:411-51.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
- Lopez D, Plaza I, Muñoz MT, Madero R, Otero de Becerra J, Hidalgo I, et al. Estudio de Fuenlabrada: lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes. *An Esp Pediatr*. 1989;31:342-9.
- The global IDF/ISPAD guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. International Diabetes Federation, 2011. [consultado 6 Jun 2014]. Disponible en: www.idf.org/./Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36:s4-10.
- Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K, Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: A population-based study. *Diabetologia*. 2008;51:554-61.

21. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health, Risk Reduction in Children, Adolescents, National Heart, Lung, Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128:S213–56.
22. Albañil MR, Rogero ME, Olivas A, Sánchez M, Rabanal A, Sanz MT. Obesity and cardiovascular risk factors in adolescents. Association with cardiovascular risk factors in first degree relatives. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:283–8.
23. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 1997;95:2329–31.
24. Mäkimattila S, Ylitalo K, Schlenzka A, Taskinen MR, Summanen P, Syväne M, et al. Family histories of type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with type I diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:711–8.
25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
26. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, MacKenzie T, Kinney G, Dabelea D, et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: The importance of glycemic control. *Diabetes Care*. 2003;26:2923–8.
27. Santos-Gallego CG, Badimón JJ. High-density lipoprotein and cardiovascular risk reduction: Promises and realities. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:305–8.
28. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). *Am J Cardiol*. 2008;101:497–501.
29. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011;34:1869–74.
30. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. FinnDiane Study Group. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019–24.