

Comité Organizador

Dra. Ana Lucía Gómez Gila
Dr. C. Jorge del Valle Núñez
Dra. Nieves Díaz Torrado
Dr. José A. Bermúdez de la Vega
Dr. Javier Gentil González
Dr. Rafael Espino Aguilar
Dr. Luis F. López-Canti Morales

Comité Científico

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Dra. Beatriz García Cuartero
Dra. Ana Lucía Gómez Gila
Dra. Isabel González Casado
Dra. Florinda Hermoso López
Dra. M^a José López García
Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Dra. Miren Oyarzábal Irigoyen
Dra. Itxaso Rica Etxebarria
Dra. Mercedes Rodríguez Rigual
Dra. Marisa Torres Lacruz

Junta Directiva de la SEEP

Presidente: Dr. Jesús Argente Oliver
Secretaría General: Dra. Lidia Castro Feijóo
Tesorero: Dr. Luis F. López-Canti Morales
Vocales: Dr. Ramón Nosás Cuervo
Dra. Itxaso Rica Etxebarria
Dr. Rafael Ruiz Cano

Entidad Colaboradora

Novo Nordisk Pharma, S.A.

Ponentes y Moderadores

Dr. Francisco Javier Ampudia
Hospital Clínico Universitario. Valencia

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Luis Castaño
Hospital de Cruces. Baracaldo

Dra. Lucienne Chatenaud
Hospital Necker. París

Dra. Beatriz García Cuartero
Hospital Severo Ochoa. Leganés

Dra. Isabel González Casado
Hospital Infantil La Paz. Madrid

Dra. Florinda Hermoso López
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Dra. M^a José López García
Hospital Clínico Universitario. Valencia

Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

Dra. Miren Oyarzábal Irigoyen
Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Dra. Itxaso Rica Etxebarria
Hospital de Cruces. Baracaldo

Dra. Mercedes Rigla
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Dra Amaia Rodríguez
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Dra. Mercedes Rodríguez Rigual
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Marisa Torres Lacruz
Hospital San Juan de Dios. Barcelona

Dr. Terry J. Wilkin
Derriford Hospital. Plymouth. UK



Programa Científico

Sábado, 24 de febrero

09:00 h: Inauguración

Dra. Isabel Fernández Fernández
Directora del Plan de Diabetes de Andalucía
Dr. Jesús Argente Oliver
Presidente SEEP

09:30 h: Mesa redonda: Etiopatogenia-Fisiopatología

Moderador: *Dra. Raquel Barrio*

1. Estudio TRIGR: Resultados preliminares

Dr. Luis Castaño

**2. Tamaño corporal y función de la célula beta:
Hipótesis del acelerador.**

Dr. Terry J. Wilkin

3. Aquaporina como nuevo modulador de la biología del adipocito

Dra. Amaia Rodríguez

11:00 h: Pausa-café

11:30 h: Comunicaciones orales

Moderadores: *Dra. Florinda Hermoso* y *Dra. Mercedes Rodríguez*

13:00 h: Conferencia

Moderador: *Dra. Isabel González Casado*

**Nuevas propuestas para preservar la masa de células beta en la
diabetes mellitus tipo 1**

Dra. Lucienne Chatenaud

14:00 h: Comida de trabajo

15:30 h: Sesión de Pósters

Moderadores: *Dra. Miren Oyarzábal* y *Dra. Cristina Luzuriaga*



16:30 h: Mesa Redonda. Avances en el tratamiento

Moderador: *Dra. Itxaso Rica*

1. Insulina inhalada en el tratamiento basal-bolus de la diabetes mellitus tipo 1

Dr. Francisco J. Ampudia

2. Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes

Dra. Beatriz García Cuartero

3. Efecto de los bloqueadores del receptor 1 de los cannabinoides sobre el peso y los factores de riesgo cardíaco en individuos obesos.

Dra. Marisa Torres

18:00 h: Pausa-café

18:30 h: Conferencia

Moderador: *Dra. M^a José López García*

Nuevas tecnologías: aplicación al cuidado del niño y adolescente diabético.

Dra. Mercedes Rigla

19:30-20:00 h: Entrega de Premios y Clausura de la Jornada



Índice

Mesa Redonda: Etiopatogenia-Fisiopatología

- 1. Estudio TRIGR: Resultados preliminares** 8
Dr. Luis Castaño
- 2. The accelerator Hypothesis** 16
Dr. Terry J. Wilkin
- 3. Aquaporina como nuevo modulador de la biología del adipocito** 20
Dra. Amaia Rodríguez

Comunicaciones Orales

- Asociación entre factores de riesgo perinatales y la diabetes tipo 1. Estudio en Cataluña** 26
Drs. M.V. Borrás, M. Jané, A. Freitas, R. Gispert, C. Castell
- Estudio del sistema IGF en el diagnóstico y primeros años de evolución de la diabetes tipo 1 (DM-1)** 28
Drs. M. Rodríguez Rigual, M. Martínez Fernández, JI. Labarta Aizpún, A. Guallar, A. Ferrandez Longás
- Utilización de la bomba de insulina en las edades pediátricas** 30
Drs. Rafael Galera, Ana Ruiz-Sánchez, Patricia Aguilera, Emilio García-García
- Insulinoterapia intensiva frente a convencional en los cuatro primeros años de evolución de la diabetes infantil** 32
Drs. Drs. Emilio García-García, Ana Ruiz-Sánchez, Patricia Aguilera
- Neuropatía autonómica subclínica en la diabetes infanto-juvenil tipo 1 en la provincia de Huesca** 34
Drs. M. Ferrer, I. Benavente, P. Tamargo, JA Chena, A. Cámara, R. Virto
- Nuevo gen asociado a diabetes neonatal: ABCC8** 36
Drs. Luis Castaño, Guiomar Pérez de Nanclares, Eduardo Fernández-Rebollo, Enric Esmatges, Itziar Estalella, Concepcion Fernández-Ramos, José Luis Lechuga, Cristina Luzuriaga, Itxaso Rica, y grupo GEDINE

Conferencia

- Nuevas propuestas para preservar la masa de células beta en la diabetes mellitus tipo 1** 38
Dra. Lucienne Chatenaud



Sesión de pósters

Insulina glargina en diabetes secundaria a fibrosis quística <i>Drs. A. Aguayo, I. Rica, A. Vela, P. Jiménez, P. Martul</i>	40
MODY 2 en nuestro centro: descripción clínica <i>Drs. E. Maldonado Ruiz, A.L. Gómez Gila, L. Castaño González</i>	42
Medición de la glucemia en sitios alternativos a la yema del dedo. ¿Una opción eficaz en la actividad física prolongada? <i>Drs. M. V. Borrás Pérez, L. Castaño González, V. Yetano Laguna, M. Parramón Ponz</i>	44
Control de la diabetes con nuevas insulinas <i>Drs. O. García Mialdea, M.E. Cabezas Tapia, R. Ruiz Cano</i>	46
Experiencia con análogos lentos de insulina en el tratamiento de la diabetes pediátrica <i>Drs. S. Soto de Ruiz, Z. Galve Pradel, P. Higuera Sanjuan, G. Lou Francés, M. Rodríguez Rigual</i>	48
Patología asociada a diabetes mellitus 1 (DM-1) <i>Drs. G.M. Lou Francés, S. Soto de Ruiz, Z. Galve Pradel, A. Soria Marzo, M. Rodríguez Rigual</i>	50
Diabetes Mellitus y enfermedad celiaca: una asociación frecuente <i>Drs. C. Bezanilla, M. Orío, I. González-Casado, J. Yebra, A. Barrios, R. Gracia Bouthelier</i>	52
Valores medios de hemoglobina glicosilada pre y post actividad educativa en una colonia de diabéticos <i>Drs. M.B. Hernández Berriel, A.C. Bonilla Socas, F.D. Viera Camacho, B Gómez Rueda, S. Tejera Caraballo, BA. Jiménez Suárez</i>	54
Abordaje familiar en niños y adolescentes con diabetes 1. Enfoque psicoeducativo <i>Drs. I. Cortés Moskowich, A. Solé Burgos, MT. Tirón Ferré, C. Granell Doñate, G. Ortiz Soto</i>	56
Mesa Redonda: Avances en el tratamiento	
1. Insulina inhalada en el tratamiento basal-bolus de la diabetes tipo 1 <i>Dr. Fco. Javier Ampudia-Blasco</i>	58
2. Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes <i>Dra. Beatriz García Cuartero</i>	62



3. Efecto de los bloqueadores del receptor 1 de los canabinoides sobre el peso y los factores de riesgo cardíaco en individuos obesos 66
Dra. Marisa Torres

Conferencia

Nuevas tecnologías: aplicación al cuidado del niño y del adolescente diabético 70
Dra. Mercedes Rigla

Estudio TRIGR (Trial to Reduce IDDM in children Genetically at Risk) Estudio de Inmunointervención Nutricional de Diabetes tipo 1. Resultados preliminares

*Drs. Luis Castaño, Teba González y Grupo de Investigación TRIGR**

PREVENCIÓN NUTRICIONAL DE LA DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS CON RIESGO GENÉTICO

1. Antecedentes del estudio

La diabetes tipo 1 o infantil es una enfermedad crónica y frecuente que se diagnostica en la edad infanto-juvenil y que una vez diagnosticada necesita tratamiento con insulina de forma continua. Desde el punto de vista de su patogenia es una enfermedad autoinmune órgano-específica en la que se produce una destrucción de las células b de los islotes pancreáticos productoras de insulina. En su etiología están implicados factores de riesgo genético y factores ambientales.

Factores de riesgo genéticos

El papel que juega la genética en la diabetes tipo 1 ha sido analizado fundamentalmente en estudios de familias y en estudios caso-control, bien a través de análisis de genes candidato, bien a partir de estudios de marcadores genéticos a lo largo de todo el genoma. Los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1 tienen un elevado riesgo de padecer la enfermedad. Así, en términos generales, los hermanos de pacientes con diabetes tipo 1 tienen 6-8 % de riesgo de tener diabetes en la edad adulta. Este riesgo se eleva hasta el 20% en el caso de que el hermano y el paciente compartan un haplotipo de HLA (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de riesgo.

Aunque a lo largo de los años, se han asociado diferentes genes distribuidos por todo el genoma con la diabetes tipo 1, la región HLA parece albergar uno o varios genes que contribuyen con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Hasta el presente, la mayor asociación se ha observado con genes HLA de clase II, fundamentalmente con algunos alelos de los loci HLA-DR B y HLA-DQA y HLA-DQB. En este sentido, de nuevo existen una serie de haplotipos que están relacionados con susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (HLA DR3 y DR4), mientras que otros suponen protección frente a la enfermedad (HLA-DR2), siendo utilizados en los estudios de análisis de riesgo/protección como marcadores genéticos. Otros genes fuera de la región HLA, si bien se han asociado con la enfermedad, suponen una contribución a la misma más limitada y no se suelen utilizar como marcadores de riesgo/protección.

Factores ambientales

Estudios de discordancia en gemelos monocigotos implican, además de la genética, a factores ambientales en el desarrollo de la diabetes tipo 1. En este sentido, se han propuesto una serie de factores como posibles desencadenantes de la enfermedad (agentes infecciosos, factores de la dieta, etc.).

En los últimos años diferentes estudios han intentado definir el papel que varios agentes nutricionales desempeñan en el desarrollo de la diabetes tipo 1 tanto en el hombre como en modelos animales de diabetes, las ratas BB (Bio-Breeding) y los ratones NOD (Non Obese Diabetic). Así, distintos estudios nutricionales realizados en roedores sugieren que las dietas a base de hidrolizados de caseína tienen un efecto protector de la diabetes infantil, mientras que las dietas ricas en proteínas tienen un potencial efecto diabetogénico.

En el ser humano la lactancia materna o, en su defecto, la leche maternizada a base de leche de vaca es la primera y única fuente proteica en los primeros meses de la vida. Estudios epidemiológicos muestran mayor prevalencia de diabetes en poblaciones con alta ingesta de leche de vaca. En dichos estudios se vio que existe una relación inversamente proporcional entre la edad de introducción de la leche de vaca y el riesgo de padecer diabetes. Por otra parte, estudios inmunológicos muestran la presencia de anticuerpos circulantes en suero que reconocen péptidos presentes en la leche de vaca en niños que desarrollan diabetes. En esta línea, el estudio de prevención de la diabetes con dieta realizado en Finlandia "proyecto piloto TRIGR", realizado en recién nacidos con riesgo genético sugiere que una lactancia materna corta (menos de 4 meses) y la introducción temprana de leches maternizadas infantiles podría predisponer a padecer diabetes tipo 1 en niños. Otros factores nutricionales como el gluten, el café, los nitritos, la soja han sido también propuestos como factores antigénicos implicados en el desarrollo de la enfermedad, aunque los resultados no son totalmente concluyentes.

Todos estos hallazgos han permitido proponer la hipótesis de la influencia de la ingesta de leche de vaca, en etapas precoces de la vida, en el desarrollo posterior de diabetes y han sido la base para proponer amplios estudios de prevención de la enfermedad mediante el control de la dieta en los niños

2. Diseño del estudio y metodología

En este proyecto se propone ver la influencia de la nutrición del primer año de la vida en el desarrollo de diabetes en el ámbito de un proyecto internacional en 15 países desarrollados (Australia, Canadá, República Checa, Estonia, Finlandia, Alemania, Hungría, Italia, Luxemburgo, Holanda, Polonia, España, Suiza, Suecia y Estados Unidos) y multicéntrico. En España se lleva a cabo en el País Vasco y Navarra, desde el Hospital de Cruces coordinado por el Dr. Luis Castaño y en Madrid en el Hospital Clínico coordinado por el Dr. Manuel Serrano Ríos.

Este proyecto consiste en un estudio randomizado, doble ciego con control nutricional en niños con riesgo genético (HLA DR de riesgo) en dos grupos de tratamiento. Se emplea una fórmula de estudio que puede ser una fórmula maternizada hidrolizada (grupo 1) o una fórmula maternizada de uso habitual a base de leche de vaca (grupo 2). Ambas fórmulas poseen idénticas características nutricionales y organolépticas. La introducción de las fórmulas comienza solamente cuando los padres deciden voluntariamente cesar o reducir la lactancia materna.

El control de la dieta se realiza mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos por la dietista del proyecto. La intervención nutricional (periodo en que se administra fórmula de estudio) va desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida del niño. Una vez finalizada la intervención nutricional, el seguimiento del estudio está programado hasta los 10 años de edad y se realizan visitas de seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 meses y a los 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años. En cada una de las visitas se realiza una extracción de sangre para estudio. En la visita del año y en las sucesivas, se determina la glucemia y hemoglobina A1C y a los 6 y 10 años de vida del niño se prevé realizar una sobrecarga oral de glucosa.

En todos los casos se debe obtener un consentimiento informado de los padres para que el niño participe en el estudio.

Crterios de inclusión:

1. El padre, madre o hermano del niño tiene diabetes tipo 1 o infantil.
2. El genotipo del niño es de riesgo (HLA DR3 y/o DR4) con ausencia de HLA-DR2 protector.

Criterios de exclusión:

1. Uno de los hermanos del niño que va a nacer esté participando en el Estudio TRIGR
2. Embarazo múltiple
3. Los padres no quieren o no pueden alimentar al bebé con productos preparados a base de leche de vaca por algún motivo (razones religiosas, culturales, etc)
4. El recién nacido posea alguna anomalía cromosómica, malformación congénita, fallo respiratorio que requiera ventilación asistida, deficiencias enzimáticas, etc
5. La edad gestacional del recién nacido sea menor de 35 semanas
6. Incapacidad de los padres de participar en el estudio (no tengan acceso al centro de salud, no tengan teléfono, etc)
7. El bebé haya tomado alguna otra fórmula infantil (que no sea "Nutramigen") antes de la randomización
8. El bebé tenga más de 7 días en el momento de la randomización
9. No haya sido posible obtener una muestra para el estudio genético antes de la edad de 8 días

Cumplidos los criterios de inclusión y exclusión, los recién nacidos se randomizan tras el parto, asignándose de forma aleatoria una de las dos fórmulas de estudio. Al nacimiento se realiza de forma urgente un análisis genético de la región HLA de clase II (DR y DQ), para determinar los alelos heredados. En caso de heredar alelos de riesgo (DR3 y/o DR4) y no heredar alelos de protección DQB 0602 pasará a la fase de intervención. A los sujetos de estudio que pasan a la fase de intervención se les denomina "Elegibles" mientras que los que no son incluidos (por no haber heredado alelos HLA de riesgo) se denominan "No elegibles" (aproximadamente el 50% de los randomizados).

3. Resultados parciales del estudio

La inclusión de pacientes comenzó en mayo 2002 y se finalizó el reclutamiento de familias el 31 de diciembre de 2006. En la Tabla 1 se observan los niños incluidos en el proyecto a nivel internacional.

Tabla 1. Resultados del Proyecto TRIGR a nivel mundial (a fecha 31-12-2006)

INDIVIDUOS REGISTRADOS	INDIVIDUOS RANDOMIZADOS			
	Total	Resultado aún no disponible	Individuos no elegibles	Individuos elegibles
5606	5156	3	2839	2162

En nuestro centro coordinador del Hospital de Cruces que incluye País Vasco y Navarra se ha contactado inicialmente con un total de 117 familias de las cuales 85 firmaron el consentimiento informado y aceptaron participar (Tabla 2).

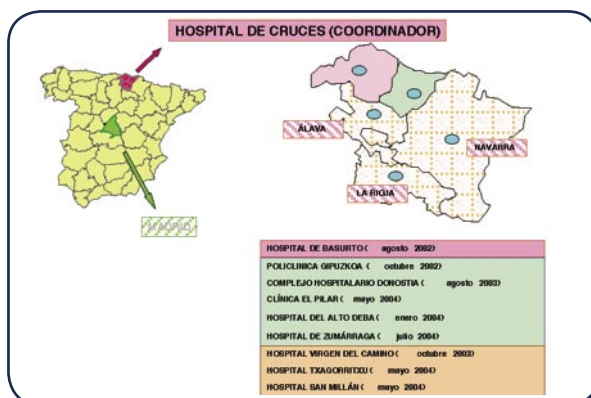
Tabla 2. Resultados del Proyecto TRIGR en el País Vasco y Navarra (a fecha 31-12-2006)

INDIVIDUOS REGISTRADOS	INDIVIDUOS RANDOMIZADOS			
	Total	Resultado aún no disponible	Individuos no elegibles	Individuos elegibles
85	84	0	44	40

El primer individuo que se introduce en el proyecto TRIGR en España nace en el Hospital de Basurto (Bilbao) en Agosto 2002. Inicialmente se incorporan al proyecto los Hospitales de Basurto y Cruces (en Bizkaia), Complejo Hospitalario Donostia, Policlínica Guipúzcoa y Clínica

del Pilar (en Gipuzkoa). En octubre de 2003 se incorpora al proyecto TRIGR el Hospital Virgen del Camino de Pamplona. Posteriormente, se han ido incorporando al proyecto los Hospitales del Alto Deba en Mondragón, de Zumárraga (Guipúzcoa) y de Txagorritxu (Álava). En mayo de 2004 se incluyó un niño nacido en el Hospital San Millán de Logroño (La Rioja). (Ver figura 1)

Figura 1. Mapa del conjunto de hospitales y centros participantes en el Proyecto TRIGR



En la siguiente tabla (Tabla 3) se indica el número de niños registrados nacidos según el hospital del parto.

Tabla 3. Niños registrados nacidos por hospital de parto (a fecha 31 de Diciembre de 2006)

Hospital de PARTO	Niños registrados
H. CRUCES	42
H. VIRGEN DEL CAMINO	21
C. H. DONOSTIA	7
H. BASURTO	6
H. TXAGORRITXU	4
POLICLINICA GIPUZKOA	1
H. ZUMARRAGA	1
H. MONDRAGÓN	1
H SAN MILLAN SANPEDRO	1
CLINICA EL PILAR	1
TOTAL	85

Los tipos de familiaridad en los pacientes incluidos se observan en la Tabla 4.

Tabla 4. Parentesco del familiar diabético de primer grado para los niños elegibles

Familiar diabético	Nº de niños	%
Hermana	1	2,5
Hermano	1	2,5
Madre	18	45
Padre	19	47,5
Padre y hermano	1	2,5

A fecha de 31 de Diciembre de 2006 el Proyecto TRIGR sigue en marcha. De las 40 familias elegibles en el País Vasco y Navarra, a fecha de hoy, 5 han decidido abandonar el proyecto. En el tiempo que lleva el estudio en marcha, un total de 38 niños ya han superado el periodo de intervención dietética (tienen más de 6 meses).

La media de la duración de la lactancia materna es de $22,9 \pm 15,7$ semanas con un mínimo de 0 semanas y un máximo de 52. La media de la duración de la utilización de la fórmula de estudio es de $13,6 \pm 9,9$ semanas con un mínimo de 0 semanas y un máximo de 28. Hubo un total de 5 familias que no emplearon la fórmula de estudio; 3 de ellas porque alimentaron a los bebés únicamente con lactancia materna y las otras 2 emplearon otro tipo de fórmula en lugar de la fórmula de estudio (Almirón Pepti, Nutramigen, Nutribén Natal, Nutribén Continuación).

Hubo un total de 8 familias que durante el periodo de restricciones dietéticas cometieron transgresiones a la dieta recomendada de restricción de proteínas de vaca dietéticas. 2 de estas familias correspondían a las dos niñas que presentaron un cuadro de intolerancia a las proteínas de leche de vaca (tratamiento nutricional con Neocate; preparado a base de aminoácidos de síntesis) o de alergia a la proteína de leche de vaca (tratamiento con Almirón Pepti, preparado con proteínas hidrolizadas). Otras 2 familias son las dos citadas en el párrafo anterior que sustituyeron la fórmula de estudio por otro tipo de fórmula. El resto de las transgresiones se debieron al consumo accidental de carne de ternera, yogur, productos lácteos como el "mi primer danone" u otras fórmulas infantiles distintas de la fórmula de estudio.

Hasta la fecha no se ha dado la circunstancia de ningún suceso adverso grave y la evolución de todos los participantes es favorable.

A fecha de diciembre 2006, el proyecto TRIGR sigue en marcha sin incidencias de interés.

Bibliografía

1. Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Vähäsalo P, Reijonen H, Ilonen J, Åkerblom HK, Knip M, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Disease-associated autoantibodies as surrogate markers of type 1 diabetes in young children at increased genetic risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1126-1132.
2. Schenker M, Hummel M, Ferber K, Walter M, Keller E, Albert ED, Janka H-U, Kastendiek C, Sorger M, Louwen F, Ziegler A-G. Early expression and high prevalence of islet autoantibodies for DR3/DR4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with Type I diabetes: The German BABYDIAB study. *Diabetologia* 1999; 42: 671-677.
3. Rewers M, Eisenbarth GS, Elsey C, Norris J, Erlich HA, Bugawan T, Klingensmith G. Target population for prevention trials of beta-cell autoimmunity in early childhood. *Diabetologia* 1998; 31: Suppl 1: A86 (abstract).
4. Veijola R, Reijonen H, Vähäsalo P, Sabbah E, Kulmala P, Ilonen J, Åkerblom HK, Knip M. The Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. HLA-DQB1 defined genetic susceptibility, beta-cell autoimmunity and metabolic characteristics in familial and nonfamilial insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Inv.* 1996; 98: 2489-2495.
5. Lipton RB, Kocova M, LaPorte RE, Dorman JS, Orchard TJ, Riley WJ, Drash AL, Becker DJ, Trucco M. Autoimmunity and genetics contribute to the risk of insulin-dependent diabetes mellitus in families - islet cell antibodies and HLA DQ heterodimers. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 503-512.
6. Rønningen KS, Spurkland A, Tait BD, Drummond B, Lopez-Larrea C, Baranda FS, Menendez-Diaz MJ, Caillat-Zucman S, Beaurain G, Garchon H-J, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Boehm BO, Rosak C, Lölliger C, Kühnl P, Ottenhoff T, Contu L, Carcassi C, Savi M, Zanelli P, Neri TM, Hamaguchi K, Kimura A, Dong RP, Chikuba N, Nagataki S, Goro-dezky C, Debaz H, Robles C, Coimbra HB, Martinho A, Ruas MA, Sachs JA, Garcia-Pacheco M, Biro A, Nikaein A, Dombrasusky L, Gonwa T, Zmijewski C, Monos D, Kamoun M, Layriss Z, Magli MC, Balducci P, Thorsby E. (B) HLA

- class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids, and Japanese. In: K Tsuji, M Aizawa, T Sasazuki, eds, *HLA 1991 Vol 1*, Oxford University Press, Oxford, 1992: 713-722.
7. Buzzetti R, Nistico L, Osborn JF, Giovannini C, Chersi A, Sorrentino R. HLA-DQA1 and DQB1 gene polymorphisms in type-1 diabetic patients from Central Italy and their use for risk prediction. *Diabetes* 1993; 42: 1173-1178.
 8. Karges W, Hammond-McKibben D, Cheung RK, Visconti M, Shibuya N, Kemp D, Dosch H-M. Immunological aspects of nutritional diabetes prevention in NOD mice. A pilot study for the cow's milk-based IDDM prevention trial. *Diabetes* 1997; 46: 557-564.
 9. Malkani S, Nompleggi D, Hansen JW, Greiner DL, Mordes JP, Rossini AA. Dietary cow's milk protein does not alter the frequency of diabetes in the BB rat. *Diabetes* 1997; 46: 1133-1140.
 10. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab.Rev.* 1998; 14: 31-67.
 11. Sjöroos M, Iitiä A, Ilonen J, Reijonen H, Lövgren T. Triple-label hybridization assay for type-1 diabetes-related HLA alleles. *BioTechniques* 1995; 18: 870-877.
 12. Sjöroos M, Ilonen J, Reijonen H, Lövgren T. Time-resolved fluorometry based sandwich hybridisation assay for HLA-DQA1 typing. *Disease Markers* 1998; 14: 9-19.
 13. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279-1282.
 14. Lernmark Å, Molenaar JL, van Beers WA, Yamaguchi Y, Nagataki S, Ludvigsson J, Maclaren NK on behalf of the Immunology and Diabetes Workshops and participating laboratories. The fourth international serum exchange workshop to standardize cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia* 1991; 34: 534-535.
 15. Williams AJK, Bingley PJ, Bonifacio E, Palmer JP, Gale EAM. A novel micro-assay for insulin autoantibodies. *J. Autoimmun.* 1997; 10: 473-478.
 16. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS, participating laboratories. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes. *Combinatorial islet autoantibody workshop. Diabetes* 1998; 47: 1857-1866.
 17. Petersen JS, Hejnaes KR, Moody A, Karlsen AE, Marshall MO, Høier-Madsen M, Boel E, Michelsen BK, Dyrberg T. Detection of GAD(65) antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes* 1994; 43: 459-467.
 18. Savola K, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, Knip M. Autoantibodies associated with Type 1 diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia* 1998; 41: 1293-1297.
 19. Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, Meriläinen J, Åkerblom HK, Knip M, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. IA-2 antibodies - a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Diabetologia* 1998; 41: 424-429.
 20. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13-22.
 21. Gibbons RD, Hedeker D, Elkin I, Waternaux C, Kraemer HC, Greenhouse JB, Shea MT, Imber SD, Sotsky SM, Watkins JT. Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 739-750.
 22. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume 1 - The analysis of case-control studies.* Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1980.
 23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983.
 24. Kalbfleish JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data.* New York, Wiley 1980.
 25. Kassirer JP, Angell M. On authorship and acknowledgments. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1510-1512.
 26. Vaarala Outi. Environmental causes: dietary causes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 17-26.
 27. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 2): S125-S136.
 28. Graham S, Courtois P, Malaisse WJ, Rozing J, Scott FW, Mowat A. Enteropathy precedes type 1 diabetes in the BB rat. *Gut* 2004; 53: 1437-1444.
 29. Vendrame F, Gottlieb PA. Prediabetes: prediction and prevention trials. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 75-92.

The Accelerator Hypothesis

Dr. Terry J. Willkin

Derriford Hospital. Plymouth. UK

Background

The Accelerator Hypothesis is a unifying theory that attempts to establish a common basis for Type 1 and Type 2 diabetes. First published in 2001, it is now supported in whole, or in part, by five independent clinical studies, and has been the subject of two editorials. The Hypothesis argues that *Type 1 and Type 2 diabetes are the same disorder of insulin resistance set against different genetic backgrounds*, and in doing so questions the established paradigm of autoimmunity as the cause of Type 1 diabetes. It is felt to be important because an understanding of the mechanisms responsible for Type 1 diabetes is needed in order to devise effective means of preventing it. At present we do not have that understanding, nor the means of prevention.

A common environment

It has been customary to view those with Type 1 and Type 2 diabetes as separate populations, but the distinction is artificial. People who develop Type 1 diabetes inhabit the same obesogenic environment as those who develop Type 2, and they reap the same consequences. One consequence of obesity, fundamental to the development of Type 2 diabetes, is the emergence of insulin resistance and the metabolic up-regulation of the beta cells that ultimately accelerates their loss. Insulin resistance affects society as a whole, and makes no distinction between types of diabetes

Tempo and its accelerators

The Accelerator Hypothesis asserts that any difference between Type 1 and Type 2 diabetes is one of tempo, and tempo is fundamental to the way in which the hypothesis is viewed. Beta cells have a limited number of replication cycles, and it is envisaged that the beta cell mass falls naturally, though variably, with age and over time. Diabetes occurs at a point on the decline corresponding to an internationally agreed, albeit arbitrary, blood glucose level. The tempo of beta cell loss is accelerating in modern society, and the faster the tempo, the younger the onset at presentation. While most people will survive their allotted lifespan without diabetes, an increasing proportion of the population is affected, predictably, at a progressively younger age.

The hypothesis identifies three accelerators of beta cell loss. The first is constitutional, the genetically (and/or gestationally) determined variation in natural apoptosis across the whole population. It is unlikely that constitutional variation in beta cell apoptosis is itself responsible for diabetes, as diabetes is rare in pre-industrialised countries. The second, and prime, accelerator is insulin resistance. Insulin resistance not only accelerates the apoptosis of beta cells in its own right but, by making them work harder metabolically, also renders them more immunogenic. The intensity of the immune response to beta cell up-regulation and increased immunogenicity is modulated by the third accelerator, the immune response (HLA) genotype.

Implications

The Autoimmunity Hypothesis of defective immune regulation has not so far resolved the cause of Type 1 diabetes. If insulin resistance drives the beta cell loss and immune response of Type 1 diabetes, it may be more effective, safer and cheaper to treat those at risk of Type

Aquaporina como nuevo modulador de la biología del adipocito

Dra. Amaia Rodríguez

Laboratorio de Investigación Metabólica. Clínica Universitaria de Navarra.

Universidad de Navarra. Pamplona

Las aquaporinas son canales que permiten el movimiento de agua a través de la membrana plasmática. Algunos miembros de la familia de las aquaporinas, las aquagliceroporinas, son poros permeables no sólo al agua, sino también a pequeños solutos, en particular, al glicerol, que es un metabolito implicado en la biosíntesis de triglicéridos y el mantenimiento de la glucemia. La aquaporina-7 (AQP7) es un canal de glicerol expresado fundamentalmente en los adipocitos. La delección del gen de AQP7 en ratones provoca el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus de tipo 2, hecho que sugiere que esta aquagliceroporina es una molécula clave en el control de la acumulación lipídica y la homeostasis de la glucosa. La AQP7 controla la permeabilidad al glicerol en los adipocitos, regulando, por tanto, la acumulación de triglicéridos y el tamaño de las células grasas. Asimismo, la regulación coordinada de la AQP7, específica del tejido adiposo, y la AQP9, específica del hígado, permite controlar los niveles de glucosa sérica en períodos de ayuno. Por tanto, el conocimiento de los mecanismos reguladores de la expresión de AQP7 podría constituir una herramienta útil para el diseño de nuevos fármacos para combatir la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2.

1. Aquaporina-7

El movimiento de agua a través de la bicapa lipídica de las membranas celulares se realiza a través de unos canales proteicos denominados aquaporinas (1). El déficit o la sobreexpresión de estos poros o canales de agua se encuentran relacionados con diversas enfermedades humanas, tales como las cataratas congénitas o la diabetes nefrogénica insipidus. En la actualidad, se han identificado 13 aquaporinas distintas (AQP0-AQP13) en el ser humano, las cuales se clasifican en dos subgrupos en función de su permeabilidad: aquaporinas (canales puros de agua) y aquagliceroporinas (canales permeables al agua y a pequeños solutos, en particular, el glicerol). El glicerol es un metabolito clave en el control de la acumulación lipídica (como componente de los triglicéridos) y el metabolismo glucídico (como sustrato principal de la gluconeogénesis hepática en ayunas) (2). La aquaporina-7 (AQP7), junto a la AQP3, AQP9 y AQP10, pertenecen a la subfamilia de las aquagliceroporinas. El gen *Aqp7* fue clonado a partir de tejido adiposo en 1997 y la función de la AQP7 en el adipocito es facilitar la salida de glicerol (3). La deficiencia de AQP7 en ratones provoca el desarrollo de obesidad y diabetes de tipo 2, confirmando la importancia de esta aquagliceroporina en el crecimiento y función del tejido adiposo y la homeostasis de la glucosa (4, 5).

2. Control de la adipogénesis y la biología del adipocito

La diferenciación de los adipocitos es un proceso estrictamente regulado, en el cual la expresión de genes específicos del tejido adiposo es crucial para la determinación de las características fenotípicas del adipocito. Los factores de transcripción que controlan este proceso son: el receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), la CAAT/proteína de unión reforzadora (C/EBP) y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) (6). El promotor del gen humano *Aqp7* presenta lugares de unión para estos factores de transcripción, hecho que sugiere que este canal específico de glicerol participa en el proceso de diferenciación de los adipocitos. En este sentido, se ha comprobado que la expresión de AQP7 en la línea de preadipocitos 3T3-L1 es prácticamente indetectable, mientras que durante el período tardío de la adipogénesis (proceso dirigido principalmente por el factor de transcripción PPAR-g), la expresión de AQP7 es muy abundante (7).

En los adipocitos diferenciados, la síntesis e hidrólisis de triglicéridos varía en función del balance energético. En períodos de exceso calórico, los adipocitos sintetizan triglicéridos mediante la esterificación de tres ácidos grasos libres con una molécula de glicerol-3-fosfato. La obtención de glicerol-3-fosfato en los adipocitos se da por las siguientes rutas metabólicas: 1) la reducción de la dihidroxiacetona-fosfato, generada a partir de glucosa; 2) la fosforilación del glicerol derivado de la lipólisis mediante la enzima glicerol quinasa (GK); 3) la conversión de piruvato en glicerol mediante la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK). En períodos de balance energético negativo, como el ayuno o durante la práctica de ejercicio, los triglicéridos son hidrolizados en un proceso catalizado por la lipasa sensible a hormonas (HSL), dando lugar a ácidos grasos libres y glicerol, que son liberados al torrente circulatorio. El transporte de ácidos grasos libres es facilitado por la proteína de unión de ácidos grasos (FABP), la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP) y la translocasa de ácidos grasos (FAT, CD36) (5, 8). A su vez, la AQP7 facilita la salida del glicerol al medio extracelular, contribuyendo así a controlar la acumulación lipídica. En este sentido, se ha observado que los adipocitos de ratones deficientes en AQP7 muestran un alto contenido en glicerol intracelular y grandes gotas lipídicas en el citoplasma (9). La acumulación de glicerol intracelular induce un aumento de la actividad enzimática de la GK. En consecuencia, aumentan las concentraciones intracelulares de glicerol-3-fosfato, promoviendo la biosíntesis de triglicéridos, dando lugar a una hipertrofia progresiva de los adipocitos (10).

3. Homeostasis de la glucosa

El glicerol es uno de los principales factores determinantes de las concentraciones de glucosa plasmática (2). Durante el ayuno o estados post-absortivos, la glucosa procedente de la gluconeogénesis hepática es la principal fuente de glucosa plasmática y el glicerol constituye el principal sustrato de la gluconeogénesis en el hígado. El tejido adiposo es una importante fuente de glicerol que es liberado al torrente circulatorio a través de la AQP7. El glicerol plasmático es introducido en los hepatocitos a través de la AQP9 (aquagliceroporina específica del hígado) y se convierte en glicerol-3-fosfato mediante la enzima GK para la síntesis *de novo* de glucosa (11). Tras la realimentación, las concentraciones plasmáticas de insulina aumentan y esta hormona inhibe la expresión de AQP7 en el tejido adiposo y AQP9 en el hígado mediante los elementos de respuesta negativa a insulina situados en los promotores de estos genes. Curiosamente, los ratones insulinoresistentes *db/db* presentan una mayor expresión de AQP7 en el tejido adiposo y AQP9 hepática, a pesar de su marcada hiperinsulinemia. El aumento de estas aquagliceroporinas en un contexto de resistencia a insulina podría deberse a una señalización vía IRS-1 deficiente en adipocitos y una señalización vía IRS-2 reducida en los hepatocitos (6, 11). En resumen, en condiciones fisiológicas, la insulina regula la expresión de la AQP7 y AQP9 aumentando o disminuyendo la liberación de glicerol del tejido adiposo y la gluconeogénesis hepática, a fin de regular la producción de glucosa en función del estado nutricional. Sin embargo, en un contexto de resistencia insulínica, la sobreexpresión de AQP7 y AQP9 conlleva un aumento de glicerol plasmático y un aumento de producción de glucosa hepática, que agrava la situación de hiperglucemia.

4. La deficiencia en aquaporina-7 induce el desarrollo de obesidad y resistencia a insulina

La supresión del gen *Aqp7* provoca el desarrollo de obesidad en ratones transgénicos adultos (9, 10, 12). Una explicación plausible de los motivos que inducen una ganancia ponderal en los ratones deficientes en AQP7 sería que su bajo gasto energético, dado que su temperatura corporal es inferior a la de los ratones controles (9). Sin embargo, la causa principal que se atribuye al mayor peso corporal de los ratones deficientes en AQP7 es la excesiva acumulación de triglicéridos en los depósitos grasos viscerales y subcutáneos (9, 10, 12). El exceso de grasa corporal no se debe a una menor actividad lipolítica o a una mayor adipogénesis, ya que la actividad de la HSL, un regulador clave de la lipólisis, y la expresión de PPAR γ y C/EBP α , dos importantes factores de transcripción involucrados en la adipogénesis, no se ven afectados por la delección del gen *Aqp7*. La excesiva acumulación lipídica se debe a una hipertrofia pro-

gresiva de los adipocitos, caracterizada por grandes gotas lipídicas en el citoplasma (9, 10). La carencia de AQP7 da lugar a una menor permeabilidad al glicerol en la membrana plasmática de los adipocitos, lo que provoca una acumulación de glicerol intracelular. El aumento de la actividad GK de estos ratones deficientes en AQP7 acelera la biosíntesis de triglicéridos, y en consecuencia, una acumulación lipídica progresiva.

Los ratones adultos carentes del gen *Aqp7* desarrollan, asimismo, una resistencia a la insulina severa (9). Los ratones transgénicos jóvenes (20 semanas) presentan bajas concentraciones de glucosa y glicerol plasmáticos en ayunas. La hipoglucemia de estos ratones jóvenes durante el ayuno podría deberse a una bajo transporte de glicerol al hígado y a una gluconeogénesis hepática deficiente. Asimismo, los niveles plasmáticos de insulina, las pruebas de tolerancia a la glucosa y la cascada intracelular inducida por la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado de los ratones jóvenes carentes de AQP7 son similares a los de los ratones controles (12). Sin embargo, los ratones transgénicos adultos presentan elevadas concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayunas e intolerancia a la glucosa (9). La causa de la resistencia a la insulina en los ratones adultos carentes de AQP7 es una señalización a insulina deficiente en tejidos sensibles a esta hormona. La capacidad de la insulina para estimular las cascadas de señalización IRS-1/PI3K en el tejido adiposo y músculo esquelético, así como IRS-2/PI3K en hígado y músculo esquelético se encuentra mermada en los ratones transgénicos carentes de AQP7. En resumen, la delección del gen *Aqp7* favorece el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina en ratones adultos.

5. Conclusiones finales

La importancia funcional de la AQP7 en la fisiopatología de los mamíferos ha sido extensamente estudiada en ratones transgénicos carentes de esta aquagliceroporina. Sin embargo, los resultados de la expresión de AQP7 en humanos son escasos y los datos obtenidos en roedores no deberían extrapolarse sin previo estudio a la condición humana. Por ejemplo, hasta el momento sólo se conoce un solo caso de un humano portador de una mutación homocigótica en la región codificadora del gen *Aqp7* (13). Al contrario de lo observado en los ratones transgénicos, este individuo no era obeso ni diabético. La única consecuencia aparente de esta mutación era un aumento de glicerol deficiente tras realizar ejercicio. Además, los resultados obtenidos en humanos se limitan a determinaciones de ARNm, sin realizar estudios funcionales en adipocitos. La expresión de AQP7 en tejido adiposo subcutáneo de individuos obesos que se alimentan con dieta alta en grasas se encuentra disminuida en comparación a individuos delgados que ingieren el mismo tipo de dieta (14). Desde un punto de vista clínico, sería interesante discernir el efecto de la insulina sobre la expresión de AQP7 en el tejido adiposo de individuos delgados y obesos. Aparentemente, la regulación coordinada de la insulina sobre la AQP7 en el tejido adiposo y la AQP9 en el hígado podría estar deteriorada en la obesidad y diabetes mellitus humana. En conclusión, un estudio más profundo de la regulación de la AQP7 en humanos podría ser útil para el desarrollo de nuevos fármacos que ayuden a combatir la obesidad y la diabetes de tipo 2.

Bibliografía

1. King LS, Kozono D, Agre P 2004 From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:687-698
2. Reshef L, Olswang Y, Cassuto H, Blum B, Croniger CM, Kalhan SC, Tilghman SM, Hanson RW 2003 Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle. *J Biol Chem* 278:30413-30416
3. Ishibashi K, Yamauchi K, Kageyama Y, Saito-Ohara F, Ikeuchi T, Marumo F, Sasaki S 1998 Molecular characterization of human Aquaporin-7 gene and its chromosomal mapping. *Biochim Biophys Acta* 1399:62-66
4. Frühbeck G 2005 Obesity: aquaporin enters the picture. *Nature* 438:436-437

Asociación entre factores de riesgo perinatales y la diabetes tipo 1. Estudio en Cataluña.

Drs. M.V. Borrás¹, M. Jané², A. Freitas², R. Gispert², C. Castell²

¹Hospital de Granollers. ²Departament de Salut Generalitat de Catalunya. Barcelona

Introducción

Durante las últimas décadas se ha registrado un incremento en la incidencia de la diabetes tipo 1 (DM1) especialmente en los niños más pequeños. En su etiología se han barajado, además de la predisposición genética, factores de riesgo medioambientales que inicien el proceso de destrucción autoinmune en etapas muy precoces de la vida fetal o perinatal. Se han descrito asociaciones entre factores perinatales y el riesgo de diabetes.

Objetivo

Identificar posibles factores de riesgo perinatales asociados al desarrollo de DM1 y describir si el efecto de estos factores difiere en función de la edad del diagnóstico de la diabetes.

Material y métodos

- Se incluyen todos los menores de 10 años de edad diagnosticados en Cataluña de DM1, según los criterios de la OMS, y nacidos entre los años 1993 y 2003.
- Fuentes de información: Registro de diabetes y registro de nacimientos de Cataluña.
- Se seleccionan las variables: sexo, peso al nacer, edad al diagnóstico de la DM1, edad de la madre, lactancia materna, tipo de parto, presencia de partos anteriores y parto múltiple. Se comparan los casos de DM1 con los controles seleccionados de forma aleatoria y estratificada por año de nacimiento del total de nacimientos de Cataluña, 660,611, a razón de 1:4 (4 controles por cada caso). Se clasifica el peso al nacer según sea: bajo peso, adecuado y peso elevado para la edad gestacional según Styne. Se utilizan los patrones antropométricos de Carrascosa y col, 2004.
- Análisis estadístico: análisis bivariado (Chi cuadrado) y análisis multivariado (regresión logística). Se obtienen la Odds Ratio con sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados

Se analizan 1530 niños (306 niños con DM1 y 1224 controles) según los posibles factores de riesgo asociados a la DM1. (Ver tabla). La edad al diagnóstico se ha distribuido en menores y mayores de 5 años.

		Casos	Controles	ANÁLISIS BIVARIADO			MULTIVARIADO	
		N (%)	N (%)	P	OR	IC	OR	IC
Sexo	Niños	160 (52,3)	632 (51,7)	0,86	1,02	(0,79 ; 1,31)	0,98	(0,75 ; 1,26)
Peso al nacer	Peso adecuado	240 (78,4)	1088 (88,9)	0,00*	1,00		1,00	
	Bajo Peso	18 (5,9)	80 (6,5)		1,02	(0,60 ; 1,73)	1,12	(0,65 ; 1,93)
	Peso elevado	48 (15,7)	56 (4,6)		3,88*	(2,57 ; 5,85)	3,91*	(2,58 ; 5,93)
Edad de la madre	≤ 35 años	276 (91,4)	1076 (89,7)	0,39	0,82	(0,52 ; 1,28)	0,81	(0,51 ; 1,27)
	> 35 años	26 (8,6)	123 (10,3)					
Tipo de parto	Espontáneo	168 (56,6)	701 (57,3)	0,45	1,10	(0,85 ; 1,41)	1,02	(0,79 ; 1,33)
	Cesárea o instrumental	129 (43,4)	523 (42,7)					
Lactancia materna	Sí	245 (80,1)	961 (78,5)	0,55	0,90	(0,66 ; 1,24)	0,81	(0,60 ; 1,16)
	No	61 (19,9)	263 (21,5)					

*Estadísticamente significativo

No se encuentra asociación entre el sexo, edad de la madre, tipo de parto y forma de lactancia con el desarrollo de DM1. Existe una asociación entre el peso elevado al nacer y la diabetes, ($p < 0,005$). El riesgo de desarrollar DM1 en los niños que presentaron peso elevado al nacer es casi cuatro veces mayor del que presentan los niños con normo y bajo peso en conjunto; $OR = 3,88$; $IC\ 95\% (2,57- 5,85)$. Esta asociación incrementa ligeramente al ajustar por el resto de las variables.

Conclusiones

Entre las variables analizadas solo se demuestra una asociación significativa entre el peso elevado al nacer y el riesgo del desarrollo de DM1. No se observa relación entre el sexo y edad al diagnóstico de la DM1 con el peso elevado al nacer.

Notas:

Estudio del sistema IGF en el diagnóstico y primeros años de evolución de la diabetes tipo 1 (DM-1)

Drs. M. Rodríguez Rigual, M. Martínez Fernández, JI. Labarta Aizpún, A. Guallar, A. Ferrandez Longás

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Objetivos

1. Conocer la influencia del estado de cetoacidosis (CAD) y de la reserva insulínica en el sistema IGF.
2. Investigar de manera longitudinal su evolución.
3. Estudiar la influencia en el sistema IGF del control metabólico.

Material y métodos

Se han estudiado al diagnóstico, 1 semana, y a los 3, 6, 12, y 24 meses de evolución los niveles de IGF-1, IGF-1 libre, IGFBP-3, IGFBP-1 e IGFBP-2, en 58 pacientes DM-1 (36 varones y 22 mujeres), 39 prepuberales (edad: 6,2±3,2 a.) y 19 puberales (edad:12,9±0,9) Los resultados son expresados en SDS en relación a valores propios de referencia.

Estudio estadístico: comparación de medias (*= p< 0,05)

Resultados

1.

	IGF-1 total	IGF-1 libre*	IGFBP-3*	IGFBP-1	IGFBP-2
Sin CAD (n:30)	-1,2 ± 1,3	1,2 ± 2,1	0,2 ± 1,3	20,5 ± 20,8	2,0 ± 1,4
Con CAD (n:21)	-1,7 ± 0,8	- 0,7 ± 1,3	-1,0 ± 1,2	30,8 ± 22,6	1,3 ± 1,5
	IGF-1 total	IGF-1 libre	IGFBP-3	IGFBP-1*	IGFBP-2
Pept. C>1ng/ml (n:11)	-1,2 ± 1,3	0,9 ± 2,2	0,1 ± 1,1	10,4 ± 11,0	1,5 ± 1,4
Pept. C<1ng/ml (n:31)	-1,5 ± 1,0	0,3 ± 2,1	-0,3 ± 1,4	29,0 ± 24,0	1,6 ± 1,4

2.

	Basal	1 semana	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
IGF-1 total	-1,34 ± 1,2	-0,28 ± 1,4	0,05 ± 1,5	0,21 ± 1,6	-0,36 ± 1,2	-0,51 ± 0,9
IGF-1 libre	0,44 ± 2,0	0,86 ± 2,0	0,98 ± 2,0	1,62 ± 2,3	1,36 ± 1,9	2,44 ± 1,6
IGFBP-3	- 0,25 ± 1,3	0,14 ± 1,2	0,29 ± 1,3	0,46 ± 1,3	0,19 ± 0,8	0,26 ± 1,0
IGFBP-1	24,8 ± 21,9	27,8 ± 14,5	18,7 ± 13,7	19,3 ± 15,2	20,2 ± 16,1	23,2 ± 18,0
IGFBP-2	1,78 ± 1,5	2,16 ± 1,5	1,03 ± 1,2	1,10 ± 1,3	1,38 ± 1,3	1,53 ± 1,6

3. Diferenciando en cada uno de los puntos de la evolución a un grupo con mejor control metabólico (HbA1c<7%) del otro con peor control (HbA1c>7%): No hallamos ninguna diferencia significativa en los parámetros exceptuando la IGFBP-3 en el diagnóstico y la IGF-1 libre a los 6 y 24 meses.

Conclusiones

1. La presencia de CAD se asocia con una disminución significativa de IGF-1 libre y de IGFBP-3 y se demuestra al diagnóstico una correlación negativa entre los niveles de Pept.C y de IGFBP-1.

- 2. a. Los niveles del sistema IGF varían de manera significativa a lo largo del tiempo existiendo al debut unos niveles menores de IGF-1 total, IGF-1 libre e IGFBP-3 y mayores de IGFBP-1 e IGFBP-2.
- 2. b. Los niveles de IGFBP-1 están muy elevados a lo largo de toda la evolución, reflejando una pobre insulinización portal a pesar del tratamiento.
- 3. En las condiciones actuales de tratamiento optimizado, no encontramos en los primeros años de evolución de la DM-1, influencia significativa en el sistema IGF ante las variaciones del control metabólico.

Notas:

Utilización de la bomba de insulina en las edades pediátricas

Drs. Rafael Galera, Ana Ruiz-Sánchez, Patricia Aguilera, Emilio García-García

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

Introducción

La utilización de infusores de insulina en la población pediátrica en nuestro país está muy por debajo de la de otros países desarrollados.

Objetivo

Comparar la demanda de bomba de insulina, sus indicaciones, aceptación y rendimiento en las distintas edades pediátricas

Pacientes y métodos

Estudio transversal de 193 pacientes (97 mujeres y 96 varones) con diabetes tipo 1 diagnosticada antes de los 14 años, más de un año de evolución y seguimiento regular en nuestra consulta. Edad al debut $6,8 \pm 3,6$ años (rango 0,9-13,9), edad actual $12,7 \pm 4,1$ años (rango 2,1-18,1), tiempo de evolución $5,9 \pm 3,6$ años (rango 1,0-16,3). Se considera "control metabólico óptimo" un nivel de HbA1c menor de 7,5% mantenido. Prueba estadística de Fisher.

Resultados

Se presentan en la tabla. Se han tratado con bomba de insulina 16 pacientes (el 8,3%), 15 indicadas por el especialista (4 prepúberes por mal reconocimiento de las hipoglucemias y 11 púberes por mal control metabólico) y una adquirida por los padres para mejora de la calidad de vida. El grupo de edad con mayor proporción de pacientes con indicación de infusor es el de menores de 5 años y con menor el de 5 a 10 años ($p < 0,001$). En casi la mitad de los casos (13/28) las familias rechazan la bomba indicada por el especialista, sin diferencias entre edades ($p = 0,3$). En los grupos de mayor edad gran parte de los pacientes tratados con infusión continua no mantienen un control metabólico óptimo.

	Total	< 5 años	5 - 10 a	10 - 15 a	15 - 18 a
Pacientes en seguimiento	193	12	57	74	50
Han demandado la bomba (no indicada)	8 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)	2 (4%)
Bomba indicada por el especialista	28 (14%)	5 (42%)	1 (2%)	12 (16%)	10 (20%)
Tratados con bomba	16 (8%)	3 (25%)	2* (4%)	6 (8%)	5 (10%)
Tratados con bomba que mantienen control óptimo	9	3	2	4	0

*Un caso sin indicación por el especialista y coste a cargo de los padres.

Conclusión

En nuestro medio la terapia con bomba de insulina se utiliza poco en todas las edades pediátricas porque es poco demandada por los pacientes, está indicada en una pequeña parte de los casos y muchas veces no es aceptada. Los niños preescolares con mal reconocimiento de las hipoglucemias constituyen una indicación bien definida y son los que mayor rendimiento sacan al infusor.

Insulinoterapia intensiva frente a convencional en los cuatro primeros años de evolución de la diabetes infantil

Drs. Emilio García-García, Ana Ruiz-Sánchez, Patricia Aguilera

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

Objetivo

Comparar control metabólico, requerimiento insulínico y efectos adversos del tratamiento intensivo frente al convencional en los cuatro primeros años de evolución de la diabetes tipo 1 en la infancia.

Pacientes y métodos

Se incluyen 66 pacientes con diabetes tipo 1 que han cumplido cuatro años de evolución sin inicio puberal. Se dividen en dos grupos, los diagnosticados entre 2000 y 2002 tratados con una pauta intensiva con tres administraciones al día de NPH y lispro, y los diagnosticados antes de 1996 tratados con dos dosis de mezcla comercial de NPH y regular. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica. El índice de masa corporal se expresa en Escala de Desviación Estándar (EDE) según las referencias del estudio español "enKid". Pruebas estadísticas t de Student y chi-cuadrado.

Tabla 1. Variables al debut	Convencional (n=35)	Intensivo (n=31)	p
Sexo (mujeres / varones)	13 / 22	13 / 18	0.8
Edad (años)	4.6 \pm 2.6	5.2 \pm 2.8	0.3
Hiperglucemia previa (semanas)	3.7 \pm 4.2	2.6 \pm 2.6	0.2
Glucemia (mg/dL)	394 \pm 201	440 \pm 171	0.3
CO ₃ H (mEq/L)	15.1 \pm 5.8	17.1 \pm 6.9	0.2
Dosis de insulina al alta (UI/kg/día)	0.62 \pm 0.21	0.66 \pm 0.30	0.5
Estudios padres (1º,2º,universitarios)	17 / 13 / 5	18 / 8 / 5	0.6

Resultados

Variables en los cuatro primeros años de evolución en la tabla 2.

Tabla 2.	Convencional	Intensivo	p
Hemoglobina A1c (%) 1º año	7.04 \pm 1.11	6.83 \pm 0.90	0.4
4º año	7.76 \pm 1.07	7.63 \pm 0.85	0.6
Dosis de insulina (UI/kg/día) 1º año	0.67 \pm 0.19	0.65 \pm 0.21	0.7
4º año	0.87 \pm 0.17	0.81 \pm 0.15	0.09
Fase de "luna de miel" (meses)	7.26 \pm 8.65	7.77 \pm 7.73	0.8
Índice de masa corporal (EDE) 1º año	0.52 \pm 0.94	0.32 \pm 0.68	0.5
4º año	0.20 \pm 0.67	0.29 \pm 0.51	0.6
Hipoglucemia grave (episodios / paciente / año)	0.20 \pm 0.32	0.02 \pm 0.09	0.004
Cetoacidosis (episodios / paciente / año)	0.04 \pm 0.18	0.01 \pm 0.04	0.3

Conclusión

En los cuatro primeros años de evolución de la diabetes infantil la insulinoterapia intensiva frente a la convencional no cambia el control metabólico ni el requerimiento insulínico, pero disminuye el riesgo de hipoglucemia grave.

Neuropatía autonómica subclínica en la diabetes infanto-juvenil tipo 1 en la provincia de Huesca

Drs. M. Ferrer, I. Benavente, P. Tamargo, J.A. Chena, A. Cámara, R. Virto

Servicios de Pediatría, Neurofisiología y Endocrinología. Hospital San Jorge de Huesca

Objetivos

La afectación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) supone una de las complicaciones microvasculares a largo plazo en la diabetes mellitus infanto-juvenil, y se correlaciona con el aumento de riesgo de muerte súbita por arritmias e hipoglucemias inadvertidas. Los estudios de incidencia y prevalencia de la neuropatía autonómica subclínica en la diabetes infanto-juvenil muestran resultados discordantes. No todos los centros incluyen el despistaje de la neuropatía autonómica en el seguimiento de las complicaciones crónicas de los pacientes diabéticos, y cuando lo hacen, utilizan métodos diversos. Según algunos autores es de comienzo precoz y aparece hasta en un tercio de los adolescentes diabéticos, siendo su prevalencia superior a la de la neuropatía somática.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido investigar la prevalencia de la neuropatía autonómica subclínica en la diabetes infanto-juvenil en la provincia de Huesca con objeto de determinar la conveniencia de incluir la valoración de la función del Sistema Nervioso Autónomo en los programas de diagnóstico precoz de la neuropatía diabética infanto-juvenil. También se ha estudiado la prevalencia de la neuropatía somática subclínica.

Material y métodos

En el estudio se incluyeron los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 de 5 a 19 años de edad controlados en la consulta de endocrinología infantil y diagnosticados al menos 1 año antes del inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con neuropatía clínica. La muestra fue de 27 casos (18 varones y 9 mujeres) con una edad media de 14,3 años, una duración media de la enfermedad de 5,68 años y una HbA1c media de 7,8%. Se estudiaron la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, durante la respiración profunda, durante el ortostatismo y durante la maniobra de Valsalva; pupilometría, respuesta simpática de la piel. Se practicaron test de conducción somática. Los resultados de este grupo se compararon con los de un grupo control constituido por 27 niños y adolescentes sanos distribuidos por sexo y edad de forma similar a los pacientes estudiados. *Análisis estadístico:* estudio descriptivo de las variables poblacionales, clínicas y de laboratorio; estudio comparativo de los valores obtenidos por los dos grupos mediante T-Student y U Mann-Whitney, Correlación de los valores obtenidos en los test neurofisiológicos y las variables clínicas y de laboratorio mediante coeficiente de correlación de Spearman. Estudio de los factores de riesgo mediante el análisis de regresión múltiple.

Resultados

Función del SNA: no se observaron diferencias con el grupo control en ninguno de los test realizados. Ningún paciente mostró alteraciones compatibles con neuropatía del SNA. *Conducción somática:* se observaron diferencias significativas con el grupo control en tres de los test de conducción somática realizados. Según los criterios establecidos, dos de los pacientes estudiados mostraron alteraciones compatibles con una neuropatía somática subclínica.

Conclusiones

La alteración de los test de función del SNA fue significativamente inferior a la de los test de conducción somática. La baja prevalencia de la neuropatía autonómica subclínica no justificaría su inclusión de forma rutinaria en los protocolos de diagnóstico precoz de la neuropatía subclínica diabética, salvo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo.

Nuevo gen asociado a diabetes neonatal: ABCC8

Drs. *Luis Castaño¹, Guiomar Pérez de Nanclares¹, Eduardo Fernández-Rebollo¹, Enric Esmatges², Itziar Estalella¹, Concepcion Fernández-Ramos³, José Luis Lechuga⁴, Cristina Luzuriaga⁵, Itxaso Rica¹, y grupo GEDINE*

¹Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Barakaldo.Bizkaia. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Clinic. Barcelona. ³Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital de Basurto. Bilbao. Bizcaia. ⁴Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁵Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria

Introducción

La diabetes neonatal se caracteriza clínicamente por la aparición de hiperglucemia durante los tres primeros meses de vida. Existen dos formas de esta enfermedad; la diabetes neonatal transitoria en la que la glucemia se normaliza y el tratamiento con insulina es necesario solo durante unas semanas y la diabetes neonatal permanente en la que el tratamiento es de por vida. Los estudios genéticos realizados en los últimos años han asociado la enfermedad a alteraciones a nivel de la banda 6q24 (isodisomía paterna, duplicación de la banda 6q24 paterna o pérdida de metilación de la banda materna) y a mutaciones en los genes *IPF1*, *GCK* y *KCNJ11*. Aún así existe un porcentaje de casos sin mutación que podrían deberse a alteraciones en el gen *ABCC8*, que codifica para la subunidad SUR1 de los canales de potasio dependientes de ATP.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue caracterizar clínica y genéticamente las diabetes neonatales recogidas en nuestro grupo sin alteración en la región 6q24 ni en los genes *IPF1*, *GCK* y *KCNJ11*.

Pacientes y métodos

Se analizaron en total 14 familias independientes con al menos un miembro diagnosticado de diabetes neonatal y sin causa genética identificada. Los 39 exones del gen *ABCC8* fueron amplificados y secuenciados con oligonucleótidos específicos. Los datos clínicos se recogieron en un cuestionario, incluyendo: antecedentes familiares de diabetes, antropometría neonatal, características clínico/analíticas al debut, tratamiento insulínico, resultados inmunológicos y situación hidrocarbonada actual (SHA).

Resultados

- Resultados genéticos: Tres familias presentaron mutación en el gen *ABCC8* (E208K, A269D, R1379H), dos de ellos presentaron una DNT. En el resto de familias no se encontró ninguna alteración.
- Correlación fenotipo neonatal/genotipo: En trabajos previos ya habíamos observado que los pacientes con alteración en 6q24 tienen menor peso al nacimiento y debutan más temprano que los que tienen alteración en los canales de potasio. Al subdividir este último grupo, observamos que los pacientes con mutación en *KCNJ11* tienen un mayor peso neonatal que los portadores de mutación en *ABCC8* (2707±345 vs. 2137±311gr).
- SHA en familiares de primer grado adultos con mutación: la mutación fue heredada en dos de los casos, un padre que presenta intolerancia a la glucosa y una madre con función hidrocarbonada normal.

Insulina glargina en diabetes secundaria a fibrosis quística

Drs. A. Aguayo, I. Rica, A. Vela, P. Jiménez, P. Martul

Hospital Cruces. Barakaldo. Vizcaya

En los pacientes con fibrosis quística y diabetes asociada (DRFQ) el control metabólico adecuado de la diabetes es parte fundamental del tratamiento y está asociado a una mejora en la función pulmonar.

Objetivo

Valorar el control metabólico y la presencia de hipoglucemia severas o descompensaciones cetoacidóticas en pacientes con diagnóstico de DRFQ que se encuentren actualmente en tratamiento con insulina glargina.

Material y método

Estudio retrospectivo en 4 pacientes con DRFQ controlados en consultas de endocrinología infantil en tratamiento con insulina glargina. Todos ellos recibían 1 dosis al día de insulina glargina, y solo ocasionalmente análogo de insulina de acción rápida preprandial. La insulino-terapia se inició por presentar diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono en el test de sobrecarga oral de glucosa con niveles discretamente elevados de hemoglobina glicosilada. Hemos valorado al inicio de la insulino-terapia y seis meses después del tratamiento: el índice de masa corporal (IMC-SDS), la función respiratoria (Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo, FEV1%) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Así mismo, hemos estudiado la dosis media de insulina que reciben y la presencia de hipoglucemia severas o cetoacidosis.

Resultados

El tratamiento con insulina glargina se inició a la edad media de 17,41 años (rango 16,60-18,00), dos pacientes previamente recibieron Insulina NPH. Al inicio del tratamiento con glargina la dosis media de insulina fue de 0,26 UI/kg/día (0,10-0,56) y a los seis meses 0,22 UI/kg/día (rango de 0,13-0,48). Ninguno de ellos presentó hipoglucemia severas o cetoacidosis durante el tratamiento. Subjetivamente los pacientes refieren estar cómodo con la pauta de insulina que reciben.

La HbA1c media al inicio de la insulino-terapia fue de 7,3 % (rango de 6,4-7,8) y a los 6 meses de inicio de glargina de 6,1% (rango de 5,80-6,40). El IMC-SDS al inicio del tratamiento fue de + 0,10 (rango de -0,25 a 0,63) y a los seis meses + 0,40 (rango de 0,05 a 0,76). El FEV1% al inicio fue de 68,32% (rango 41,60 a 83,60) y 74,89% (rango 55,60 a 94,20) a los 6 meses de tratamiento.

Conclusiones

1. La administración de una dosis diaria de insulina glargina permite mantener un buen control metabólico sin eventos de hipoglucemia severas ni cetoacidosis, en esta fase de la CRFQ.
2. La impresión subjetiva que presentan los pacientes es de confort con el tratamiento.
3. Los parámetros clínicos de nutrición y de función respiratoria se han mantenido estables durante la terapia.

MODY 2 en nuestro centro: descripción clínica

Drs. Maldonado Ruiz E¹, Gómez Gila AL¹, Castaño González L²

¹Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

²Hospital de Cruces. Vizcaya

Introducción

La diabetes MODY tipo 2 está originada por mutaciones inactivantes en heterocigosis del gen de la glucocinasa (cromosoma 7p). Se caracteriza por una hiperglucemia leve de aparición precoz independientemente de la mutación encontrada.

Objetivo

Analizar las características clínicas de los niños diagnosticados de MODY 2 en nuestra Unidad.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo de aquellos niños en los que se ha detectado una mutación en heterocigosis del gen de glucocinasa (GK) en nuestra Unidad.

Se recogen datos sobre la edad al diagnóstico, sexo, talla, peso, IMC, peso al nacimiento, glucemia en ayunas y tras sobrecarga oral de glucosa y autoanticuerpos ligados a la diabetes.

Resultados

Se estudian 7 niños de 5 familias no emparentadas entre sí. El motivo de consulta en todos los casos fue hiperglucemia detectada casualmente sin sintomatología sugestiva de diabetes. El sexo, los diagnósticos, la edad de los mismos, el peso al nacimiento y las mutaciones encontradas aparecen en la tabla 1:

Nombre	Sexo	Diagnóstico	Edad al dx	IMC (SDS)	Peso RN (SDS)	Mutación	Mutación (Exón)
ACD	F	Diabetes	4.95	1.60	-0.18	Paterna	K141fsdelC (4)
CCD	F	Diabetes	5.2	0.05	-1.39	Paterna	K141fsdelC (4)
ARG	F	AGA/ATG	5.97	0.11	-0.30	Materna	Glu256Lys (7)
BRG	F	ATG	2.1	-0.50	-0.20	Materna	Glu256Lys (7)
CRR	F	ATG	2.58	-1.06	-0.82	Materna	Gly227Ser (6)
DJC	M	AGA/ATG	7.53	1.78	-0.57	Paterna	Asp187Tyr (5)
JRO	M	AGA	3.84	-2.15	-1.44	Materna	Gly72Arg (3)

En 2 casos se detectó anticuerpos anti-insulina positivos. El resto han sido negativos.

Todos fueron tratados con dieta equilibrada y ejercicio físico. Los dos primeros tuvieron al inicio tratamiento insulínico.

Comentarios

El MODY 2 se caracteriza por hiperglucemias leves en edades tempranas, habitualmente detectadas casualmente en analíticas rutinarias. Su diagnóstico tiene importantes repercusiones en el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Aunque el tamaño de la muestra no permite obtener resultados estadísticamente significativos, no observamos diferencias en el peso al nacimiento en relación al origen de la mutación (paterno o materno).

Medición de la glucemia en sitios alternativos a la yema del dedo. ¿Una opción eficaz en la actividad física prolongada?

Drs. M. V. Borrás Pérez¹, L. Castaño González², V. Yetano Laguna¹, M. Parramón Ponz³

¹Hospital de Granollers (Barcelona), ²Hospital de Cruces (Vizcaya), ³Abbott Científica, S.A.

Introducción

El autoanálisis de la glucemia (AAG) es fundamental en el control de la diabetes tipo 1 (DM1) y especialmente cuando se practica ejercicio físico prolongado. Hasta hace poco la medición sólo se realizaba en la yema de los dedos con el consecuente dolor y otras molestias que derivan en un menor número de autoanálisis. Recientemente se están desarrollando técnicas de AAG en otros sitios alternativos al dedo (AST), sin embargo hasta la fecha no se han publicado estudios realizados tras el ejercicio físico prolongado.

Objetivos

Determinar si la glucemia medida en AST después de un ejercicio prolongado mostraba diferencias clínicamente significativas con las obtenidas por punción en el dedo, conocer el sitio alternativo de punción preferido y evaluar la satisfacción del paciente con el AST.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio, previo consentimiento informado, 11 personas con (DM1) y 4 sin DM1, con media de edad de 33.87 + 6.32 años y con media de tiempo de evolución de la DM1 de 11.67 + 8.77 años. El grupo realizó el Camino de Santiago durante un periodo de 8 días: 4 jornadas caminando, 2 en bicicleta, y ejercicios alternativos en días intercalados. Se registraron las glucemias en el dedo y AST de libre elección en cada momento (n=338 pares de datos). Todas las glucemias se midieron con un medidor de la tecnología FreeStyle (Abbott, Alameda, EEUU). Los datos se analizaron con el programa SAS 9.1. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase aplicando la fórmula de Shrout-Fleiss (baja fiabilidad cuando el coeficiente es < 0,4; buena 0,4-0,75 y excelente > 0,75). Se efectuó una correlación entre las glucemias medidas en dedo y AST usando la parrilla de error de Parkes.

Resultados

El coeficiente de Shrout-Fleiss (dedo frente a AST) fue 0,902. El coeficiente de los distintos tipos de ejercicio osciló entre 0,487 y 0,986, y el de los diferentes lugares alternativos de punción varió entre 0,663 y 0,823. La correlación lineal dedo / AST fue: $r = 0,965$ ($p < 0,0001$). Según la parrilla de error de Parkes, el 100 % de los puntos están dentro de zonas de exactitud clínica (A y B) (92,3 y 7,7%, respectivamente), y no hay ningún punto en las zonas de inexactitud clínica (C, D o E). Se utilizaron con mayor frecuencia el antebrazo (44%), el muslo (23%) y la eminencia tenar (19%).

Conclusiones

Los valores de glucemia de los sitios alternativos resultaron en este grupo de estudio similares a los obtenidos en el dedo, tanto en reposo como tras ejercicio físico prolongado. Los lugares preferidos de punción alternativa, para este grupo, fueron el antebrazo, el muslo y la eminencia tenar, lugares todos ellos en los que la correlación con el dedo fue excelente y clínicamente significativa. Los usuarios se mostraron *satisfechos* o *muy satisfechos* con el uso de esta tecnología en los diferentes aspectos preguntados como el tamaño de la gota de sangre, la mejor conservación de las yemas de los dedos, la facilidad de la toma de sangre, etc.

Control de la diabetes con nuevas insulinas

Drs. O. García Mialdea, M E. Cabezas Tapía, R. Ruiz Cano

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción

Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre casos de diabetes mellitus controlados en la consulta de endocrinología pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete con debut entre los años 1990 y 2006.

Material y método

Estudio retrospectivo descriptivo-analítico. Se han revisado 146 historias clínicas de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (1990-2006). Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 11.0.

Resultados

De un total de 146 pacientes, el 52,1% fueron mujeres y el 47,9% varones. Se dividió a los pacientes en cuatro grupos según la edad al debut: < 5 años (34,2%), 5-10 años (38,4%) y 10-15 años (27,4%). La edad media en el debut fue de 7 años y 2 meses. Del total de pacientes, 53 (36,3%) cambiaron a una nueva insulina o método de administración, constituyendo el grupo 1 (30,2% a Detemir, 58,5% a Glargina y 4,1% a bomba de infusión continua) y el 63,7% restante (grupo 2) continuó con insulina NPH asociada a rápida o ultrarrápida. En el grupo 1 se observó una mejoría estadísticamente significativa en los valores obtenidos de HbA1c media, de 8,57% previo al cambio, a 8,14% posteriormente ($p < 0,05$). En el grupo 1 el 7,5% de los pacientes no siguió con la nueva pauta, el 86,8% continúa en el momento actual y el 5,7% cambió a otra insulina nueva. El grado de descenso de HbA1c no se relacionó con el tipo de insulina utilizada. Finalmente se estudió la influencia de las nuevas insulinas en el control ponderal del paciente, observándose un descenso de percentil en el 35,8% de los casos (36,8% Glargina, 52,6% Detemir, 10,5% bomba), un mantenimiento en 56,6% (70% Glargina, 16,7% Detemir, 13,3% bomba) y una ganancia en el 7,5% (50% Glargina, 50% Detemir, 0% bomba).

Conclusiones

Se ha observado que las nuevas insulinas mejoran el control de la HbA1c media en la mayoría de los casos. Así mismo, se observa un descenso o mantenimiento del percentil de peso en casi todos los pacientes tratados con las nuevas insulinas. Podemos concluir que las nuevas insulinas mejoran el control metabólico de la DM y del peso en los pacientes incluidos en este estudio.

Experiencia con análogos lentos de insulina en el tratamiento de la diabetes pediátrica

Drs. S. Soto de Ruiz, Z. Galve Pradel, P. Higuera Sanjuan, G. Lou Francés, M. Rodríguez Rigual

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Objetivo

Estudiar las características del tratamiento con análogos lentos de insulina en cuanto a las necesidades de insulina (U/kg/d), la proporción de insulina lenta (basal) y rápida (bolus) y su repercusión en el control metabólico.

Método

Se estudian 90 pacientes que han sido transferidos del tratamiento con insulina rápida+NPH (3-4 inyecciones/día) a pauta de Basal (Lantus® o Levemir®) + bolus, o que llevan ésta desde el diagnóstico. Son 48 varones (63,1%) y 42 mujeres (36,9%), 20 prepúberes (18%) y 70 púberes (82%). Se ha hecho un subgrupo con los que pasaron de ser prepúberes a púberes coincidiendo con el cambio de tratamiento. La edad media \pm DE: 13,56 \pm 2,93 (rango 1-19) y los años de evolución 6, 28 \pm 3,90 (rango 1-15). Método estadístico: comparación de medias. ($p < 0,05$)

Resultados

- Necesidades (U/kg/d) en pacientes transferidos del tratamiento con NPH

	n	Con NPH (Pre-cambio)	Con Lantus® (n:49)	Diferencia (%dosis NPH)	Con NPH (Pre-cambio)	Con Levemir® (n:32)	Diferencia (%dosis NPH)
Todos	81	1,08 \pm 0,42	0,94 \pm 0,18	-0,14 (12,9%)	1,02 \pm 0,34	1,12 \pm 0,29	0,10 (9,8%)
Prepúberes	18	0,69 \pm 0,38	0,85 \pm 0,09	0,16 (23%)	0,87 \pm 0,18	0,96 \pm 0,22	0,09 (10,3%)
Púberes	63	1,11 \pm 0,41	0,94 \pm 0,18	-0,17 (15,3%)	1,15 \pm 0,39	1,25 \pm 0,28	0,10 (8,6%)
Prepúb→púb	14	1,08 \pm 0,69	0,98 \pm 0,20	-0,10 (9,2%)	0,82 \pm 0,18	1,06 \pm 0,21	0,24 (29,2%)

- Porcentaje medio de insulina lenta-basal en pacientes transferidos

Antes del cambio (NPH)	Cambio a Lantus®	Cambio a Levemir®
67,57%	53,30%	62,71%

- Características del tratamiento con Levemir iniciado en el diagnóstico (1^{er} año evolución) (n=9)

Dosis	% Levemir®
0,78 U/kg/d \pm 0,30	63,97% \pm 8,75

- HbA1c obtenidas en pacientes transferidos del tratamiento con NPH

	n	Con NPH (Pre-cambio)	Con Lantus® (n:49)	Diferencia (p)	Con NPH (Pre-cambio)	Con Levemir® (n:32)	Diferencia (%dosis NPH)
Todos	81	8,06 \pm 0,88	7,83 \pm 0,86	-0,23 (ns)	8,20 \pm 0,98	8,09 \pm 1,01	-0,11 (ns)
Prepúberes	18	7,30 \pm 1,12	7,03 \pm 0,98	-0,27 (ns)	7,99 \pm 0,59	7,72 \pm 0,55	-0,27 (p=0,01)
Púberes	63	8,11 \pm 0,86	7,89 \pm 0,84	-0,22 (p=0,05)	8,31 \pm 1,21	8,39 \pm 1,20	0,08 (ns)
Prepúb→púb	14	7,90 \pm 0,72	7,93 \pm 0,46	0,03 (ns)	7,46 \pm 0,3	8,03 \pm 0,7	0,57 (ns)

Patología asociada a diabetes mellitus 1 (DM-1)

Drs. G.M. Lou Francés, S. Soto de Ruiz, Z. Galve Pradel, A. Soria Marzo, M. Rodríguez Rigual
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Objetivos

1. Valorar la complejidad que supone la atención a los pacientes diabéticos en la edad pediátrica por la asociación de diversas patologías.
2. Describir que patologías más frecuentemente se asocian.
3. Estudiar la evolución en la frecuencia de las complicaciones secundarias.

Material y métodos

Se revisan 303 informes de pacientes transferidos a adultos, a una edad media de 18 años, entre 1985 y 2006. 54,6% son hombres y 45,4% mujeres.

Resultados

Edad media al debut \pm D.E.: $9,36 \pm 3,56$. Años de evolución de su diabetes hasta la transferencia: $9,12 \pm 3,77$. De ellos, 182 (60%) tienen alguna patología asociada crónica o de larga evolución y/o en 100 casos (36%) algún grado de complicación secundaria.

Patologías asociadas con DM-1: *Endocrinológicas:* 16,1%; de mayor a menor frecuencia: obesidad/sobrepeso, tiroiditis/Ac. anti-TPO +, enfermedad de Addison, retraso puberal y retraso constitucional del crecimiento. *Digestivas:* 4,3%; celiacía, colestasis, hiperplasia folicular linfoide, hepatopatía, pólipo rectal y esofagitis. *Dermatológicas:* 7,2%; necrobiosis lipoidea, pitiriasis versicolor/onicomicosis, alopecia y lentiginosis. *Alteraciones metabólicas:* 6,2%; hipercolesterolemia. *HTA:* 1,1%. *Renales:* 2,6%; hipercalcemia, hiperuricosuria y hematuria. *Neurológicas:* 4,6%; epilepsia, distrofia de Becker, sd. del túnel carpiano, esclerosis múltiple, Charcot-Marie-Tooth, migraña, plexopatía braquial y hemimegalencefalia. *Patología psiquiátrica:* 6,2%; trastornos de conducta alimentaria, depresión, trastornos del comportamiento y ansiedad. *Hematológicas:* 3,2%; anemia crónica, poliglobulia, hemocromatosis, leucemia. *Esqueléticas:* 1%; Escoliosis. *Patología respiratoria,* asma y primo-infección tbc. *Otras patologías:* 2,6%; 2 casos varicocele y 1 caso de estenosis aórtica, osteocondroma, osteosarcoma, hepatitis B, quiste de ovario gigante y fístula sacrococcigea. *Síndromes genéticos:* (1,6%); Apert, Marfan, Down y un síndrome con diabetes neonatal. *Fallecieron* antes de los 18 años: (1,32%); 1 esclerosis múltiple, 1 osteosarcoma, 1 leucemia y 1 por causa desconocida.

Complicaciones derivadas de la diabetes: Limitación de la movilidad articular (LMA)/engrosamiento cutáneo-palmar: 12% (Evolución media: 10,9 años). Disminución de la velocidad conducción nerviosa: 11,2 % (9,71 a). Microalbuminuria: 10,5% (9,44 a). Retinopatía: 1,3% (12 a) y cataratas en 2 pacientes. La frecuencia de complicaciones por quinquenios: 1985-1990, 1991-1995, 1996-2000 y 2001-2006: LMA: 4,6% (infravalorada), 12%, 12,9% y 9,8% respectivamente. Alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa: 29,2%, 10%, 6,5% 2,2%. Microalbuminuria: 16,9%, 8%, 8,6% y 8,7%. Oftalmológicas: 5,3%, 0%, 1,1% y 0%.

Conclusiones

1. Un alto porcentaje de pacientes DM-1 presentan patologías asociadas antes de los 18 años.
2. La patología asociada más frecuente es la endocrinológica seguida de las alteraciones psiquiátricas.
3. La frecuencia de las complicaciones ha disminuido progresivamente.
4. Se observa que en torno a los 10,5 años de evolución de la diabetes aparecen las primeras complicaciones.

Diabetes Mellitus y enfermedad celiaca: una asociación frecuente

Drs. C. Bezanilla, M. Orío, I. González-Casado, J. Yebra, A. Barrios, R. Gracia Bouthelie

Hospital La Paz. Madrid

Resumen

Los niños con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1), así como sus familiares, tienen mayor riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes. Los factores de riesgo para el desarrollo de otros procesos autoinmunes son: tiempo de evolución de la diabetes, sexo femenino, edad y predisposición genética.

Uno de los procesos autoinmunes asociados es la enfermedad celiaca, que ocurre en aproximadamente el 3% (según estudios) de los niños y adolescentes con DM 1 y muestra una prevalencia mayor que en la población general.

En nuestro servicio, de manera rutinaria y, por supuesto, ante la aparición de síntomas sugestivos de celiaquía, se determinan los anticuerpos antitransglutaminasa IgA, siendo remitidos los pacientes con anticuerpos elevados al Servicio de Gastroenterología para su confirmación mediante biopsia. Se han revisado los casos de enfermedad celiaca y diabetes seguidos en nuestro Servicio, hallando que, de todos nuestros pacientes diabéticos en el momento actual (n=250), 20 niños (8%) han sido diagnosticados histológicamente de enfermedad celiaca.

Existe predominio de sexo femenino (65%) y la edad media actual de nuestros pacientes con ambos procesos es de 11,12 años (3,8 - 17,08). La edad media de diagnóstico de diabetes fue 6,7 años (1-14,25 años) y la del diagnóstico de enfermedad celiaca 7,14 años (2,08-16,5). En el 75% de los pacientes se llegó al diagnóstico de celiaquía en un control rutinario de anticuerpos, estando todos ellos asintomáticos, de los cuales el 53% de los mismos fueron diagnosticados en el momento del debut diabético. Del 25% de niños diagnosticados de celiaquía por presentar sintomatología, en un 60% este diagnóstico se produjo con anterioridad al debut diabético y en el restante, 40%, se produjo posteriormente.

Conclusiones

La DM 1 y enfermedad celiaca son dos procesos autoinmunes que aparecen frecuentemente asociados, con un orden de instauración variable. Por ello, es imprescindible un cribado periódico de enfermedad celiaca en todos los niños diabéticos aunque estén asintomáticos. En nuestro Servicio la prevalencia de celiaca asociada a diabetes es de un 8%, claramente superior a la prevalencia descrita para la población de DM 1 por distintos autores.

Valores medios de hemoglobina glicosilada pre y post actividad educativa en una colonia de diabéticos

Drs. M.B. Hernández Berriel, A.C. Bonilla Socas*, F.D. Viera Camacho **, B Gómez Rueda**, S. Tejera Caraballo **, B.A. Jiménez Suárez***

* Centro de Salud Arrecife I, ** Dirección de Atención Primaria

Introducción

Uno de los pilares básicos del tratamiento de la Diabetes tipo 1 en la población infanto-juvenil es la educación diabetológica adaptada a sus edades. Las colonias de diabéticos son lugares ideales para el desarrollo de esta actividad. En el Área de Salud de Lanzarote, la Gerencia de Servicios Sanitarios del Área de Salud de Lanzarote conjuntamente con ADILA (Asociación de Diabéticos de Lanzarote) organiza esta actividad hace más de 10 años. Pero nunca se ha estudiado la efectividad de la educación diabetológica, siendo necesario para una correcta evaluación.

Material y método

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo. No se realizó una técnica de muestreo ya que se esperaba una prevalencia del suceso muy baja, por lo que la población estudio fueron todos los pacientes que acudieron a la colonia de diabéticos en 2005 y 2006. Se ha estudiado la diferencia de la HBA1c en ambas colonias para dar mayor consistencia a los resultados. Se diseñó una hoja de volcado donde se recogieron las siguientes variables: datos sociodemográficos del usuario, HBA1c tres meses antes y tres meses después del desarrollo de la colonias de 2005 y 2006, glucemias capilares pre y postprandiales de cada uno de los días que duró la colonia y tipo de insulina que se administraba en 2005 y 2006. La variable de inclusión era haber acudido a la colonia en 2005 y 2006. Los datos fueron introducidos en el programa estadístico SPSS v.12. y se utilizaron para su estudio índices de tendencia central, de dispersión y posición.

Resultados.

En 2005 acudieron a la colonia 13 usuarios mientras que en 2006 fueron 18. De éstos, 9 cumplían con el criterio de inclusión. En 2006, en la población diana, la edad media fue de 10,4 años, con una desviación típica (DT) de 3,2 y una asimetría de -0,231; el 77,8% eran varones. En 2005 el 44,4% de los usuarios solamente estaban en tratamiento con insulina intermedia; el resto tenían combinaciones, mientras que en 2006 ni un solo usuario estaba en tratamiento con un solo tipo de insulina, todos estaban con diferentes combinaciones: el 33,3% con insulina intermedia más ultrarrápida, el 33,3% con ultralenta más rápidas más lenta, el 11,1% con ultralenta más ultrarrápida y el 22,2% con intermedia más rápida. La media de las glucemias preprandiales en 2005 fue: desayuno 146,57 mg/dl; almuerzo 132,2 mg/dl, cena 95 mg/dl. En la colonia de 2006 fueron: desayuno 143 mg/dl, almuerzo 118 mg/dl, cena 133 mg/dl. La HBA1c tres meses antes de la colonia de 2005 fue de 7,7, con una DT de 1,9 y, tres meses después, de 8,2 con una DT de 1,3. La HBA1c tres meses antes de la colonia de 2006 fue de 8,7, con una DT 2,3 y, tres meses después, de 8,4 con una DT 1,5. Realizando la comparación de medias de la HBA1c pre y post colonia de 2005 y 2006, obtenemos una t de Student para 2005 de -1,035 y para 2006 de 0,714, por lo que se traduce que no existe relación estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95%.

Abordaje familiar en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

Enfoque psicoeducativo

Drs. I. Cortés Moskowich, A. Solé Burgos, MT. Tirón Ferré, C. Granell Doñate, G. Ortiz Soto
Hospital Verge de la Cinta. Tortosa

La experiencia de enfermedad crónica –la diabetes– afecta profundamente a la familia y a su vez, según la forma de enfocar el problema, puede mejorar o empeorar el curso de la enfermedad.

Cuando la diabetes aparece en la infancia, es necesario enseñar a los padres las técnicas y conceptos básicos de la diabetes.

Es una situación difícil tanto para los padres como para los niños que han de asumir el hecho de convivir con una enfermedad crónica.

Objetivos

El planteamiento de objetivos debe ser gradual, escalonado, fijando pequeños objetivos a corto plazo y acordados por el propio paciente o sus padres –en el caso de niños–.

- Asumir y aceptar su enfermedad crónica.
- Adquirir conocimientos básicos sobre la diabetes.
- Mejorar la calidad de vida, promocionando hábitos de vida saludables (alimentación, ejercicio).
- Lograr un autocontrol de las glicemias, administración de insulina, ...
- Conseguir la adherencia al tratamiento para evitar las complicaciones y que pueda llegar a ser un adulto autónomo con autocontrol de la enfermedad.

Método

La educación es esencial en el abordaje psicoeducativo del niño/adolescente diabético y su núcleo familiar. La educación puede ser individual o grupal, dependiendo de las características y fases del proceso de enfermedad.

El aprendizaje se realiza a escala cognitiva (conocimiento), afectiva (creencias, experiencias, actitudes) y psicomotora.

Se procura que el proceso de aprendizaje que hacen los padres en el crecimiento de su hijo se transmita progresivamente y la mejor manera es establecer una relación con la familia e implicarles como coterapeutas en la asistencia del hijo/a, pero no siendo sus planteamientos prescriptivos.

Como profesionales sanitarios damos apoyo psicológico.

Resultados

Si se tienen en cuenta las demandas de la familia, además de las del niño, se contribuye a promover un funcionamiento más saludable de la familia.

Es fundamental implicar a la familia en la toma de decisiones, negociando los objetivos y trabajando con refuerzos positivos, para obtener buenos resultados.

Insulina inhalada en el tratamiento basal-bolus de la diabetes mellitus tipo 1

Dr. Fco. Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica con amplias repercusiones clínicas, sociales y económicas. El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) y otros estudios de intervención han demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia reduce y retrasa la progresión de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes. Sin embargo, ciertos pacientes son reticentes a la intensificación del tratamiento insulínico debido al mayor número de inyecciones (3-6 inyecciones/día) que supone el tratamiento con múltiples dosis de insulina. El desarrollo de sistemas de administración de insulina mínimamente invasivos, como la insulina inhalada, representa sin duda un gran avance en la insulinoterapia y tendrá un gran impacto entre pacientes y profesionales sanitarios.

Insulina inhalada: farmacocinética

En 1925, Gänsölen demostró por primera vez que la administración de insulina mediante aerosol producía un descenso de la glucemia. Sin embargo, el mayor desarrollo de la insulina inhalada ha ocurrido en los últimos 30 años. Recientemente, la FDA y la EMEA han aprobado la utilización de Exubera® (Pfizer Inc, Néctar Therapeutics), la primera insulina inhalada en polvo para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

El territorio pulmonar, que tiene una extensión entre 100-140 m², resulta muy adecuado para la absorción de la insulina gracias a la delgadez de la barrera alvéolo-capilar y a su amplia vascularización. La inhalación de insulina humana recombinante en polvo, con partículas del tamaño apropiado (1-5 µm de diámetro), produce un efecto hipoglucemiante similar a la insulina prandial, aunque la biodisponibilidad de esta vía de administración es del 10-15% respecto a la vía subcutánea. Exubera® se halla disponible en blisters de 1 ó 3 mg, con una potencia hipoglucemiante comparable a 3 ó 8 unidades de insulina regular. La administración de insulina se realiza mediante un dispositivo inhalador especial que funciona de forma neumática.

Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia demuestran que la insulina inhalada tiene un inicio de acción comparable al de la insulina lispro (~ 30 min) pero más rápido que la insulina regular humana, una acción metabólica máxima después de ~ 1,5 h, y con una duración total de acción de ~ 6 h, intermedia entre la insulina lispro y la insulina regular. La variabilidad intra-sujeto de la insulina inhalada es comparable a la insulina regular humana sc. La utilización de dosis crecientes produce un aumento lineal del efecto hipoglucemiante, de forma dosis-dependiente.

Insulina inhalada: estudios clínicos o fase III

Los estudios en fase II (conceptuales o "proof-of-concept") demostraron que la insulina inhalada podía utilizarse como insulina prandial en terapia bolus-basal en diabéticos tipo 1. Los estudios en fase III, que se realizan en un mayor número de enfermos y en situaciones semejantes a la práctica clínica habitual, han ampliado los conocimientos sobre el uso de la insulina inhalada en los pacientes diabéticos.

En un estudio aleatorizado realizado en un amplio grupo de pacientes con diabetes tipo 1 (n=328), el tratamiento con Exubera® (preprandial, 0-10 min antes de la ingesta) en combinación con insulina NPH (2 veces al día) demostró una reducción de la HbA_{1c} comparable a la obtenida con insulina regular (30 min antes de la ingesta). En otro estudio similar (n=335), Exubera®, 3 veces al día, en combinación con insulina Ultralente (antes de acostarse) mejoró el control metabólico de forma similar al tratamiento alternativo (insulina regular preprandial + insulina NPH 2 veces al día). Aunque la reducción de la HbA_{1c} en ambos estudios fue modesta (0,2-0,3%), el tratamiento con insulina inhalado demostró mayores reducciones de la glucemia basal frente a la insulina regular. Hasta la fecha no existen, aunque están en curso, estudios comparativos frente a análogos de insulina rápida ni en combinación con análogos de insulina de acción prolongada.

Es importante resaltar que los efectos de Exubera® sobre el control metabólico se mantienen estables a largo plazo (hasta 2 años) en pacientes con diabetes tipo 1. No existen hasta el momento datos publicados del uso de Exubera® en población pediátrica. Con respecto a la dosificación, las dosis de insulina inhalada utilizadas en diabetes tipo 1 fueron de 12-15 mg/día.

Insulina inhalada: efectos adversos

Al igual que con el uso de cualquier insulina, el efecto adverso más frecuentemente observado con la insulina inhalada es la hipoglucemia. Sin embargo, la frecuencia de hipoglucemia es similar a la insulina regular en pacientes con diabetes tipo 1, con una tendencia descendente con el tiempo en los estudios realizados.

Otros efectos adversos, de escasa importancia, pero que pueden observarse con cierta frecuencia, son la tos y la disnea ligera. La tos puede aparecer hasta en una tercera parte de los pacientes. Se trata de una tos seca leve, más frecuente durante el primer mes de inicio del tratamiento y que suele disminuir con el tiempo. Tan sólo un 1% de los pacientes fueron retirados de los estudios por este motivo. La disnea fue reportada tan sólo por un 4% de los pacientes tratados con insulina inhalada. Esta disnea fue leve en intensidad y no progresiva.

Los efectos pulmonares de la insulina inhalada han sido estudiados de forma exhaustiva en todos los estudios. Las pruebas funcionales respiratorias demuestran un descenso del FEV₁ mínimo (1-1,5%), aunque significativo, en pacientes con diabetes tipo 1 tratados con Exubera®. Estas alteraciones no son progresivas y regresan al suspender el tratamiento. Los estudios con difusión de CO ofrecen resultados similares. El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con Exubera® (hasta 8 años) no ha demostrado un aumento en la incidencia de neoplasias de pulmón.

Finalmente, debe comentarse el aumento de los niveles de anticuerpos antiinsulina con el tratamiento de insulina inhalada. Los anticuerpos antiinsulina (tipo IgG) aumentan más en los pacientes con diabetes tipo 1 que en los que tienen diabetes tipo 2. La titulación se incrementa inicialmente para estabilizarse a los 3-6 meses de tratamiento. Tras la supresión del tratamiento, los niveles de anticuerpos disminuyen hasta niveles basales. No se ha podido relacionar el aumento de los niveles de anticuerpos antiinsulina con alteraciones en los parámetros de eficacia o de seguridad de la insulina inhalada.

Conclusiones

La insulina inhalada Exubera® es una insulina prandial con una eficacia comparable a la insulina regular humana en diabetes tipo 1. En todos los estudios publicados Exubera® ha demostrado una reducción consistente de la glucemia en ayunas, de causa desconocida. En relación a posibles efectos adversos, los estudios realizados hasta la fecha no sugieren que esta nueva insulina resulte en cambios consistentes ni progresivos a largo plazo de las prue-

Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes

Dra. Beatriz García Cuartero

Endocrinología Pediátrica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid

El objetivo de esta revisión es una puesta al día de nuevos fármacos para la diabetes mellitus, algunos ya aprobados por la FDA tanto para la diabetes tipo 1 (DMT1), como 2 (DMT2) y que abren nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad.

La razón de la necesidad de nuevos tratamientos se debe fundamentalmente al aumento de la incidencia de la enfermedad, 190 millones en el mundo, de los cuales 48 millones son europeos con diabetes y de éstos, el 90-95% son diabéticos tipo 2.

Además, tras los resultados del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) en pacientes con diabetes tipo 1 y también del estudio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) en pacientes diabéticos tipo 2, que demostraron que la reducción de la hemoglobina glicosilada está fuertemente relacionada con una disminución de las complicaciones tardías de la diabetes, se hace necesario un mejor control metabólico de los pacientes, para conseguir una hemoglobina lo más cerca posible de lo recomendable. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes tienen una hemoglobina glicosilada por encima de 7% debido en parte a que los tratamientos con el tiempo dejan de ser efectivos, y que a pesar de las últimas terapias, como los análogos de insulina, entre otros, no se ha conseguido mejorar las fluctuaciones de la glucemia a lo largo del día, manteniéndose las hiperglucemias postprandiales, las hipoglucemias y, además, es muy frecuente el aumento de peso.

En el año 1902 Bayliss WM y Starling EH describieron la teoría de la existencia de un conjunto de señales intestinales que, en respuesta a los nutrientes, regulaban la producción de insulina en el islote pancreático. Este sistema se denominó eje entero-insular. A estas señales se les denominó posteriormente incretinas, englobándose en este término a aquellos péptidos gastrointestinales que son capaces de producir una respuesta de insulina frente a la glucosa procedente del tubo digestivo, mucho más potente que cuando una dosis similar de glucosa se administra iv.

Estas incretinas fueron finalmente aisladas y caracterizadas en los años 60 con la aparición del radioinmunoensayo (RIA) y las primeras fueron el Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), o péptido semejante al glucagón y el péptido inhibidor gástrico (GIP). En el momento actual es el GLP-1 el más potente.

El GLP-1 es un péptido de 31 aa que junto con otros péptidos como el glucagon-like peptide-2 (GLP-2) y el glucagón, entre otros, proceden de un precursor común que es el preproglucagón. El gen del preproglucagón se expresa en las células pancreáticas y las células L intestinales y en el cerebro (núcleo tracto solitario e hipotálamo). Las células L intestinales son las más importantes. La secreción de GLP-1 sigue un patrón bifásico, siendo estimulado fundamentalmente por los nutrientes particularmente líquidos y también por hidratos de carbono y grasas, no así por aminoácidos y proteínas. Esta secreción bifásica es inducida en una primera fase por hormonas y estímulos nerviosos y en una segunda fase por los alimentos.

El GLP-1 se une a su receptor en la célula diana que es una proteína G acopladora. Este receptor se expresa en diferentes tejidos. En la célula beta pancreática, tras su unión al receptor y a través de los canales de K⁺ dependientes e independientes, aumenta la concentración intracelular de calcio, lo que hace que se secrete la insulina. Además también aumenta la síntesis

de insulina favoreciendo la transcripción del gen de proinsulina.

Las funciones de GLP-1 son:

- Estimula la síntesis y secreción de insulina en el islote pancreático de forma glucosa dependiente.
- Enlentece el vaciamiento gástrico.
- Inhibe la secreción postprandial de glucagón y reduce la ingesta.
- Además en animales de experimentación estimula la proliferación y diferenciación celular.

Los niveles de GLP-1 están disminuídos en pacientes con DMT2 y probablemente en pacientes con DMT1.

La vida media de este péptido es muy corta, 1-2 minutos, debido a su eliminación renal y a la enzima dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) que lo degrada.

A pesar de diferentes ensayos clínicos con este péptido en humanos que han demostrado su eficacia, por su vida media corta ha sido necesario la búsqueda de análogos de GLP-1 como exenatide y liraglutide e inhibidores de la DPP-IV como las gliptinas. Estos péptidos con funciones semejantes al GLP-1 aunque más potentes, han demostrado su utilidad en diferentes ensayos clínicos, siendo algunos de ellos aprobados por la FDA y la Comisión Europea para tratamiento en DMT2.

Finalmente el péptido amilina, de 37 aa, se almacena y cosecreta en el mismo gránulo que la insulina, con un patrón de secreción semejante. Su efecto más importante es la inhibición de la secreción de glucagón, además de enlentece el vaciamiento gástrico, fundamentalmente. Los niveles de amilina están disminuidos en pacientes con DMT1 y DMT2. Debido a su capacidad de formar agregados es poco soluble, por lo que no se puede utilizar para tratamiento. Así surge el pramlitide, análogo de la amilina con las mismas funciones. Este péptido ha demostrado en diferentes ensayos clínicos su eficacia, por lo que ha sido aprobado en pacientes en tratamiento con insulina que no alcanzan niveles adecuados de glucemia postprandial.

Los posibles beneficios de estos nuevos péptidos y sus indicaciones, además de entender sus mecanismos de acción, es algo que aún queda por esclarecer para los próximos años.

Bibliografía

1. Riddle MC, Drucker D *Diabetes Care* 2006; 29 (2) 435-449. *Emerging Therapies mimicking the effects of amylin and glucago-like peptide-1.*
2. Heptulla RA, Rodríguez L, Haymond M. *The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. Diabetes* 2005; 54 (4) 1100-1108.

Efecto de los bloqueadores del receptor 1 de los cannabinoides sobre el peso y los factores de riesgo cardíaco en individuos obesos

Dra Marisa Torres

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Desde hace años se sabe que los cannabinoides poseen una acción psicotrópica potente, pero su amplia variedad de efectos sobre otros sistemas como el cardiovascular o el metabólico se ha empezado a conocer y estudiar en los últimos años.

El sistema endocanabinoide parece desempeñar un papel importante en la regulación del metabolismo y composición corporal mediante la estimulación del apetito a nivel del hipotálamo, intensificando el impulso orexigénico central e incrementando la lipogénesis periférica, favoreciendo así el incremento de grasa en los adipocitos.

Los cannabinoides ejercen su acción farmacológica a través de la interacción con los receptores específicos CB1 y CB2 descritos a final de la década de los 80 e identificados como las moléculas diana sobre las que actúa el componente psicotropo del Cannabis sativa. Los receptores CB1 se distribuyen principalmente en el cerebro (hipotálamo e hipófisis) y el tejido adiposo, aunque también se encuentran en el tejido muscular, tracto gastrointestinal, hígado y terminaciones nerviosas simpáticas. Los receptores CB2 se localizan en el tejido linfático y macrófagos periféricos.

Los 2 endocannabinoides más importantes son la anandamida y el 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG).

En situación normal, el sistema endocanabinoide no está activado, y los endocannabinoides se producen a demanda, actúan de forma local y se inactivan rápidamente por hidrólisis enzimática. La formación de endocannabinoides depende de estímulos externos tales como el estrés celular, el daño tisular o los cambios metabólicos. Sin embargo estudios recientes señalan la existencia de cambios profundos en la regulación del sistema endocannabinoide en la obesidad. Datos experimentales muestran que el sistema endocannabinoide está activado de forma crónica en la obesidad o tras recibir una alimentación rica en grasas; otros estudios van más allá y señalan que el acúmulo de grasa a nivel visceral está correlacionado con la activación periférica del sistema endocanabinoide.

Recientemente se han desarrollado antagonistas cannabinoides entre los que se encuentra el rimonabant. El rimonabant es el primer bloqueador selectivo del receptor tipo 1 de los cannabinoides (CB1) que favorece la pérdida de peso y mejora los componentes del síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso, obesidad y DM2.

El rimonabant fue descrito por primera vez en 1994. A concentración baja bloquea los receptores CB1 pero a concentraciones elevadas, el rimonabant actúa como un receptor antagonista de CB2, bloquea los canales del calcio y potasio, y puede afectar directamente las conexiones intercelulares. El impacto del tratamiento con rimonabant en el metabolismo, ingesta de alimentos y composición corporal fue estudiado inicialmente en roedores. Ravinet-Trillou y cols. demostraron que en ratones con obesidad inducida por la dieta, el rimonabant se asociaba a una reducción transitoria de la ingesta de alimentos, pero a una disminución importante y mantenida del peso (20%) con una deplección de los depósitos de grasa (~ 50%). En este estudio, los animales tratados con rimonabant mostraban valores bajos de glucosa e insulina plasmáticas así como una mejoría de la resistencia a la insulina. Resultados recientes sugieren

que la disminución de la ingesta de alimentos por sí sola no es suficiente para explicar la importante y mantenida disminución del peso durante el tratamiento con rimonabant.

El rimonabant induce cambios en el tejido adiposo tanto a nivel celular como molecular. Se ha demostrado que el rimonabant aumenta los niveles de adiponectina, proteína específica del tejido adiposo que estimula la oxidación de los ácidos grasos y la disminución del peso corporal. La disminución de la adiposidad parece ser el principal factor implicado en la reducción del peso ya que la masa muscular no se modifica.

La experiencia del rimonabant para el tratamiento de la obesidad en humanos queda reflejada en los resultados obtenidos en ensayos clínicos multicéntricos. Basándose en los datos obtenidos en animales, se diseñaron 4 ensayos clínicos randomizados, a doble ciego y con placebo, que forman parte del programa Rimonabant in Obesity (RIO): RIO-Lipids Trial, RIO-Europe Trial, RIO-NA Trial y RIO-Diabetes Trial. Todos estos ensayos concluyen que en pacientes con obesidad, incluyendo a aquellos con co-morbilidades cardiovasculares, el tratamiento prolongado con rimonabant se asocia con una reducción significativa del peso corporal y de la grasa visceral, que es uno de los principales componentes del síndrome metabólico. La presencia de abundantes receptores CB1 en el tejido adiposo visceral es un factor más que explicaría los efectos beneficiosos de los bloqueadores CB1 en pacientes con síndrome metabólico.

El tratamiento con rimonabant se asocia también a otros cambios favorables en el perfil de riesgo cardiovascular, incluyendo una mejoría del control glucémico en la DM2, del perfil lipídico con aumento del HDL-C y disminución del LDL-C y triglicéridos, y en general una disminución de la prevalencia de síndrome metabólico.

Se están estudiando otras posibles aplicaciones del tratamiento con este fármaco como es la adicción a la nicotina, que parece que disminuye.

El rimonabant es en general es bien tolerado. El efecto secundario más frecuente son las náuseas. Se han descrito también una mayor incidencia de cuadros de ansiedad y depresión pero con una frecuencia muy baja. Los efectos secundarios a largo plazo son desconocidos.

El papel que puede desempeñar en el futuro en la estrategia de tratamiento de la obesidad está todavía por clarificar.

Bibliografía

1. Di Marzo V, Matias I: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 8: 585-589, 2005
2. Pi-Sunyer FX, Aronne LI, Heshmanti HM, Devin J, Rosenstock J: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1-receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761-775, 2006.
3. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365: 1389-1397, 2005.
4. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelnik K, Janke J, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 54: 2838-2843, 2005.
5. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 27: 73-100, 2006.
6. Pacher P, Batkai S, Kunos G: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58: 389-462, 2006.

Nuevas tecnologías: aplicación al cuidado del niño y del adolescente diabético

Dra. Mercedes Rigla

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Sant Pau. Barcelona

El gran desarrollo experimentado recientemente en el campo de la bioingeniería ha permitido disponer en la práctica clínica de sistemas de monitorización continua o al menos muy frecuente de glucosa (SMCG). Este avance ha sido probablemente el más importante de los últimos años en terapia en diabetes y nos ha proporcionado una perspectiva completamente diferente en el análisis del control metabólico. Así mismo, los SMCG constituyen un elemento indispensable de los dispositivos que se están ensayando para el tratamiento insulínico en lazo cerrado mediante SMCG –algoritmo de control de liberación de insulina– infusora continua de insulina subcutánea. Estos tres elementos han de integrarse por medio de una plataforma que permita el registro, transmisión y análisis de los datos, lo que en un sentido amplio puede entenderse como un sistema de telemedicina. A continuación se desarrollan brevemente los componentes del sistema que formarían lo que se ha dado en llamar páncreas artificial inteligente.

1. Infusión continua de insulina

El tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (isci) ha pasado a ser una herramienta fundamental en el tratamiento intensificado de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, especialmente en la población infantil. Esta incorporación a la práctica clínica habitual viene respaldada por los excelentes resultados individuales que obtienen algunos pacientes más que por la evidencia científica clara. Muchos de los estudios clínicos de comparación con pautas de tratamiento con insulina no son randomizados o bien comparan con pautas convencionales y no con múltiples dosis de insulina. Este hecho sucede por que es muy importante seleccionar –y, por tanto, sesgar– la población de pacientes candidata al tratamiento con isci para obtener buenos resultados. Además, en la mayoría de estudios randomizados se incluye un número bajo de pacientes y el seguimiento es corto. En general la conclusión es que el tratamiento con isci consigue un beneficio adicional en HbA_{1c} de en torno a – 0.5%. En cuanto al efecto en la prevención de hipoglucemias encontrado en los dos primeros trabajos, aunque se trata de estudios de amplia cohorte, ninguno de los dos es randomizado. Únicamente el estudio 5 naciones ha observado una reducción clara del número de hipoglucemias en comparación con la pauta de múltiples dosis de insulina.

2. Monitorización continua de glucosa

En la actualidad los SMCG se han incorporado a la práctica clínica habitual fundamentalmente con las siguientes finalidades:

- Proporcionar información sobre patrones de variabilidad
- Descubrir hipoglucemias inadvertidas e hiperglucemias no conocidas
- Permitir ajustar el tratamiento con infusores de insulina, especialmente al inicio del tratamiento
- Valorar el impacto glucémico de la ingesta, la práctica de ejercicio físico y otras situaciones intercurrentes.
- Comparar el efecto de una intervención en el perfil glucémico

Lo más frecuente es la realización de registros puntuales, como si se tratara de un Holter o un MAPA: el paciente viene al hospital, se le coloca el dispositivo, se le instruye sobre su manejo

y el paciente lo devuelve pasados 3 días. Es el equipo médico quien lo interpreta y en, función del registro, realiza los cambios oportunos en el tratamiento. No obstante, y gracias a los dispositivos con lectura en tiempo real, el objetivo es que los pacientes dispongan del SMCG de forma continuada como un elemento más del tratamiento y que lo utilicen para prevenir hipoglucemias, especialmente nocturnas mediante la utilización de alarmas así como para conocer en tiempo real la tendencia del perfil glucémico y poder corregir con insulina o dieta.

En 2003, Chase publicó un trabajo en el que se aleatorizó a 40 niños con DM1 a seguir la monitorización habitual con glucemias capilares o a disponer además del GlucoWatch durante 3 meses. Posteriormente se siguieron 6 meses más. En el grupo experimental la HbA_{1c} se redujo de 8,9% a 8,4% mientras que en el grupo control aumentó de 8,6 a 9,0% ($p < 0,05$). En el mismo año, Ludvigsson et al. publicaron un ensayo cruzado a los 3 meses utilizando el GCMS en 27 pacientes pediátricos con DM1. En el brazo abierto los pacientes llevaban el sensor 3 días cada 2 semanas y en el brazo ciego ni el paciente ni el equipo médico podían acceder a los datos del sensor. Durante el brazo abierto se observó una reducción de la HbA_{1c} de 7,70 a 7,31% ($p = 0,013$), mientras que en el brazo ciego la HbA_{1c} pasó de 7,75 a 7,65% (no significativa). En 2004 Tanenberg et al. publicaron un estudio realizado durante 12 semanas en 128 pacientes con DM en tratamiento con insulina aleatorizados a usar el GCMS o monitorización estándar con determinaciones de glicemia capilar. En ambos grupos se observó una reducción de la HbA_{1c}, sin ser clínica ni estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos (experimental 0,8% y control 0,7% $p = 0,7$). En cambio sí que se observó una reducción significativa del tiempo en hipoglucemia. Recientemente se ha publicado un ensayo (10) evaluando la precisión y utilidad del sensor en tiempo real de Dexcom. Los pacientes del grupo experimental estuvieron un 21% menos de tiempo en hipoglucemia (< 55 mg/dl), un 23% menos de tiempo en hiperglicemia (≥ 240 mg/dl) y un 26% más de tiempo en objetivos (81-140 mg/dl). Se observó así mismo una reducción significativa de las hipoglucemias nocturnas en el grupo experimental. Así mismo, la utilización de monitores con lectura en tiempo real han demostrado disminuir la HbA_{1c} especialmente en uso continuo. Disponemos por tanto de cierta evidencia que pone de manifiesto que la utilización de los SMCG puede contribuir a la optimización del tratamiento y a la reducción del riesgo de hipoglucemia. La constante mejora tecnológica de los dispositivos y sobre todo la utilización de los glucosensores con visión en tiempo real, probablemente en el futuro permitirá ir obteniendo mayor evidencia clínica de la gran utilidad de los SMCG.

3. Telemedicina

La Telemedicina combina telecomunicaciones y tecnologías de la información para proporcionar servicios sanitarios independientemente de la localización física de proveedores, pacientes, historias clínicas o equipos. Integra cartillas electrónicas con sistemas de envío automático de datos de monitorización, mensajería, documentación electrónica, etc. y proporciona nuevos servicios como la "teleconsulta" o el "telecuidado" que pueden revolucionar la gestión de la diabetes tal y como hoy la conocemos. La Telemedicina proporciona ventajas en el acceso a los servicios sanitarios, en la calidad del cuidado proporcionado, en el coste de la provisión de servicios sanitarios o en la educación de las personas implicadas en la asistencia del paciente. Desde el punto de vista del profesional médico es habitual encontrar sistemas diseñados para utilizarse en el contexto del centro sanitario que le ayudan en diferentes tareas relacionadas con el cuidado de la diabetes. Así aparecen sistemas de historia clínica electrónica, de análisis gráfico y/o estadístico de datos, de ayuda a la decisión y a la definición del tratamiento, de educación (creados por los centros de referencia y dirigidos principalmente a los médicos de primaria o enfermería) o de medida de la calidad asistencial. Para los pacientes la mayoría de aplicaciones se centran en el desarrollo de cartillas electrónicas para la recogida automática de datos de monitorización y su transmisión al médico –con mayores o menores capacidades de análisis gráfico y/o estadístico de los datos recogidos– y en herramientas de educación y simulación de perfiles de glucemia.

