

F.J. Caballero Mora, G. Ángel Martos Moreno, J. Pozo Román, J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción:

La presencia de obesidad en el niño modifica su ritmo y patrón de crecimiento, pero el papel que desempeñan el sexo, la etnia, el momento de instauración e intensidad de la obesidad o la existencia de hiperinsulinemia permanecen insuficientemente caracterizados así como su eventual influencia sobre la talla adulta.

Objetivos:

Describir el patrón de crecimiento y evaluar la fiabilidad del método de predicción de talla adulta de Bailey&Pinneau, basado en la maduración esquelética (Greulich&Pyle) en pacientes afectados de obesidad en relación con su edad, sexo, etnia, desarrollo puberal y niveles de insulinemia.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de 673 pacientes con IMC > +2 DE (3,9±1,4), edad: 10,7±3,2 años (0,5-17,5), 49% niñas, 51% niños; 51,3% prepúberes, 48,7% púberes. Etnia caucásica 77,3%, hispana 18,3% y resto <2%.

Variables:

Edad cronológica, sexo, etnia, estadio puberal, edad ósea (EO, Greulich&Pyle) y predicción de talla adulta (Bailey&Pinneau), talla, IMC, talla diana (talla medioparental ±6,5 cm niños/niñas, respectivamente) y talla adulta (crecimiento < 1cm/año; n=114).

Resultados:

Los niños obesos mostraron una aceleración de la maduración esquelética (0,76±1,19 años; p<0,001), correlacionada positivamente con el grado de obesidad y los niveles de insulinemia (ambas p<0,001) e influida por el sexo (femenino:1,0±1,2 vs. masculino:0,6±1,2; p<0,001); la pubertad (prepúberes:0,9±1,2 vs. púberes:0,6±1,12; p<0,01) y la etnia (hispana: 0,9±1,1 vs. caucásica:0,7±1,2; p<0,05).

La talla estandarizada (DE) al diagnóstico superaba a la talla diana (+0,94±1,09 vs. -0,43±0,97 DE; p<0,001), sobreestimando el método B&P la talla final prevista (+0,23±1,26 DE) frente a la talla final alcanzada por los pacientes con crecimiento completado (-0,35±1,02 DE; p<0,001); aunque ésta fue discretamente superior a la talla diana (-0,56±1,07 DE; p<0,001). Estos hallazgos

fueron más evidentes en los pacientes de sexo masculino y etnia hispana (p<0,001), si bien éstos no mostraban incremento de la talla definitiva respecto a su diana.

Conclusiones:

1) La obesidad determina una aceleración de la maduración esquelética del niño que conlleva un aumento transitorio del crecimiento con mínima influencia sobre la talla adulta. 2) Esta aceleración de la maduración esquelética determina una sobreestimación de la talla adulta por el método de Bailey&Pinneau.

Diabetes

O2d2-010

REGISTRO DE DM1 EN ARAGÓN: 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO

S. Conde Barreiro ⁽¹⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, M. P. Rodrigo Val ⁽³⁾, M. L. Compés Dea ⁽³⁾, J. Soria Aznar ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, ⁽³⁾ Sección de Información e Investigación Sanitaria, Dirección General de Salud Pública de Aragón, ⁽⁴⁾ Centro de Salud de Chantrea, Pamplona

Introducción:

El Registro de DM1 en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y nos permite realizar el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

Objetivos:

Conocer las características epidemiológicas de la DM1 en Aragón y su evolución a lo largo del tiempo.

Material y métodos:

Población de estudio: Población menor de 15 años aragonesa. **Criterios de inclusión:** Diagnóstico de DM1 con edad inferior a 15 años y residencia en Aragón los 6 meses previos al diagnóstico. **Fuentes de información:** Fuentes primarias y secundarias, utilizando el método captura-recaptura. **Recogida de los datos:** Encuesta anual, recogiendo casos desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2010. **Variables registradas:** Identificación, sexo, fecha de nacimiento y diagnóstico, lugar de residencia, antecedentes familiares, presencia de cetoacidosis y HbA1c al debut. Confidencialidad basada en la LOPD 15/1999. Análisis estadístico con el software SPSS 15.0.

Resultados:

En el periodo estudiado se han notificado 569 ca-

sos, el 97,5% a través de las fuentes primarias. El 57,3% son varones y el 42,7% mujeres. La edad media de aparición desciende de 8,82 años en el periodo 1991-1995 a 7,97 años en el periodo 2006-2010. La incidencia media es de 17,05 C/105 h-a. Por grupos de edad es: 0-4 años: 11,31 C/105 h-a; 5-9 años: 17,89 C/105 h-a. 10-14 años: 21,10 C/105 h-a. En un 90% de los casos es conocido el dato de cetoacidosis al debut, estando presente en el 36,6%. El valor medio de la HbA1c al diagnóstico fue de 11,4%, existiendo diferencias al comparar la media para cada grupo de edad (0-4 años: 10,1%; 5-9 años: 11,3% 10-14 años: 12,1%; $p < 0,05$).

Conclusiones:

La creación de un registro de DM1 es un método adecuado para el estudio epidemiológico de la enfermedad en una determinada región. La edad media de aparición de la DM1 en Aragón ha descendido de 8,82 a 7,97 años. La incidencia de DM1 en Aragón es alta según clasificación de la OMS. Un elevado porcentaje de los casos presenta cetoacidosis al debut, siendo preciso mantener las campañas orientadas al diagnóstico de la diabetes ante sus síntomas iniciales.

O2d2-011

CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 PERTENECIENTES A FAMILIAS INMIGRANTES Y FACTORES SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS

R. Cardona Hernandez⁽¹⁾, R. Badosa Pascual⁽²⁾, B. Dueñas Pérez⁽³⁾, L. Suárez Ortega⁽¹⁾, M. Torres Lacruz⁽¹⁾, R. Díaz Naderi⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Sección de Endocrinología, Barcelona, ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Trabajo Social, Barcelona, ⁽³⁾ Fundación para la Diabetes, Madrid

Introducción:

Existe la percepción de que el control de la diabetes (DM1) en niños pertenecientes a familias inmigrantes es complicado. Factores culturales y socioeconómicos podrían influir. Objetivos: 1) Describir el control metabólico de niños con diabetes de familias inmigrantes comparado con el de niños nativos. 2) Valorar asociación entre control metabólico y factores socioeconómicos en ambos grupos.

Métodos:

Estudio transversal multicéntrico (11 centros) de corte prospectivo donde se recogen variables metabólicas y socioculturales de 91 niños con DM1 de origen inmigrante y se comparan con 91 controles nativos. Análisis estadístico: tests paramétricos (t-test, ANOVA) para estudio de variables independientes; Chi-cuadrado para variables cuantitativas.

Modelo de regresión lineal múltiple con HbA1C como variable independiente.

Resultados:

Los principales datos relativos al control metabólico quedan recogidos en la Tabla 1. Factores socioeconómicos: Mayor tasa de desempleo en colectivo inmigrante (34.1 vs 6.6%, $p < 0.001$). Relación entre HbA1C y nivel educativo parental ($p = 0.003$). El porcentaje de ingresos bajos fue mayor en familias inmigrantes (24.2% vs 7.7%; $p < 0.001$) existiendo asociación significativa con HbA1C cuando las familias presentaban ingresos bajos ($p = 0.04$) o medios ($p = 0.001$) respecto a las de ingresos altos. El contaje de raciones y el estatus laboral del padre así como la pertenencia al colectivo inmigrante fueron variables predictivas de la HbA1C en el modelo de regresión lineal múltiple ($R^2 = 0.336$).

Conclusiones:

El control metabólico de DM1 es peor en niños de familias inmigrantes respecto a los de familias nativas. El estatus laboral, el nivel educativo y el nivel de ingresos económicos de la familia podrían influir en el control de la diabetes (en niños inmigrantes y nativos) aunque el efecto es más acusado en familias de origen inmigrante.

TABLA 1	INMIGRANTES	NATIVOS	p
Edad (años)	11.03 ± 4.10	12.11 ± 3.55	NS
Duración de la diabetes (años)	4.59 ± 3.26	4.67 ± 3.21	NS
Edad del debut (años)	6.44 ± 3.95	7.44 ± 3.74	NS
Requerimientos insulina (U/Kg/día)	0.90 ± 0.30	0.88 ± 0.23	NS
HbA1c (%)	9.37 ± 1.69	8.01 ± 1.02	$p < 0.001^*$
Controles >300mg/dl en 15 días	8.41 ± 7.59	4.70 ± 4.78	$p < 0.001^*$
Controles <60mg/dl en 15 días	4.48 ± 4.40	2.86 ± 2.86	$p = 0.004^*$
Controles glucémicos/día	4.14 ± 1.16	4.95 ± 1.31	$p < 0.001^*$
Días de ingreso al debut	10.09 ± 5.41	5.82 ± 3.05	$p < 0.001^*$
Hospitalizaciones anuales	0.35 ± 0.78	0.09 ± 0.32	$p = 0.003^*$
Días absentismo escolar/año	9.23 ± 8.00	5.05 ± 3.98	$p < 0.01^*$

O2d2-012

EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS PRECOCES DE ATROSCLEROSIS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1. ESTUDIO PILOTO

M. Marhuenda Baño, F. Núñez, M.J. López

Hospital Clínico Universitario Valencia

Introducción:

La Diabetes Mellitus tipo 1 condiciona mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las complicaciones vasculares se pueden iniciar en la infancia y se desarrollan en presencia de factores de riesgo. La ecografía carotídea permite valorar estadios precoces de afectación vascular mediante la determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y la elasticidad arterial. Se estudiará estas posibles alteraciones en una población de niños con diabetes frente a una población sana.

Material y método:

Se propone el estudio 21 pacientes al azar con DM1

entre 8-17 años y a una población sana de similares características. Se recogen las siguientes variables: datos antropométricos, tensión arterial, historia familiar, estudio lipídico y de control metabólico. Se realiza la ecografía carotídea determinándose: GIMc, índice beta, complianza y velocidad de onda de pulso. Se establecen la comparación entre ambas poblaciones utilizando para ello el programa SPSS versión 17.0.

Resultados:

La población final está constituida por 19 niños con DM (M/10) y 19 controles (M/10), con edad 12,9±2,8 Vs 12,7±2,3 años, sin notables diferencias en las características antropométricas. Duración de la Diabetes de 6,9±4,2 años. Los principales resultados se muestran en la tabla adjunta. El índice GIMc muestra una tendencia a ser mayor en DM con mal control metabólico. No se encontraron placas de ateroma ni complicaciones microvasculares.

	Total			Niños		Niñas	
	DM	C	p	DM	C	DM	C
Índice Beta Rigidez	3,2±0,6	3,6±0,7	0,044	3,1±0,6	3,3±0,8	3,2±0,6	4,0±0,4
Módulo Elástico (kPa)	38±9,6	38,8±6,5	0,772	39,6±11	37,70±7,5	36,3±7,9	40±5,4
Complianza (mm ² /kPa)	1,4±0,3	1,3±0,3	0,344	1,4±0,2	1,4±0,3	1,4±0,3	1,2±0,2
Índice Aumento (%)	10,3±14,6	2,3±15,2	0,114	12,7±11,7	4,3±19,3	7,8±17,4	0,3±9,7
V. Onda Pulso (m/s)	5,4±7,18	3,7±0,28	0,317	3,8±0,5	3,6±0,3	7,1±10,4	3,8±0,2
GIMc Medio (mm)	0,46±0,04	0,33±0,567	<0,001	0,50±0,02	0,33±0,05	0,42±0,03	0,33±0,04
GIMc Máximo	0,52±0,04	0,39±0,07	<0,001	0,53±0,04	0,42±0,10	0,51±0,03	0,37±0,05

Conclusiones:

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 muestran signos de aterosclerosis temprana, representada como el aumento del índice GIMc frente a pacientes controles sanos de similares edades y sexo. La continuidad del estudio permitirá confirmar estos resultados y ampliar su relación con el control metabólico.

O2d2-013

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA DETERMIR CON LA INSULINA NPH EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M. Galán Barroso, R. García González

Novo Nordisk Pharma SA, Madrid

Introducción:

El reto del tratamiento intensivo de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia. Los resultados con insulina detemir (IDet) en comparación con insulina NPH en adultos con DM1 son esperanzadores pero la evidencia en población pediátrica es escasa. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de IDet con NPH, administradas en combinación con insulina aspart (IAsp) en niños y adolescentes con DM1.

Pacientes y métodos:

Ensayo clínico multinacional abierto aleatorizado y paralelo. Se incluyeron niños con edad entre 2-16 años, DM1 de al menos 1 año de evolución, en tratamiento con insulina, no pre-tratados con IDet, HbA1c ≤ 11.0% e IMC ≤ 20 kg/m². Aleatorización centralizada (ratio 1:1) a dos grupos de tratamiento con diferente insulina basal (IDet o NPH) y la misma insulina de acción rápida (IAsp). Variable principal de eficacia: media de HbA1c tras 12 meses de tratamiento.

Resultados:

De los 381 pacientes pre-seleccionados 348 fueron aleatorizados (177 en IDet y 171 en NPH) e incluidos en el análisis (excepto 1 paciente aleatorizado en NPH). Las características basales (IDet vs. NPH) fueron: edad media (DE), 10,0 (4,1) vs. 9,8 (3,9); sexo masculino, 46,9% vs. 57,1%; media (DE) de años de evolución de DM1, 3,70 (2,66) vs. 3,68 (2,51); media (DE) del % HbA1c 8,41(1,11) vs. 8,40 (1,10). Al final del tratamiento, la diferencia media (grupo IDet - grupo NPH) fue de 0,12% (IC 95%: -0,12; 0,36) para la HbA1c y de -0,63mmol/L (IC 95%: -1,56; 0,31) para la glucosa plasmática en ayunas. La reducción relativa del riesgo de hipoglucemias en el grupo de IDet frente al grupo de NPH fue de un 24% y de un 38% para las hipoglucemias nocturnas. El peso medio, normalizado por edad y sexo, se redujo en el grupo de IDet y aumentó en el grupo de NPH [diferencia media de puntuación ponderal Z=-0,15 (IC 95% -0,23; -0,07)].

Conclusión:

En comparación con NPH, el tratamiento con IDet en niños y adolescentes con DM1 proporciona un control glucémico similar, con menor riesgo de hipoglucemia y un incremento del peso significativamente menor.

O2d2-014

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN PACIENTES PREPUBERALES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

B. Cano Gutiérrez, P. Enes Romero, M.A. Álvarez Gómez, M. Alonso Blanco, M. Martín-Frías, R. Barrio Castellanos

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

Introducción:

La diabetes tipo 1 (DM1) en el niño pequeño es de más difícil control con mayor riesgo de hipoglucemia. La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es la forma más fisiológica de reemplazar el déficit de insulina.

Objetivos:

Evaluar la eficacia de ISCI en niños prepuberles con DM1.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo en 29 pacientes prepuberales (64% varones) tratados entre 2002-2011. Evaluamos: tiempo de evolución de DM1, edad al inicio de ISCI y tiempo de seguimiento posterior. Analizamos el año previo, al inicio de ISCI y los 4 años posteriores: HbA1c (Menarini-HPLC vn 5,3±0,4), necesidades insulina (u/kg/día), tramos de basal, glucemias capilares/día, hipoglucemias graves (HG) y cetoacidosis, IMC y talla (DE). Estudio estadístico con programa SPSS 20.0; datos expresados en porcentajes, mediana y rango intercuartílico.

Resultados:

Edad media inicio ISCI 5,6 (3-7) años, tiempo evolución DM1 2,7 (1,1-4,5) años. Tiempo medio seguimiento con ISCI 2,7 (1-4) años. Objetivamos reducción significativa de HbA1c al mes y 4 años (0,2 y 0,4) y de dosis de insulina al mes (0,12 u/kg/día) que se mantuvo. No evidenciamos cambios significativos del IMC ni talla. Un paciente había tenido HG previa a ISCI (3 episodios/año previo), con 1 episodio el 2º año de ISCI sin nuevos episodios; ningún otro paciente tuvo HG pre ni post-ISCI. No hubo episodios de cetoacidosis pre ni post-ISCI. No detectamos correlación de HbA1c con número glucemias capilares/día ni con número de tramos basales. Tampoco entre edad y tramos basales.

n	Previo 29	1º mes ISCI 29	1º año 29	2º año 22	3º año 14	4º año 7
HbA1c (%)	7 (6,4-7,5)	7 (6,2-7,2)*	6,7 (6,4-7,2)	6,9 (6,4-7,3)	7 (6,3-7,2)	6,7 (6,2-7,2)*
Dosis insulina (U/kg/día)	0,8 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,9)*	0,7 (0,5-0,8)*	0,6 (0,6-0,7)*	0,7 (0,6-0,9)*	0,7 (0,5-1)
Insulina basal (%)	35 (30-44)	32 (30-40)	30 (26-40)	35 (30-44)	37,5 (29-51)	42 (30-57)
Nº tramos basal	-	6 (4-7)	6 (5-8)	7 (6-8)	7 (5-8)	7 (5-8)

Conclusiones.

El tratamiento con ISCI es una alternativa eficaz y segura en niños prepuberales. Los beneficios obtenidos en el control metabólico se mantienen a largo plazo.

O2d2-015

ANÁLISIS MOLECULAR DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO TIPO 1 Y 2 MEDIANTE HIGH RESOLUTION MELTING (HRM)

G. Barreno Sardiña ⁽¹⁾, L. Salamanca Fresno ⁽²⁾; A. Gómez Núñez ⁽¹⁾; I. González Casado ⁽²⁾; R. Gracia-Bouthelier ⁽²⁾; A. Campos Barros ^(1,3)

⁽¹⁾ INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular), IdiPAZ, UAM, Hosp. Univ. La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Univ. La Paz, Madrid; ⁽³⁾ Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid

Introducción:

Los tipos 1 y 2 de hiperinsulinismo congénito (HIC),

causados por mutaciones en los genes *ABCC8* (MIM#256450) y *KCNJ11* (MIM#601820), respectivamente, son la causa más común de hipoglucemia persistente en el recién nacido. El diagnóstico molecular temprano del HIC es fundamental para orientar el tratamiento precoz del mismo.

Objetivo:

Reducir los tiempos de respuesta y costes asociados del diagnóstico molecular del HIC 1 y 2 mediante la puesta a punto y validación de un protocolo de rastreo de mutaciones por HRM de alta sensibilidad y fiabilidad para el análisis molecular de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*.

Métodos:

Diseño y optimización de la amplificación por PCR y análisis de mutaciones por HRM de las secuencias codificantes, uniones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas de *ABCC8* (39 exones) y *KCNJ11* (2801 pb). Secuenciación de las variantes detectadas. Validación: Análisis molecular de 5 pacientes con diagnóstico clínico de hiperinsulinismo hiperglucemiante (ver tabla).

Pac.	Forma HIC	Edad diagnóstico	Respuesta a diazóxido	Mutación <i>KCNJ11</i>	Mutación <i>ABCC8</i>
1	Focal	1º mes	No	No	p.Leu503Pro
2	Focal	7º día	No	No	P.Ala578_Leu582dup
3	Focal, difusa leve	2º mes	Escasa	No	p.Arg836X
4	Difusa intensa	1º mes	No	No	p.Asp1192MetfsX16
5	Desconocida	2º día	No	No	p.Val1150LeufsX43

Resultados:

Se pusieron a punto protocolos para el análisis de un total de 43 fragmentos de *ABCC8* y 4 de *KCNJ11*. No se detectaron mutaciones en *KCNJ11*. Todos los pacientes analizados presentaron mutaciones en heterocigosis de *ABCC8* (ver tabla): 3 mutaciones sin sentido, una no descrita previamente (negrita), una duplicación de 15pb, así como una mutación conocida de cambio de sentido. Mediante el genotipado de polimorfismos conocidos de *ABCC8* y *KCNJ11* se estimó una sensibilidad del análisis por HRM >99%, con una especificidad del 95%. Asimismo, el rastreo por HRM permitió reducir en más de un 70% el número de fragmentos a secuenciar y analizar/paciente, lo que permitió reducir efectivamente el tiempo de respuesta y el coste del procedimiento, proporcionalmente.

Conclusión:

El análisis de mutaciones de *ABCC8* y *KCNJ11* por HRM permite reducir drásticamente los tiempos de respuesta y costes/paciente en el diagnóstico molecular del HIC tipo 1 y tipo 2.