

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

290 E: Pediatría y sus Áreas Específicas



**EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS PRECOCES DE
ATEROSCLEROSIS EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS
TIPO 1**

Tesis Doctoral

María Marhuenda Baño

Directores

Prof. Dr. Francisco Núñez Gómez y

Prof. Dra. M^a José López García

Valencia, 2014

D. Francisco Núñez Gómez, Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Dña. M^a José López García, Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia certifican que la tesis titulada “Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con Diabetes Mellitus tipo1” ha sido realizada por Dña. María Marhuenda Baño, bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a 31 de Octubre de 2014.

Prof. Dr. Francisco
Núñez Gómez

Prof. Dra. M^a José
López García

AGRADECIMIENTOS

He realizado esta Tesis Doctoral gracias a la colaboración de una serie de personas, a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar a mis directores de Tesis, M^aJosé López y Francisco Núñez, tutores y amigos. Gracias por iniciarme en el estudio e investigación en Pediatría, gracias por su continuo estímulo, por ayudarme, enseñarme y apoyarme en mis momentos de flaqueza, incertidumbre y dificultad. Sin vuestro ánimo no lo hubiera conseguido.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Valencia, por su gran hospitalidad. Siempre será la casa en la que me formé.

A Ana Corberán, ayudante doctor del Departamento de Estadística de la Universidad de Valencia, por ayudarme con el análisis estadístico.

A Laly Galán, responsable de la Biblioteca Profesional del Hospital Universitario del Henares de Madrid, por su desinteresada ayuda en la búsqueda bibliográfica y gestión de datos que tantísimo tiempo me ha ahorrado.

A nuestros pacientes con diabetes, por su colaboración, sin la cual no hubiera podido realizar este estudio, con la esperanza de que este trabajo les ayude y anime en su lucha por conseguir el mejor control de su diabetes.

A mi madre, padre y hermanos, por sus aportaciones, su gran apoyo y refuerzo. A Javi, por su grandísima ayuda en el manejo de las tablas, por su sentido del orden y su habilidad para conseguirlo. A todos ellos dedico este trabajo. Y también, a mi pequeño Nicolás, que llegó en medio de esta aventura, para darle un nuevo sentido a mi vida.

*“El médico debe ser aficionado a conocer,
cauto y ordenado en predecir,
circunspecto y prudente en responder y en pronosticar,
justo en prometer”*

Arnau de Vilanova

(1238-1311)

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus

AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

a. m. : ante meridiem

Col total: colesterol total

DCCT: Diabetes Control and Complications Research Group

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DS: desviación estándar

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

FMD: Flow Mediated Dilatation

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

GIMc máx: grosor íntima-media carotídeo máximo

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina

IMC: índice de masa corporal

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent
Diabetes

LDL: lipoproteínas de baja densidad

M: mujer

MAPA: monitorización ambulatoria continua de la presión
arterial

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult
Treatment Panel III

NED: Non Endothelium Dependent Dilation

PAI- 1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno

P. Braq: perímetro braquial

P. Tric: pliegue tricípital

P. Sub: plieuge subescapular

P. Abd: perímetro abdominal

TA: tensión arterial

TAS: tensión arterial sistólica

TAD: tensión arterial diastólica

TGC: triglicéridos

V: varón

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

<: menor que

>: mayor que

≤: menor o igual que

≥: mayor o igual que

ÍNDICE

	Página
1.- INTRODUCCIÓN:	1
1.1.- Complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus tipo1	5
1.2.- Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 1	6
1.2.a.- Complicaciones microvasculares	8
1.2.b.- Complicaciones macrovasculares. Mecanismos implicados en las complicaciones cardiovasculares	12
1.2.c.- Epidemiología de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones crónicas	16
Incidencia de la DM1	16
Prevalencia de la DM1	19
Epidemiología de las complicaciones crónicas de la DM1	19
Complicaciones microvasculares	19
Complicaciones macrovasculares	21
1.2.d.- Prevención y control de las complicaciones crónicas de la DM1	23

1.2.e.- Factores de riesgo cardiovascular	24
Hipertensión arterial	25
Hipercolesterolemia	30
Tabaquismo	30
Obesidad	31
Historia familiar	32
Hiperhomocisteinemia	32
Síndrome metabólico	33
1.3.- Métodos de valoración de la aterosclerosis	
subclínica	36
1.3.a.- Histogénesis	37
1.3.b.-Valoración de la aterosclerosis	
subclínica mediante ecografía	39
1.3.b.1.-Estructura arterial: Grosor	
Íntima-Media Carotídeo	
(GIMc)	40
Anatomía e Histología	42
Metodología para la medición	
del GIMc	44
Valores de normalidad	47
Justificación de su estudio	49

Datos en niños y adolescentes. Relación con FRCV.	50
1.3.b.2.- Rigidez arterial	51
Histología	52
Métodos de valoración de la rigidez arterial	53
Situación actual en niños y adolescentes	53
1.3.b.3.- Función endotelial	54
Situación actual en niños y adolescentes	55
2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
3.- OBJETIVOS	61
4.- MATERIAL Y MÉTODOS:	65
4.1.- Material	67
4.1.a.- Población estudiada	67
4.1.a.1.- Casos	
Criterios de inclusión	67
Criterios de exclusión	68
Distribución de los	

grupos	69
4.1.a.2.- Controles	71
Criterios de inclusión	71
4.1.b.- Variables del estudio	71
4.1.c.- El ecógrafo	73
4.1.d.- Material de laboratorio	73
4.1.d.1.-Evaluación del control metabólico	73
4.1.d.2.- Química sanguínea	74
4.1.e.- Otros materiales	75
4.1.f.- Análisis estadístico	75
4.2.- Método	76
4.2.a.- Protocolo	76
4.2.b.- Recogida de la información	78
4.2.c.- Métodos de laboratorio	80
4.2.c.1.-Evaluación del control metabólico	80
4.2.c.2.- Química sanguínea	81
4.2.d.- Medición de la presión arterial	81
4.2.e.- Complicaciones microvasculares	82
4.2.f.- Estudio de otras enfermedades	

relacionadas	83
4.2.g.- La ecografía carotídea	83
4.2.g.1.- Protocolo estandarizado	83
4.2.g.2.- Medición del GIMc	84
4.2.g.3.- Valoración de la rigidez arterial	85
4.2.g.4.- Placas de ateroma	89
4.2.h.- El análisis estadístico	90
4.2.h.1.- Estudio descriptivo	91
4.2.h.2.- Estudio comparativo	91
4.2.h.3.- Estudio de correlaciones y regresiones	92
5.- RESULTADOS	95
5.1.- Estudio descriptivo	97
5.1.a.- Casos	97
5.1.a.1.- Características generales	97
5.1.a.2.- Datos bioquímicos y de control metabólico	100
5.1.a.3.- Rigidez arterial y valores de GIMc	103
5.1.b.- Controles	105
5.1.b.1.- Características generales	105

5.1.b.2.- Datos bioquímicos	107
5.1.b.3.- Rigidez arterial y valores de GIMc	108
5.2.- Estudio comparativo	109
5.2.a.-Estudio comparativo de las características antropométricas y metabólicas entre ambos grupos	109
5.2.b.- Estudio comparativo de los parámetros de rigidez arterial y valores de GIMc entre ambos grupos	114
5.2.c.- Grupo Diabetes Mellitus	121
5.2.c.1.-Estudio comparativo por grupos realizados según el grado de control de la enfermedad	121
5.2.c.2.-Estudio comparativo por grupos realizados según el tiempo de evolución de la enfermedad	126
5.2.c.3.- Influencia del grado de control metabólico y tiempo de	

evolución de la Diabetes Mellitus en los parámetros de rigidez arterial y GIMc (coeficiente de Pearson)	129
5.2.c.4.- Asociación entre la edad, las variables antropométricas, el estado puberal, la tensión arterial y las características metabólicas con los parámetros de rigidez arterial y GIMc en los niños con DM	130
5.2.c.5.- Estudio comparativo de los parámetros de rigidez arterial y GIMc en función de la historia familiar de Diabetes Mellitus o antecedentes de enfermedad cardiovascular	135
6.- DISCUSIÓN	139
6.1.- Características generales	141
6.2.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc	143
Control metabólico	148

Tiempo de evolución diabética	156
6.3.- Factores de riesgo cardiovascular	159
7.- CONCLUSIONES	165
8.- ANEXO	171
9.- BIBLIOGRAFÍA	203

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1.- Características antropométricas y tensión arterial de los casos	98
2.- Parámetros bioquímicos de los casos	100
3.- Características derivadas del control de la DM	101
4.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc en los casos	103
5.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc agrupados por estado puberal	104
6.- Características antropométricas y tensión arterial de los controles	106
7.- Parámetros bioquímicos de los controles	107
8.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc en los controles	108
9.- Características antropométricas y metabólicas	110
10.- Características antropométricas y metabólicas de los niños	111
11.- Características antropométricas y metabólicas de las niñas	112
12.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc	114
13.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los niños	115

14.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de las niñas	115
15.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de casos y controles, agrupados por género	120
16.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según control metabólico	122
17.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según control metabólico ajustado en dos categorías	125
18.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus	127
19.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus	136
20.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	137

Índice de Tablas del Anexo:

1.- Características de la población diabética	205
2.- Características y tensión arterial de la población diabética	209
3.- Datos bioquímicos de los casos	213
4.- Características derivadas del control de la diabetes	217
5.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por cada caso	225
6.- Características de la población control	229
7.- Características y tensión arterial de la población control	231
8.- Datos bioquímicos de los controles	233
9.- Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por cada control	235
10.- Relación del grado de control metabólico de la DM con los parámetros de rigidez arterial	237
11.- Relación del tiempo de evolución de la DM con los parámetros de rigidez arterial	237
12.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Índice Beta de Rigidez en los	

niños con DM	238
13.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Módulo Elástico en los niños con DM	239
14.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con la Complianza en los niños con DM	240
15.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Índice de Aumento en los niños con DM	241
16.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con la Velocidad de Onda de Pulso en los niños con DM	242
17.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el GIMc medio en los niños con DM	243
18.- Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características	

metabólicas con el GIMc máximo en los niños con DM	244
19- Parámetros de rigidez arterial IGMc según la existencia de antecedentes familiares de DM	245
20- Parámetros de rigidez arterial IGMc según la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	246

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
1.- Presión arterial en niños (por edad y p Talla)	27
2.- Presión arterial en niñas (por edad y pTalla)	28
3.- Arteria carótida común derecha y la bifurcación en arteria carótida interna y externa	43
4.- Capas de la pared arterial	44
5.- Imagen de ecografía de la arteria carótida común en modo B izquierda y modo M derecha	45
6.- Formación de placa de ateroma en arteria carótida común derecha de sujeto masculino, participante en el Heinz Nixdorf Recall Study	46
7.- GIMc en niños y adolescentes sanos	48
8.- Valores normales del GIMc por grupo de edad	49
9.- Representación gráfica del árbol carotídeo, con placa de ateroma y medida del GIM de acuerdo con consenso de Mannheim	89
10.- Distribución de los casos por sexo	97
11.- Distribución de los controles por sexo	105
12.- Diagrama de cajas. Velocidad de la onda de pulso	

en DM y no DM	116
13.- Diagrama de cajas. GIMc medio en DM y no DM	117
14.- Diagrama de cajas. GIMc medio en los niños con diabetes, agrupados según el sexo	118
15.- Diagrama de cajas. GIMc en niños con y sin DM	119
16.- Diagrama de cajas. GIMc en niñas con y sin DM	119
17.- Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su control metabólico	121
18.- Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su control metabólico	123
19.- Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su control metabólico	124
20.- Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética	128
21.- Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética	128
22.- Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética	129

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad de base autoinmune en la que se produce la destrucción de los islotes pancreáticos con el consiguiente déficit de insulina, de manera que el organismo no es capaz de mantener la glucemia estable y, en consecuencia, la normalidad metabólica⁽¹⁾.

El tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1 es la administración exógena de insulina simulando en lo posible su producción fisiológica, de forma que cubra las necesidades basales y postingesta. Una terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas son los otros dos pilares del tratamiento necesarios para alcanzar el autocontrol resolutivo.

Los resultados del Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT)⁽²⁻⁴⁾ , así como de otros estudios posteriores, apoyan la necesidad de realizar un tratamiento intensivo de la diabetes infantil desde el inicio de la enfermedad.

Este tratamiento consiste en la administración de múltiples dosis de insulina o sistema de infusión continua, la automonitorización frecuente de las glucemias capilares y el autocontrol tras la adecuada educación diabetológica. Este tipo de tratamiento en niños y adolescentes con DM1 tiene una complejidad diferente de las otras etapas de la vida y por ello se necesitan Unidades de Asistencia Especializada en diabetes pediátrica⁽⁵⁾.

Los objetivos glucémicos óptimos para un buen control metabólico se establecieron en consenso por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) el año 2000. Las cifras de glucemia preprandrial óptimas se encuentran ente 80-140 mg/dL, postprandrial 100-180 mg/dL y nocturna (determinada a las 3.00 a. m.) no inferior a 80 mg/dL. La hemoglobina glicosilada refleja los niveles de glucemia en las 6-12 semanas previas y se ha demostrado la mejor medida de evaluación del control metabólico en el diabético, dada su relación directa con el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares^(1, 6, 7). Cifras superiores a 7,5% suponen un incremento paulatino del riesgo microvascular.

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas.

1.1.- COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DM1

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en la DM 1 y casi imposible de prevenir en sus formas mas leves. La exigencia de un mejor control metabólico, como medida protectora de las complicaciones crónicas de la diabetes, puede aumentar el número de episodios hipoglucémicos^(2, 8, 9).

La cetosis es la situación opuesta, por lo general va ligada a una falta total o relativa de insulina en relación a sus necesidades. Glucemias superiores a 250 mg/dl, acompañada de los síntomas cardinales de la diabetes (polipsia, poliuria, pérdida de peso y/o astenia) obligan a descartar su presencia. La mala aceptación de la enfermedad puede favorecer la aparición de esta situación, dado el descontrol metabólico que

suele ir asociado. Es importante prevenir su aparición, ya que ésta suele ser progresiva y no de presentación brusca como la hipoglucemia grave⁽¹⁰⁾.

1.2.- COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Podría afirmarse que el conocimiento sobre la aparición de las complicaciones crónicas de la Diabetes data de 1940, con anterioridad, las personas con diabetes no vivían el tiempo suficiente para desarrollarlas. Veinte años después del descubrimiento de la insulina emergieron como una nueva amenaza para la calidad de vida de los diabéticos, tanto de tipo 1 como de tipo 2, y hoy día constituyen uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial.

De todas las complicaciones de la diabetes, la más importante es la vascular, porque puede ocasionar invalidez o conducir una muerte prematura. Esta afectación condiciona tanto una obstrucción progresiva de los capilares sanguíneos,

constituyendo la microangiopatía, como de los grandes vasos arteriales en los que da lugar a la macroangiopatía diabética. Por tanto, estas dos entidades están relacionadas, y pueden ocurrir simultáneamente.

Clásicamente se pensaba que cuando la diabetes comienza en la edad infantil o en la adolescencia, lo que predomina fundamentalmente es la microangiopatía, desarrollándose la macroangiopatía a lo largo de los años. Hoy se sabe que, cambios vasculares precoces pueden ser detectados en estos pacientes antes del desarrollo franco de macroangiopatía.

En los diabéticos tiene lugar una mayor predisposición para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, sigue siendo una incógnita su explicación. Diversos estudios no han podido demostrar diferencias significativas en los factores de riesgo clásicos de aterosclerosis entre la población diabética y no diabética⁽¹¹⁾, lo que lleva a afirmar que no existe un proceso diabético específico productor de aterosclerosis, en

ausencia de aquellos factores que condicionan una elevación de los lípidos circulantes característica de la misma.

1.2.a.- COMPLICACIONES MICROVASCULARES

La microangiopatía diabética es un fenómeno universal y, por lo tanto, va a afectar a todo el lecho capilar del organismo. Sin embargo, sus principales manifestaciones se derivan de su localización en tres órganos o sistemas: el riñón, cuya lesión condiciona la aparición de nefropatía diabética; el ojo, en el cual va a dar lugar a la retinopatía diabética; y en el sistema nervioso periférico, cuya afectación condiciona la neuropatía diabética.

Los antecedentes más importantes en el desarrollo de microangiopatía en el niño o adolescente diabético son el mal control glucémico, una larga duración de la diabetes, mayor edad y presencia de historia familiar de complicaciones de la diabetes⁽¹²⁾. De forma que un tratamiento intensivo de la diabetes retrasa la aparición y progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatías diabéticas en pacientes con DM1⁽¹³⁾.

Los cambios subclínicos tempranos de microangiopatía diabética pueden ser detectados por métodos diagnósticos sensibles que deberían realizarse al menos una vez al año.

1.2.b.- COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Clásicamente se ha considerado la macroangiopatía diabética, en contraposición a la microangiopatía, como un hallazgo inespecífico de la diabetes, dado que la lesión inicial, placa de ateroma, es muy similar a la observada en la aterosclerosis de los no diabéticos. Sin embargo, el proceso aterosclerótico es mucho más frecuente, precoz e intenso en el diabético, y no hay diferencia por sexos en contra de lo que sucede en la población general^(14, 15).

Aunque el proceso aterosclerótico se desarrolla precozmente, las manifestaciones clínicas derivadas del mismo no suelen expresarse en los niños y jóvenes diabéticos; no obstante, en estas edades pueden existir determinadas anomalías bioquímicas, fundamentalmente de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, así como alteraciones tales como

hipertensión, que pueden favorecer el desarrollo posterior de aterosclerosis e influir en la evolución de la microangiopatía, acelerando su progresión. Son los conocidos factores de riesgo cardiovascular, que serán recogidos detalladamente mas adelante⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los diabéticos. En los informes de la Organización Mundial de la Salud se afirma que las distintas formas de lesión isquémica del miocardio son de dos a tres veces más frecuentes en los varones y de 5 a 6 en las mujeres diabéticas que en sus padres no diabéticos⁽¹⁵⁾.

En estudios epidemiológicos de larga duración, como el de Framingham, se ha podido comprobar un incremento de la frecuencia de la enfermedad cardiovascular en general, de dos a tres veces superior en hombres diabéticos, y de tres a cinco veces superior en mujeres diabéticas que en la población general⁽¹⁹⁾.

La diabetes mellitus acelera la historia natural de la aterosclerosis y de la enfermedad microvascular, por lo que requiere un manejo precoz y agresivo para reducir los eventos cardiovasculares y mejorar el pronóstico en estos pacientes. Para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones de la diabetes es fundamental el buen control metabólico en todos los pacientes. Además de los propios riesgos de la DM, se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones, entre los que destaca, la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipemia. Es por ello que, lógicamente, para prevenir la aparición de aterosclerosis en las personas con Diabetes, no sólo deberán evitarse los factores de riesgo cardiovascular mencionados, si no, que será clave el mantenimiento a largo plazo de un control metabólico adecuado, mediante unos aportes ajustados de insulina y una dieta equilibrada donde se eliminen las cantidades excesivas de colesterol y ácido grasos saturados.

Mecanismos implicados en las complicaciones cardiovasculares

En la patogénesis de la aterosclerosis se han propuesto varias hipótesis, de las cuales la más aceptada es la “injuria o lesión endotelial”. Diversos factores, entre los que destacan, la hipertensión, el tabaquismo y las alteraciones lipídicas, lesionarían inicialmente el endotelio vascular. Tras ello tendría lugar una cascada de acontecimientos, entre los que se encuentran: aumento de la agregación plaquetaria, liberación de factores miógenos, proliferación de miocitos, paso de lipoproteínas al interior de la célula endotelial que finalizaría con la formación de la placa de ateroma⁽²⁰⁾.

En el caso de los afectos de DM, se añade a esta situación la alteración de la homeostasia de los hidratos de carbono propia de la enfermedad, lo que podría constituir el factor desconocido responsable de la mayor frecuencia de enfermedad vascular en ellos.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es el evento inicial de la aterosclerosis y ha quedado patente su presencia en la DM. Esta disfunción se caracteriza porque predispone al vasoespasmo y a la trombosis. Se asocia con la aparición de micro y macroangiopatía diabéticas, y su diagnóstico es un factor pronóstico de eventos cardiovasculares futuros al predecir el desarrollo de enfermedad aterosclerótica a largo plazo.

Aunque los mecanismos por los que existe disfunción endotelial en la Diabetes Mellitus no son conocidos, es muy probable que se deba a una menor biodisponibilidad de óxido nítrico debido al aumento del estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia prolongada.

La hiperglucemia se asocia con cambios metabólicos como la glicación del colágeno y proteínas, oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de la captación de glucosa por la vía de los polioles o la activación de la protein kinasa C, factores todos ellos asociados con un aumento de la

generación de radicales libres. En respuesta al estrés oxidativo aumentado, las células endoteliales expresan factores quimiotácticos (MCP-1), moléculas de adhesión (VCAM-1) y factores de crecimiento que favorecen la trans migración de monocitos al subendotelio, donde, transformados en macrófagos, captarán las LDL modificadas para dar lugar a las células espumosas, la lesión inicial de la aterosclerosis⁽²¹⁾.

Estado inflamatorio crónico

La microinflamación crónica es un fenómeno clave en la fisiopatología de la aterotrombosis. Los niveles de diversos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, interleuquinas o moléculas de adhesión, se asocian con un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos y con el desarrollo de microalbuminuria.

La obesidad parece desempeñar un papel importante en el proceso inflamatorio crónico, ya que el tejido adiposo segrega numerosas sustancias biológicamente activas, tales como la leptina, ácidos grasos no esterificados, interleuquina-6,

factor de necrosis tumoral alfa, factor tisular, inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), angiotensina II, etc.⁽²²⁾, que favorecen tanto la disfunción endotelial como el estado microinflamatorio.

Estado protrombótico

La diabetes mellitus predispone a anomalías en los sistemas de coagulación y fibrinólisis y de la funcionalidad plaquetaria que favorecen el proceso trombótico. Los niveles circulantes de fibrinógeno, factor VII o el PAI-1 están aumentados en pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina, lo que favorece la trombosis y dificulta la lisis del coágulo una vez está formado.

Remodelado arterial

En el paciente diabético, el encogimiento arterial a nivel coronario (remodelado arterial negativo) se ha implicado como un mecanismo potencial, junto con la hiperplasia íntima exagerada, en la oclusión arterial. Estos cambios en las arteriolas de resistencia pueden contribuir al daño vascular a nivel de los órganos diana de la Diabetes Mellitus.

1.2.c.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES CRÓNICAS

Incidencia de la DM1

La incidencia de DM1 se estima en 11-12 casos por 100.000 habitantes y año⁽²³⁾. Hasta hace pocos años no existían en España datos referentes a la incidencia de la DM1. En la pasada década se celebraron diversas reuniones de consenso con el fin de poner en marcha investigaciones epidemiológicas con metodología estandarizada y validada para disponer de resultados comparables en el ámbito internacional⁽²⁴⁾. Los primeros datos publicados siguiendo la metodología citada han sido los obtenidos sobre incidencia de DM1 en Cataluña⁽²⁵⁾ y en la Comunidad Autónoma de Madrid⁽²⁶⁾. La incidencia observada en Cataluña para el grupo de 0-14 años fue de 11,3/100.000 habitantes año (Intervalo de Confianza IC del 95%, 10,3-12,4%), siendo para el grupo de 15-29 años de 9,9/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 9,8-10,8%). El estudio de la Comunidad Autónoma de Madrid obtuvo una incidencia estimada de 11,3/100.000 habitantes año (IC del 95%, 10,3-12,4%). Recientemente otros estudios

realizados en Málaga^(27, 28), Navarra⁽²⁹⁾, Extremadura⁽³⁰⁾, Galicia⁽³¹⁾ y Canarias⁽³²⁾, incluyendo los grupos de edad 0-14 años han obtenido resultados muy similares a los anteriormente expuestos.

Existen evidencias que indican que la incidencia de DM1 está aumentando⁽³³⁾. Así, los datos más recientes del registro de DM1 de Málaga demuestran un evidente aumento en la incidencia de la enfermedad, de forma que si en las publicaciones iniciales de los autores la tasa inicial durante el período 1982-1988 se fijaba en 11 casos por 100.000 habitantes y año, la investigación de períodos más recientes sitúa esta tasa en valores muy superiores, próximos a 18 casos por 100.000 habitantes y año. Una situación similar se ha observado en Navarra. Por el contrario, el registro catalán de DM1, desarrollado de forma prospectiva desde 1987, sobre una base poblacional de dos millones y medio de personas menores de 30 años, ha demostrado una tasa de incidencia relativamente constante. Tampoco se han podido detectar cambios importantes en la incidencia de la enfermedad en Badajoz durante el período 1992-1996.

Los estudios epidemiológicos prospectivos sobre DM1 que incluyen una base poblacional extensa y un período de tiempo prolongado son especialmente interesantes, por cuanto permiten detectar datos no evidentes en estudios más pequeños. Un ejemplo de esta situación es el estudio colaborativo europeo en el marco del programa Biomed llamado EURODIAB TIGER, que durante 10 años ha analizado la evolución de la incidencia de DM1 en una extensa muestra de la población europea⁽³⁴⁾. En una reciente publicación, la investigación ha demostrado que en conjunto la incidencia de DM1 en Europa está aumentando, si bien de forma desigual, por edades y países⁽³⁵⁾. Así, el cambio más evidente se ha observado en la población menor de 5 años, caracterizada hasta ahora por la menor incidencia de la enfermedad, cuando se compara con los grupos de edad de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, o incluso de 15 a 29 años. Por otra parte, en cuanto a países, el cambio más espectacular se ha observado en el este y centro de Europa, con tasas iniciales bajas, curiosamente en países que en los últimos años han sufrido importantes cambios socioeconómicos.

Prevalencia de la DM1

Existe menos información sobre la prevalencia de la DM1. Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 elaborada por el Ministerio de Sanidad y Consumo evidencian una prevalencia de diabetes declarada en personas de 1 a 15 años del 0,3% (del 0,5% de 1 a 4 años; del 0,2% de 5 a 14 años; del 0,3% en varones, y del 0,2% en mujeres). Aunque no se especifica el tipo de diabetes, el margen de edad restringe los casos prácticamente sólo a la DM1⁽³⁶⁾. Más recientemente, disponemos sólo de estudios locales, en los que se encuentran prevalencias entre el 0.08 y el 0.2%⁽²⁸⁾.

Epidemiología de las complicaciones crónicas de la DM1

Complicaciones microvasculares

Existen escasos estudios epidemiológicos en España sobre complicaciones crónicas. Once años después del DCCT, un estudio realizado en población española con DM1 reflejó una prevalencia de retinopatía del 7,6%, de microalbuminuria del 10% y de polineuropatía del 4,3% a los 10 años del diagnóstico⁽³⁷⁾. Otros estudios a nivel nacional muestran

resultados similares en cuanto a microangiopatía⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Un reciente estudio turco⁽⁴¹⁾ que valoraba 1.032 pacientes con DM1 de edades comprendidas entre los 8,4 y los 16,6 años determinó la presencia de retinopatía en el 1,4% de los pacientes, microalbuminuria persistente en el 5,4% y neuropatía en el 2,6%. La lectura que se extrae de este estudio es que el mal control metabólico fue común y, por consiguiente, la aparición de complicaciones crónicas.

La DM presenta un riesgo relativo de pérdida de visión 20 veces superior al de la población no diabética. Después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes con DM1 y el 60% de los pacientes con DM2 presentan retinopatía diabética⁽⁴²⁾. El 20-30% de las cegueras registradas es consecuencia de la retinopatía diabética⁽⁴³⁾.

El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos que padecen DM. La prevalencia de microalbuminuria es del 13% para la DM1 y del 23% para la DM2; la de macroproteinuria es del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4%⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es 7 veces superior al de la población general. Así, la polineuropatía diabética afectaría a más del 40% de la población de pacientes con DM con más de 10 años de evolución de su enfermedad⁽³⁹⁾. Un estudio colaborativo de Figuerola et al nos ofrece una aproximación global a la prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes en España⁽⁴⁷⁾. Sobre una muestra de 1.430 pacientes diabéticos, se observó, en los pacientes afectados de DM1, una prevalencia de retinopatía del 32% (no proliferativa, 21%; proliferativa, 9%; amaurosis, 2%), del 14% de neuropatía, del 14% de nefropatía y del 2% de pie diabético.

La elevada prevalencia de las complicaciones crónicas de la DM condicionan que esta enfermedad tenga un fuerte impacto sobre los costes sanitarios generales^(48, 49) y sobre los de hospitalización⁽⁴⁸⁾.

Complicaciones macrovasculares

En 1993 se dieron a conocer los beneficios del control glucémico intensivo en la incidencia de la microangiopatía en pacientes con DM1 por el estudio Diabetes Control and

Complications Trial⁽²⁾, después del cual se generalizó la insulinoterapia intensiva. Aunque en una primera fase no se constataron diferencias en la incidencia de complicaciones macrovasculares, al prolongar el seguimiento clínico (Estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications⁽⁵⁰⁾ se comprobó que los pacientes tratados de manera intensiva presentaban una reducción del riesgo relativo del 42% para cualquier episodio cardiovascular.

Más recientemente, se ha publicado un estudio de las complicaciones crónicas de la DM1 en adultos en España⁽⁵¹⁾. De los 291 pacientes estudiados con una edad de $38,0 \pm 11,8$ años, 35,7% presentaban complicaciones microangiopáticas, 7,6% macroangiopáticas, y 5,5% padecían ambos tipos de complicaciones. Los pacientes con alguna complicación microvascular tenían una mayor prevalencia de tabaquismo, de dislipidemia, de hipertensión arterial y de síndrome metabólico. Además, tenían mayor edad, más tiempo de evolución de la diabetes, un peor control metabólico, así como una trigliceridemia y una presión arterial sistólica más elevadas. A su vez, la duración de la diabetes, la HbA1c y la presencia de

síndrome metabólico mantuvieron una asociación significativa e independiente con la existencia de complicaciones microvasculares. Por lo que concierne a las complicaciones macroangiopáticas, los pacientes afectados tenían un mayor tiempo de evolución de la diabetes, una mayor prevalencia de síndrome metabólico y seguían tratamiento hipolipemiente en mayor proporción.

1.2.d.- PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM1

A pesar de los avances en el tratamiento de la DM1, las complicaciones micro y macrovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad.

Por lo tanto, deben controlarse de forma estricta todos los factores de riesgo cardiovascular en el niño diabético. En cada visita se debe recoger una medición del peso, talla y tensión arterial, se debe investigar acerca del tabaquismo en los adolescentes y completar la anamnesis en busca de datos de eventos cardiovasculares en la familia. Anualmente, se debe

realizar un análisis de sangre completo, que incluya perfil lipídico completo, además de tiroideo y screening de celiaquía, como luego veremos. Cifras tensionales elevadas por edad y sexo deben ser objeto de tratamiento precoz, así como las alteraciones lipídicas, especialmente si existe componente familiar.

1.2.e.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular, como infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica, aparecen en el adulto de edad media, el proceso de la aterosclerosis empieza durante la infancia.

Los estados iniciales y la progresión de la aterosclerosis en la juventud están influenciados por la presencia de los factores de riesgo, que incluyen: hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y DM1 ó 2⁽⁵²⁾.

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 presentan incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con la existencia de placas ateroscleróticas en diversos órganos.

Actualmente, está bien establecido que la presencia de los factores de riesgo cardiovascular mencionados se asocia con la aparición de cambios ateroscleróticos precoces, lo que apoya el establecimiento de medidas preventivas para cambiar el estilo de vida y prevenir el desarrollo de estas lesiones iniciales y su subsecuente progresión a lesiones más avanzadas y graves, para prevenir o retrasar la enfermedad cardiovascular. Así se ha demostrado en diversos estudios llevados a cabo en la última década, como el de Bogalusa⁽⁵³⁾, Finns⁽⁵⁴⁾ y otros⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

Hipertensión Arterial

Los criterios diagnósticos de hipertensión arterial (HTA) en la población pediátrica tienen en cuenta el hecho de que en los niños la presión arterial (TA) se incrementa con la edad y el tamaño corporal, lo que hace que resulte imposible establecer

un único valor de corte que defina la HTA, de la misma forma que en adultos. De acuerdo con los criterios Task Force for Blood Pressure in Children^(59, 60), en niños la TA normal se define como una TAS y una TAD inferiores al percentil 90, por grupo de edad, sexo y talla.

La HTA se define como una TAS y/o una TAD que de forma reiterada se mantiene en el percentil 95 o por encima de éste, debiéndose realizar al menos 3 mediciones, mediante el método auscultatorio. Se considera que los niños que presentan valores promedio de TAS o de TAD iguales o superiores al percentil 90, pero inferiores al percentil 95, tienen una TA normal-alta. Así mismo, se considera que los adolescentes con un valor de TA $\geq 120/80$ mmHg, incluso aunque ésta esté por debajo del percentil 90, también presentan una TA normal alta. En las figuras 1 y 2 se muestran los percentiles de TA para chicos y chicas de edades comprendidas entre 1 y 18 años, de acuerdo con los datos de la mencionada Task Force.

Figura 1: Presión arterial en niños

Tabla 2 Presión arterial en niños (por edad y percentil de talla)

Edad (años)	Percentil de PA	Sistólica (mmHg)								Diastólica (mmHg)							
		Percentil de talla								Percentil de talla							
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95		
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54		
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58		
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66		
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59		
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63		
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71		
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63		
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67		
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71		
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79		
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70		
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74		
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72		
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84		
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74		
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76		
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80		
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77		
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81		
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89		
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78		
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90		
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78		
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82		
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90		
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79		
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83		
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91		
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79		
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83		
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91		
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80		
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84		
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92		
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81		
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85		
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93		
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82		
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87		
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94		
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84		
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89		
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97		

Modificado a partir del estudio llevado a cabo por el Grupo de Trabajo de Hipertensión en Niños y Adolescentes²⁴.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics.2004;114:555–76^(59, 60)

Figura 2: Presión arterial en niñas

Tabla 3 Presión arterial en niñas (por edad y percentil de talla)

Edad (años)	Percentil de PA	Sistólica (mmHg)							Diastólica (mmHg)						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Modificado a partir del estudio llevado a cabo por el Grupo de Trabajo de Hipertensión en Niños y Adolescentes²⁴.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics.2004;114:555–76^(59, 60)

Dicho informe proporciona los criterios para clasificar la gravedad de la HTA en niños y adolescentes, que puede resultar de utilidad en el ámbito clínico, a la hora de realizar las pertinentes evaluaciones e instaurar el tratamiento adecuado. La HTA de grado 1 se define como un valor de TA comprendido entre los percentiles 95–99 más 5 mmHg. La HTA de grado 2 se define como cualquier valor de TA por encima del percentil 99 más 5 mmHg. Los niños o adolescentes con HTA de grado 2 deben evaluarse y tratarse de forma más rápida y/o intensa que aquellos que presenten un menor incremento de la TA.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia viene definida por cifras de colesterol iguales o superiores a 200 mg/dL, por encima del p95 para la edad y género (Criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Cholesterol Levels in Children). La principal fracción de colesterol asociada al proceso aterosclerótico la constituyen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) cuyas cifras por encima de 130 mg/dL se consideran anormales. La hipercolesterolemia está asociada a un riesgo cardiovascular aumentado⁽⁶¹⁾ siendo los niveles de LDL el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia.

La fracción de colesterol constituida por las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se ha descrito como factor de protección de enfermedad cardiovascular.

Tabaquismo

El tabaquismo es la primera causa prevenible de enfermedad e incapacidad en las sociedades industrializadas y es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular

(FRCV). De igual forma, el tabaquismo pasivo también aumenta el riesgo cardiovascular.

Obesidad

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal y está asociado a una mayor enfermedad cardiovascular aterotrombótica. En el momento actual se considera que es una epidemia mundial, tanto en adultos, como en niños.

Teniendo en cuenta las distintas clasificaciones, y sin que ningún método de medida sea superior al resto, el tipo de obesidad asociado a la enfermedad cardiovascular es la obesidad abdominal visceral⁽⁶²⁾. La grasa se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia.

Así mismo, el excesivo aumento de peso en pacientes con terapia intensiva de la DM1 se ve asociado con obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y aumento del GIMc

en comparación con los pacientes que mantuvieron su peso estable o presentaron una mínima ganancia ponderal^(3, 63). Estos cambios ateroscleróticos precoces, mediante el estudio del GIMc y la rigidez arterial, ya se había demostrado en pacientes obesos⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Historia Familiar

El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta con antecedentes en familiares de primer grado, segundo grado o tercer grado; aumenta con el número de miembros de la familia con cardiopatía isquémica; y aumenta cuanto más temprana sea la edad de los miembros de la familia en que se desarrolla cardiopatía isquémica⁽⁶⁸⁾.

Hiperhomocisteinemia

Los pacientes con hiperhomocisteinemia grave ($>100\mu\text{mol/l}$), por defectos hereditarios en el metabolismo, presentan enfermedad aterotrombótica prematura. En la población general se ha observado que la hiperhomocisteinemia moderada se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁶⁹⁾.

Síndrome Metabólico

Numerosas evidencias han puesto de relieve la importancia clínica y epidemiológica del síndrome metabólico como precursor de la enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico se asocia en general a la diabetes tipo 2, pero son escasos los datos en la diabetes tipo 1.

Según los criterios modificados del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁽⁷⁰⁾, se define el síndrome metabólico cuando el paciente presenta tres o más de los siguientes factores:

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento con fármacos hipoglucemiantes
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo
- Trigliceridemia plasmática en ayunas ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia
- HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres o tratamiento

farmacológico para incrementar la concentración de HDL

- Perímetro de cintura abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres

Aunque la DM1 obedece a la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas y suele presentarse a edades tempranas, los pacientes que la padecen no están exentos de contraer resistencia a la insulina en algún momento evolutivo de la enfermedad⁽⁷¹⁾, lo que se conoce como “diabetes doble”. Este fenómeno suele aparecer en pacientes con antecedentes familiares de DM2 y se asocia a un mayor índice de masa corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico^(72, 73). Además de la resistencia a la insulina, otros factores que podrían explicar que la enfermedad cardiovascular sea la principal causa de muerte en estos pacientes son las complicaciones crónicas de la DM1 como la nefropatía¹¹ y la menor edad de inicio de la enfermedad y, en consecuencia, un periodo de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular potencialmente más largo, junto con un deficiente control de éstos⁽⁷⁴⁾. Consecuentemente, en los

últimos años las características fenotípicas y el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 son cada vez más similares a las de la DM2.

Desde la descripción del síndrome metabólico por Reaven en 1988⁽⁷⁵⁾, múltiples estudios han dejado patente su relación con la morbimortalidad cardiovascular^(76, 77), sin embargo, son escasos los datos en la DM1. Un estudio español⁽⁷⁸⁾, relativamente reciente, aborda este aspecto, se estudiaron 109 pacientes, cuya edad estaba comprendida entre los 26,5 y los 52,9 años, con una duración media de la DM1 de $16,7 \pm 12,9$ años y una concentración media de glicohemoglobina de $7,29\% \pm 1,4\%$. Se obtuvo una prevalencia general del síndrome metabólico del 31,9% (IC del 95%, 22,3%-41,5%). Los pacientes afectados de DM1 y síndrome metabólico tenían mayor edad, más tiempo de evolución de la diabetes, mayor índice de masa corporal y más prevalencia de sobrepeso que aquellos sin síndrome metabólico. No hubo diferencias en el porcentaje de complicaciones macroangiopáticas; sin embargo, los pacientes con DM1 y síndrome metabólico mostraron una prevalencia

significativamente mayor de complicaciones microangiopáticas (retinopatía, neuropatía y nefropatía) que aquellos sin síndrome metabólico.

En Europa, estudios como el FinnDiane⁽⁷⁹⁾ muestran una prevalencia de síndrome metabólico del 39% según los criterios del NCEP-ATP III. Se han referido datos similares en el área mediterránea, donde empleando los mismos criterios la prevalencia es del 40,8%⁽⁸⁰⁾. A pesar de no haberse constatado en este trabajo, estudios con un gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo han puesto de manifiesto también la relación entre la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la macroangiopatía^(81, 82).

1.3.- MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

Las evidencias indican que la aterosclerosis comienza en la infancia, con la acumulación de lípidos en la capa íntima de las arterias que, finalmente, formarán las denominadas

estrías grasas⁽⁸³⁾, aunque estos cambios no suelen ser clínicamente manifiestos hasta la edad adulta. Este proceso aterosclerótico cambia la estructura y función del árbol arterial.

A pesar de los esfuerzos destinados a su prevención, la arteriosclerosis sigue siendo la causa principal de la morbimortalidad del adulto en el mundo occidental y alcanza proporciones epidémicas en sociedades tecnológicamente desarrolladas.

1.3.a.- HISTOGÉNESIS

Estudios centrados en los factores relacionados en el desarrollo de la aterosclerosis establecieron la hipótesis “respuesta a la agresión”, en la que el daño al endotelio se considera responsable de los cambios ateroscleróticos de la pared arterial. Esta visión se ha ido completando a lo largo de las tres últimas décadas y, recientemente, se ha descrito el papel de la infiltración endotelial por LDL, el depósito de éstas en la capa íntima y su descomposición mediante procesos enzimáticos y oxidativos⁽²¹⁾.

El complejo íntima-media de la pared arterial juega un papel esencial en la patogénesis de la aterosclerosis y muestra diferentes estadios en el desarrollo de la enfermedad, comenzando en la capa íntima arterial afectando progresivamente al resto de capas arteriales. La primera etapa viene determinada por la acumulación de colesterol circulante en forma de LDL en la íntima. La oxidación del colesterol LDL da lugar a metabolitos proinflamatorios iniciándose una reacción inflamatoria local en la íntima arterial que da lugar a un progresivo engrosamiento de la misma⁽²²⁾. La inflamación del endotelio vascular conlleva la expresión de moléculas de adhesión favoreciendo el reclutamiento monocitos, linfocitos, neutrófilos y mastocitos. Las células musculares lisas de la íntima activadas comienzan a secretar a la matriz extracelular proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas. A su vez los monocitos se diferencian en macrófagos que tras la captación masiva de colesterol se transforman en células espumosas. En fases posteriores de la aterosclerosis, se puede encontrar formación de placas ateroscleróticas, causadas por la inflamación, oxidación, disfunción endotelial o proliferación de la capa muscular⁽²¹⁾. El proceso inflamatorio aterosclerótico

junto con la acumulación progresiva de lípidos produce una necrosis celular que va desestructurando la arquitectura de la íntima dando lugar a la placa de ateroma. La placa de ateroma está formada por un núcleo lipoideo separado del torrente circulatorio por una cápsula fibrosa. Todo el proceso de formación de la placa de aterosclerosis está influenciado por los factores de riesgo cardiovascular.

1.3.b.- VALORACIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIANTE ECOGRAFÍA

El deterioro de la función endotelial y la elasticidad arterial son eventos precoces en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En adultos, la valoración no invasiva de estos índices de aterosclerosis subclínica se ha establecido como una herramienta válida y fiable para estudiar el riesgo cardiovascular, con el objetivo de definir a los sujetos de alto riesgo que se beneficiarían de una estrategia terapéutica. En la población pediátrica los datos son limitados y el uso de estas técnicas se ha reducido a fines investigadores.

A continuación, los índices que muestran cambios ateroscleróticos precoces que pueden estudiarse de forma no invasiva mediante ecografía.

1.3.b.1.- ESTRUCTURA ARTERIAL: GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO (GIMc)

El largo periodo de inducción de la aterosclerosis hace que este método sea adecuado para el estudio de la enfermedad subclínica con fines preventivos. La ecografía carotídea puede utilizarse para detectar la enfermedad subclínica, ya que proporciona medidas del grosor íntima-media y determina la presencia de placas de aterosclerosis. En fases precoces de la aterosclerosis, se observa una respuesta hipertrófica de las células de la capa media, que se puede cuantificar mediante la medición del GIMc⁽⁸⁴⁾.

Pignoli et al.⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ demostró por primera vez en 1986 una alta asociación entre los hallazgos histológicos de la arteria carótida común con respecto a los encontrados mediante estudio ecográfico. Describió el método para la medición del

grosor íntima-media arterial. A raíz de su estudio se estableció la ecografía modo B como una técnica útil y precisa para la evaluación de la interfase íntima-media de las arterias carótidas comunes. En dicho estudio, se compararon las medidas del grosor íntima-media carotídeo obtenidas mediante examen anatomopatológico al microscopio con las obtenidas mediante la ecografía, y no se encontraron diferencias significativas.

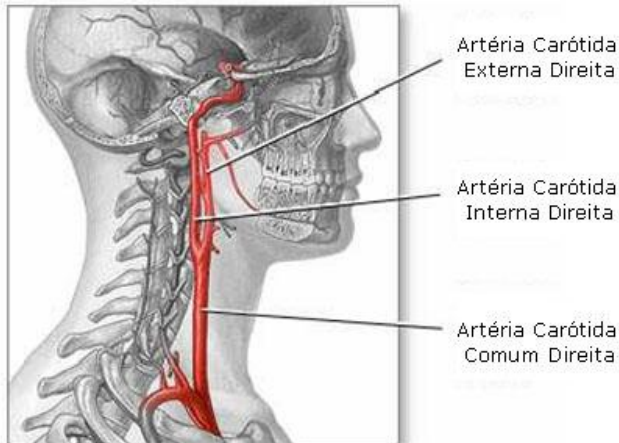
Posteriormente, mediante el método ecográfico descrito anteriormente, otros autores han trabajado en el estudio de tres de las principales propiedades de la pared arterial, que son: el grosor íntima-media carotídeo; la rigidez arterial, mediante los cambios de diámetro pulsátiles en la arteria carótida común derecha; y la función endotelial, expresada como la dilatación arterial mediada por el flujo; con la intención de actualizar y revisar los aspectos metodológicos y las aplicaciones clínicas de estos índices. Todos concluyen que es posible valorar la función arterial de forma no invasiva y de una manera reproducible mediante el uso de la ecografía convencional en adultos sanos de mediana edad⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾.

Sin embargo, el estudio de estos aspectos en la población pediátrica es relativamente reciente. Algunos autores, inicialmente, apostaron por el estudio de la arteria aorta abdominal en comparación con la arteria carótida⁽⁹²⁾. Sin embargo, fueron más los investigadores que se centraron en revisar la literatura e invertir sus esfuerzos en definir y estandarizar la técnica de estudio de los cambios ateroscleróticos subclínicos en niños y adolescentes⁽⁹³⁾.

Anatomía e Histología

La arteria carótida común derecha tiene su origen en el tronco braquiocefálico, mientras que la izquierda nace directamente de la arteria aorta. Se localiza medialmente en su trayecto cervical, detrás de la vena yugular interna. La bifurcación carotídea en arteria carótida interna y externa se localiza a nivel de la cuarta vértebra cervical. La arteria carótida tiene una localización superficial, por lo que la exploración mediante ecografía habitualmente no supone ningún problema (Figura 3).

Figura 3: Arteria carótida común derecha y la bifurcación en arteria carótida interna y externa



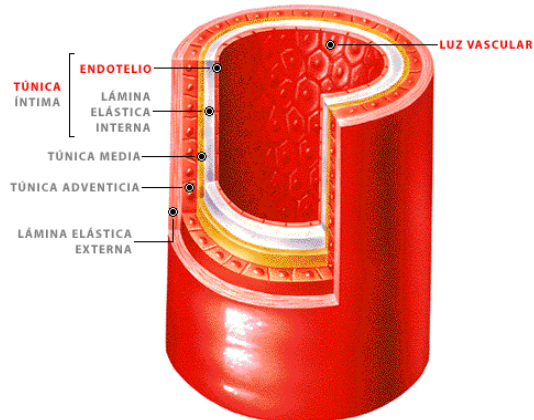
<http://www.clinicadam.com/imagenes-de-salud/files/2013/02/13939.jpg>

La estructura histológica de la pared vascular de la arteria carótida común está compuesta por tres capas (Figura 4):

- Íntima (túnica íntima): compuesta por una capa interna monocelular de células endoteliales (endotelio) y la lámina elástica interna
- Media (túnica media): fundamentalmente compuesta por células musculares longitudinales, rodeadas de tejido conectivo

- Adventicia (túnica adventicia): capa externa de la pared arterial

Figura 4: Capas de la pared arterial

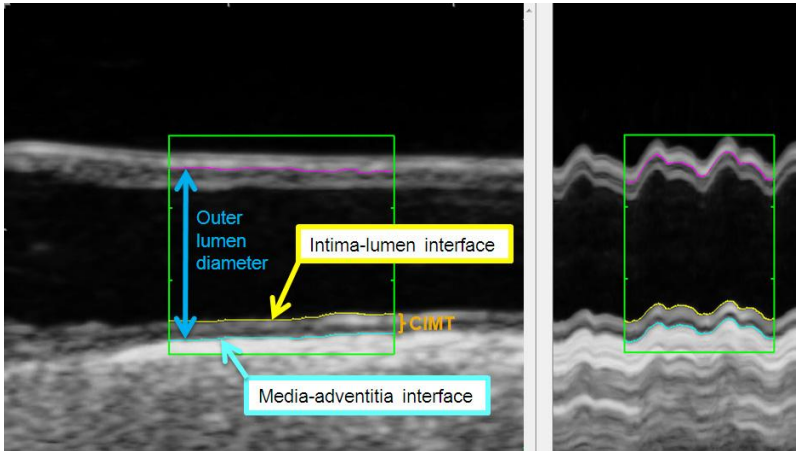


<http://fransaval.blogcindario.com/2010/08/00092-el-sistema-circulatorio-sanguineo.html>

Métodos para la medición del GIMc

La ecografía en modo B de la arteria carótida común es una técnica segura, barata, indolora, rápida y libre de irradiación que permite la valoración detallada de las diferentes regiones de la arteria. Permite la visualización no invasiva y evaluación de los cambios arteriales mediante la medición del GIMc y búsqueda de la presencia de placas de ateroma. El GIMc se define como la distancia visible entre la luz arterial y la capa íntima con la capa media y la adventicia (Figura 5).

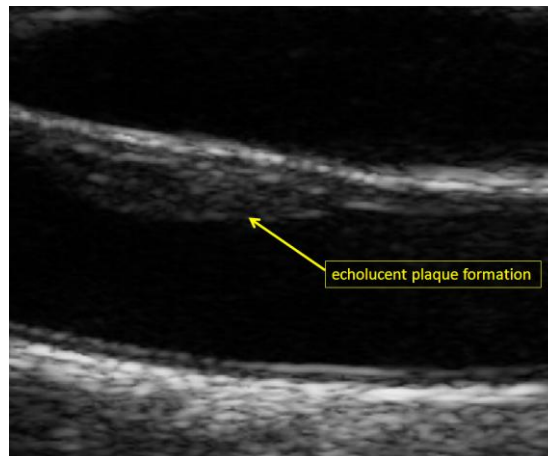
Figura 5: Imagen de ecografía de la arteria carótida común en modo B izquierda y modo M derecha⁽⁸⁸⁾



Originalmente, las mediciones del GIMc se hacían mediante el método manual que era integrado en sistema de ultrasonidos o mediante un programa informático adicional. Sin embargo, a lo largo de los últimos años se ha demostrado que este método conlleva más problemas relacionados con la interpretación subjetiva de la exploración comparado con el método automático o semiautomático. Por tanto, medidas secuenciales del GIMc hacen más exacta la diferenciación entre sujetos afectados de enfermedad vascular de sujetos sanos. Así, las mediciones del GIMc se llevan a cabo a 1 cm del bulbo

carotídeo. Con el registro electrocardiográfico es posible estandarizar las mediciones del GIMc durante el ciclo cardiaco, ya que estos valores pueden variar entre el 5-10% durante el mismo⁽⁹⁴⁾ (Figura 6).

Figura 6: Formación de placa de ateroma en arteria carótida común derecha de sujeto masculino, participante en el Heinz Nixdorf Recall Study⁽⁸⁸⁾



A pesar de la evidente utilidad de este marcador en la valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes de alto riesgo, su aplicación se encuentra limitada al ser una exploración dependiente del observador, por lo que se requiere que el personal esté entrenado, el equipo sea adecuado y las condiciones ambientales ayuden a la exploración. Así mismo, a

lo largo de los años se han presentado varios protocolos para la adquisición y el análisis de los datos obtenidos, siendo de interés las últimas revisiones del tema^(91, 93).

Valores de normalidad

Actualmente, existen dos posibilidades principales para la interpretación de los valores del GIMc: la utilización de un punto de corte fijo o una distribución de percentiles. Como otros marcadores de aterosclerosis subclínica, el GIMc incrementa con la edad, por lo tanto parece razonable elaborar tablas con los valores del GIMc en función del género y la edad^(95, 96), aunque existen publicados resultados contradictorios⁽⁹³⁾. Con la intención de simplificar estos valores, Jäger et al.⁽⁹⁷⁾ desarrolló una ecuación para calcular el umbral individual del GIMc en mm, a partir de la media de las mediciones del GIMc, como una función de la edad:

$$\frac{\text{Décadas de vida}}{10} + 0,20 \text{ mm}_{(97)}$$

Sin embargo, todas estas consideraciones no abarcan la población pediátrica, ya que los hallazgos en los niños han sido contradictorios y sólo recientemente se han determinado los valores normales en esta población. No se han podido establecer con exactitud límites de referencia que sean aplicables a la población pediátrica en general, de forma que en cada estudio realizado se toman como datos comparativos los obtenidos de una muestra poblacional sana, así, cada autor o grupo de autores utiliza unos valores de referencia obtenidos de sus sujetos controles. No obstante, en las figuras 7 y 8 se pueden consultar los datos publicados de valores de GIMc en función de la edad en niños y adolescentes sanos⁽⁹³⁾.

Figura 7: GIMc en niños y adolescentes sanos⁽⁹³⁾

Mean Age, y	No. of Subjects	Sex	Side	Segment	Wall	Mean cIMT, mm	Reference
11±2	30	M, F	R, L	CC	FW	0.42±0.04	Järvisalo et al ⁵⁰
11.1±3.0	27	M, F	R	CC	FW	0.5±0.03	Aggoun et al ³⁹
11±1	28	M, F	R, L	CC	FW	0.42±0.04	Järvisalo et al ⁴⁰
14.2±2.3	20	M	R	CC	FW	0.48±0.06	Tonstad et al ⁴²
13.9±2.4	10	F	R	CC	FW	0.42±0.05	Tonstad et al ⁴²
14.7±2.1	20	M, F	R, L	CC	NW, FW	0.39±0.05	Meyer et al ⁴⁶
15.7±2.7	35	M, F	R, L	CC	FW	0.32±0.08	Woo et al ⁴⁷
13.5±4.0	33	M, F	R	CC	FW	0.38±0.06	Mitsnefes et al ⁶¹
16.3±4.7	20	M, F	R	CC	FW	0.48±0.08	Noto et al ⁵²
11±2	60	M, F	R, L	CC	FW	0.44±0.05	Ishizu et al ⁶⁷

M indicates male; F, female; R, right; L, left; CC, common carotid artery; FW, far wall; and NW, near wall.

Figura 8: Valores normales del GIMc por grupo de edad⁽⁹³⁾

Age Range, y	No. of Subjects	Sex	Side	Segment	Wall	Mean cIMT, mm
					Unstated*	
<i>Sass et al</i> ⁶⁶						
10–12	23	M	R, L	CC		0.49±0.04
10–12	23	F	R, L	CC		0.48±0.03
13–14	13	M	R, L	CC		0.50±0.03
13–14	24	F	R, L	CC		0.49±0.03
15–16	20	M	R, L	CC		0.49±0.03
15–16	23	F	R, L	CC		0.49±0.03
17–18	17	M	R, L	CC		0.50±0.04
17–18	17	F	R, L	CC		0.48±0.03
					Far wall	
<i>Jourdan et al</i> ⁶⁸						
10.0–13.9	41	M	R, L	CC		0.38±0.04
10.0–13.9	61	F	R, L	CC		0.38±0.03
14.0–16.9	51	M	R, L	CC		0.40±0.04
14.0–16.9	34	F	R, L	CC		0.39±0.05
17.0–20.0	28	M	R, L	CC		0.39±0.03
17.0–20.0	32	F	R, L	CC		0.40±0.03

*Not specified.

Justificación del estudio del GIMc

El aumento de la interfase íntima-media arterial en cualquier localización está considerado como un marcador precoz de aterosclerosis generalizada. Esta situación ha sido relacionada con perfil de riesgo cardiovascular desfavorable,

presencia de aterosclerosis en otras localizaciones del árbol arterial y aumento del riesgo de infarto de miocardio.

Este parámetro se correlaciona de manera positiva con el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en los adultos⁽⁸⁸⁾, pero, como he referido anteriormente, los hallazgos en los niños son contradictorios. En niños se ha demostrado un aumento significativo del grosor íntima-media arterial en obesos y pacientes con hipercolesterolemia familiar, sin embargo los estudios en niños diabéticos no son del todo concluyentes^(64, 66, 98).

La medición del GIMc es una herramienta útil para el cálculo del riesgo cardiovascular y puede convertirse en un método más de monitorización de los efectos derivados del tratamiento.

Datos en niños y adolescentes. Relación con FRCV.

Es un hecho demostrado que, pacientes con hipercolesterolemia familiar, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico presentan cifras de GIMc superiores a niños

sanos⁽⁹³⁾. Estudios longitudinales han demostrado que valores elevados de GIMc en adultos jóvenes se asocian con la presencia de factores de riesgo cardiovascular durante la infancia, incluyendo historia familiar positiva para eventos coronarios^(54, 99, 100). La evaluación del GIMc se ha utilizado también para la evaluación del riesgo cardiovascular en niños con otras enfermedades crónicas como insuficiencia renal crónica⁽¹⁰¹⁾, lupus eritematoso sistémico⁽¹⁰²⁾, infección por VIH⁽¹⁰³⁾ y enfermedad de Kawasaki⁽¹⁰⁴⁾.

Aunque las cifras de GIMc varían en función de la edad, el género y la raza en adultos, los estudios que han investigado estas relaciones en niños y adolescentes no arrojan resultados concretos.

1.3.b.2.- RIGIDEZ ARTERIAL

Las propiedades arteriales que mejor se han estudiado como indicadores de cambio estructural son: complianza, distensibilidad y rigidez arterial. Aunque las dos primeras podrían utilizarse como medidas de la rigidez arterial, de forma

individual representan diferentes facetas de la función y estructura vascular. Distensibilidad es la medida de las propiedades elásticas de la arteria, la complianza mide la capacidad local del vaso para responder a cambios de volumen sanguíneo, la rigidez arterial es lo inverso de la distensibilidad⁽¹⁰⁵⁾.

Histología

La rigidez arterial es una propiedad dinámica que depende de la estructura vascular, función y presión arterial. La presión arterial es el principal determinante de la rigidez arterial. Así, una presión arterial elevada aumenta la rigidez de la arteria. Existiendo esta interacción dinámica, la necesidad de la estandarización de los procedimientos de medición es evidente.

La estructura de la pared arterial cambia a lo largo del árbol vascular. Colágeno, elastina y células musculares son los principales componentes de la pared arterial. Las arterias centrales o principales tienen una mayor elasticidad relativa como resultado del mayor índice elastina/colágeno y la menor influencia del tono de las células musculares. La elasticidad

desciende a lo largo de las arterias periféricas en función del descenso del índice elastina/colágeno. Por lo tanto, el efecto que tienen el grosor y el tono de la capa muscular arterial en la elasticidad arterial es progresivamente más importante.

Métodos de valoración de la rigidez arterial

Tres tipos de métodos no invasivos son los utilizados en la valoración de esta característica arterial:

- Análisis de las ondas de presión arterial
- Cálculo del cambio de diámetro de las arterias con respecto a la presión de distensión
- Medición de la velocidad de la onda de pulso, que parece se está convirtiendo en el “gold-standard” en estudios en adultos

Situación actual en niños y adolescentes

El Índice de Aumento (IA), parámetro derivado del análisis de de la onda de pulso de presión arterial sistólica, está elevado en niños con DM1 y DM2, en comparación con controles sanos^(106, 107).

La distensibilidad arterial está afectada en los pacientes con historia familiar positiva de infarto de miocardio, dislipemia, obesidad, hipertensión arterial, obesidad relacionada con hiperinsulinemia y DM1⁽¹⁰⁸⁾.

Varios grupos han estudiado la velocidad de onda de pulso en niños, en un intento de establecer valores de normalidad y establecer relaciones con la edad, género e índice de masa corporal⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

1.3.b.3.- FUNCIÓN ENDOTELIAL

La función del endotelio implica un balance óptimo entre las sustancias encargadas de la vasodilatación y vasoconstricción, producidas o activadas por las células endoteliales.

Una variedad de métodos se han desarrollado para evaluar la función endotelial. La dilatación mediada por el flujo (Flow Mediated Dilation, FMD) valorada mediante ecografía, mide la dilatación mediada por óxido nítrico producida por el

aumento de flujo después de un periodo de isquemia⁽⁹³⁾. La dilatación no dependiente del endotelio (Non Endothelium Dependent Dilation NED) mide los cambios arteriales inducidos por la administración de nitroglicerina sublingual y refleja, predominantemente, la respuesta de las células de la capa muscular.

Situación actual en niños y adolescentes

Las mediciones de FMD y NED en niños se han estudiado menos que en adultos, aunque la literatura está creciendo en este campo y muchos investigadores buscan adaptar estas técnicas a la población pediátrica.

Alteraciones en la función endotelial se han comunicado en niños afectados de diversas entidades como: infección por VIH, homocistinuria homocigoto, enfermedad de Kawasaki e insuficiencia renal crónica⁽⁹³⁾. Así mismo, descensos del FMD y NED se han observado en niños con DM1, pero parece no tener relación con el control metabólico, valorado mediante la HbA1c⁽¹¹²⁾.

Se trata de una entidad de estudio interesante, pero incipiente en la población pediátrica, en la que todavía arroja resultados contradictorios.

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la medición del grosor íntima-media y de la rigidez arterial en las arterias carótidas, representan un buen indicador de afectación aterosclerótica en sus estadios iniciales.

La hipótesis a verificar en este trabajo sería:

“El mal control metabólico del paciente pediátrico con Diabetes Mellitus tipo 1 o, simplemente la existencia de Diabetes, condiciona el aumento del grosor íntima-media carotídeo y el empeoramiento de los parámetros de rigidez arterial”.

3.- OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el índice grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y distintos índices de elasticidad arterial, en una población de niños con diabetes, en comparación con una población de niños sin diabetes de similares edades y sexos.

Objetivos secundarios:

- Estudiar si los hallazgos ecográficos de la población con diabetes guarda relación con:

- El control metabólico.
- Otros factores de riesgo cardiovascular:
 - Tensión arterial
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - Perfil nutricional
 - Índice de Masa Corporal
 - Historia familiar de DM

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular

- Establecer, si ello es posible, qué perfil de pacientes son susceptibles de desarrollar signos precoces de aterosclerosis.

- Conocer la distribución del problema en función del sexo y la edad de la población estudiada.

- Estudiar la posible correlación de aterosclerosis en los pacientes estudiados con la presencia de antecedentes familiares de la misma.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha planteado como un estudio observacional de casos-controles durante el periodo de tiempo 2011-2013.

4.1.- MATERIAL

4.1.a.- POBLACIÓN ESTUDIADA

4.1.a.1.- CASOS

La población a investigar la componen niños y adolescentes diagnosticados de DM1, controlados en Consultas Externas de Endocrinología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Criterios de inclusión

- Niños de edades de 8 a 17 años, ambos inclusive
- Tiempo de evolución de la diabetes superior a un año

- Control de seguimiento sistematizado con al menos 3 ó 4 determinaciones de hemoglobina glicosilada por año de evolución

- Aceptación, con firma del consentimiento informado, de la participación en el estudio

Criterios de exclusión

- Niños menores de 8 años por la dificultad de la exploración ecográfica en estas edades, debido a su menor colaboración. Además, no hay datos fiables en la literatura capaces de validar los resultados

- Adolescentes mayores de 18 años, ya que, en su mayoría, son seguidos en la Consulta Externa de Endocrinología de adultos

- Pacientes con otros tipos de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono (Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes tipo Mody, resistencia periférica a la insulina...)

- Pacientes que no dieron su consentimiento para la inclusión en el estudio o que no tenían valoraciones sistemáticas de HbA1c en el año

Distribución de los grupos

Según el grado de control metabólico:

El grado de control metabólico conseguido a lo largo de los años en los niños con diabetes a estudio no es criterio de inclusión o exclusión pero es imprescindible su clasificación de acuerdo a 3 grupos para poder establecer los resultados según diferentes niveles alcanzados:

- Buen control metabólico: son los casos que presentan una media de HbA1c inferior a 7,5% en su evolución diabética. Se valora también el número de glucemias fiables realizadas al día, mediante la revisión de la libreta de controles, que habrían de ser un mínimo de 5. Además, se tiene en cuenta la asistencia regular a las citas concertadas en el hospital y la actitud que muestra el paciente frente a su condición de diabético, ésta ha de ser activa, preocupada y responsable en el manejo de su enfermedad. Esta característica se valora mediante la entrevista personal a lo largo de las revisiones en consulta.

- Regular control metabólico: son los casos con HbA1c medias superiores a 7,5% pero inferiores a 8,5% y que son oscilantes en el cumplimiento de sus funciones.

- Mal control metabólico: aquel que presente HbA1c superiores a 8,5%, que haya pasado episodios de cetoacidosis diabética a lo largo de su enfermedad, que realice pocos controles de glucemia o con resultados poco fiables, que no muestre interés por el manejo de su enfermedad o que no atienda a las recomendaciones aportadas por el personal sanitario.

Según el tiempo de evolución de la enfermedad:

Se establecen los siguientes grupos:

- Grupo 1: Evolución diabética superior a 1 año e inferior a 5 años
- Grupo 2: Tiempo de evolución diabética mayor o igual a 5 años y menor de 10 años
- Grupo 3: Duración de la diabetes superior o igual a 10 años

4.1.a.2.- CONTROLES

Criterios de inclusión

- Niños/as de 8 a 17 años sanos, que han sido valorados en Consultas Externas de Cardiología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valencia por otra afección no relacionada con factores de riesgo cardiovascular (estudio de taquicardia, soplos funcionales, presíncopes o síncope, etc...)
- Ausencia de cardiopatía
- Antecedentes familiares sin interés
- Aceptación, con firma del consentimiento informado, de la participación en el estudio

4.1.b.- VARIABLES DE ESTUDIO

De cada CASO se recogen las siguientes variables:

- Datos de filiación, antecedentes familiares, antropometría, estado puberal perímetro braquial y perímetro abdominal, pliegue tricipital, pliegue subescapular, tensión arterial sistólica y diastólica (TAD)

- Otros datos: tabaquismo, historia familiar de Diabetes Mellitus (DM) e historia familiar de Enfermedad Cardiovascular (ECV)
- Bioquímica sanguínea: glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, fracciones HDL y LDL y triglicéridos
- Datos del manejo de la enfermedad: años de evolución diabética, dosis de insulina (U/Kg/día), control de glucemia capilar diario, bomba de insulina
- Presencia de complicaciones microvasculares: retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética
- Existencia de otras enfermedades relacionadas: celiaquía y enfermedad tiroidea
- Datos recogidos de la ecografía de carótida derecha: índice β de elasticidad, EP (módulo elástico), AC (compliance), AI (índice de aumento), PWVB (velocidad de la onda de pulso), GIMc

De cada CONTROL se recogen los mismos indicadores, salvo los derivados de la diabetes.

4.1.c.- EL ECÓGRAFO

Para valorar la rigidez arterial se emplea la aplicación (Echo Tracking) que, mediante una técnica no invasiva de ultrasonografía Doppler de alta resolución, permite una medida altamente precisa de la distensión de los vasos en tiempo real utilizando señales de radiofrecuencias. Para la recogida de imágenes se utiliza una sonda lineal UST-5412 con amplitud entre 3,6 y 13,3 MHz, que también se utiliza en la determinación del GIMc. Todo ello está instalado en un ecógrafo Aloka Prosound alfa 10 de Hitachi Aloka Medical Ltd., Tokyo, Japan.

4.1.d.- MATERIAL DE LABORATORIO

4.1.d.1.- Evaluación del control metabólico

Análisis de la glucosa en sangre

La glucosa se determina por método enzimático de glucosa hexoquinasa.

Hemoglobina glicosilada

El porcentaje de hemoglobina glicada (HbA1c) se obtuvo mediante la técnica de cromatografía líquida de intercambio iónico de alto rendimiento (HPLC) en un cromatógrafo ADAMS HA-8180 (Arkray Corp., Kyoto, Japón).

4.1.d.2.- Química sanguínea

El colesterol total y los triglicéridos se cuantifican por un método enzimático colorimétrico. La determinación del colesterol HDL se basa en la cuantificación del colesterol existente en la muestra por el método descrito para el colesterol total después de bloquear mediante anticuerpos anti-betalipoproteína humana la reacción de los ésteres de colesterol unidos a LDL, VLDL y quilomicrones. El colesterol LDL se calcula aplicando la fórmula de Friedewald hasta concentración de triglicéridos inferior a 400 mg/dL. Cuando resulta superior, se determina con un método de medida directa.

Para las determinaciones se utilizan reactivos comerciales de Olympus en un autoanalizador Olympus

AU5400 (Olympus Life and Material Science Europa GmbH Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Irlanda).

4.1.e.- OTROS MATERIALES

El peso se adquiere mediante una báscula SECA de precisión. Las mediciones de talla se realizan con un tallímetro Holtain limited (Crymych. Dyfed). Los registros de la tensión arterial se llevan a cabo mediante un tensiómetro Ibersurgical VS-800, siguiendo el método referido más adelante.

4.1.f.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Ordenador personal: HP Pavilion Entertainment PC
- Paquete estadístico SPSS para Windows, versión 17.0.

4.2.- MÉTODO

4.2.a.- PROTOCOLO

A medida que los pacientes acuden a la consulta de Endocrinología Infantil para su control evolutivo, se les informa de la realización del presente estudio y se les propone su participación. En la misma visita, se les explica la indicación y forma de realización de la ecografía. Una vez que el paciente ha dado su consentimiento para la participación, se procede a la recogida de datos referidos en su historia clínica y a organizar la cita para la realización de la ecografía.

El orden cronológico del proceso es el siguiente, para los CASOS:

- “Visita 0”:
 - Presentación del estudio
 - Explicación del método de la ecografía
 - Entrega de la hoja informativa.Además de a los padres, a los

pacientes de 14 años o más se les hace entrega de una hoja informativa personalizada

- Realización de ficha de recogida de datos y exploraciones. Revisión de la historia clínica y recogida de los datos pertinentes.
 - Se obtienen los valores de: peso, talla e IMC
 - Realización de Hb glicosilada
 - Se indica la cita para la realización de la ecografía
- “Visita 1”:
- Repaso oral de las condiciones del estudio, resolución de dudas o preguntas y firma del consentimiento informado. Además de los padres, los pacientes de 14 años o más firman un consentimiento informado personal

- Toma de tres determinaciones de tensión arterial en el miembro superior derecho, de los que se utilizará la media aritmética para el estudio
- Toma de una determinación de perímetro braquial y perímetro abdominal. Toma de tres determinaciones de los pliegues tricpital y subescapular, de los que se utilizará la media aritmética en el estudio
- Realización de la ecografía carotídea

4.2.b.- RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

De cada paciente, se realiza una ficha en la que se recogen los datos referidos en el apartado anterior.

En la “Visita 0”:

- Datos de filiación: edad y sexo
- Exploración clínica: peso, talla, IMC, estado puberal
- Valores bioquímicos referidos en la historia clínica, en los últimos 5 años de evolución diabética: glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total, fracciones HDL y LDL y triglicéridos
- Datos del manejo de la enfermedad: dosis de insulina, inyecciones al día, autocontrol de glucemia digital, años de evolución diabética, bombas de insulina, retinopatía y nefropatía diabética
- Otras enfermedades: celiaquía y enfermedad tiroidea
- Mediante una encuesta oral a los progenitores, se indaga acerca de: tabaquismo, historia familiar de Diabetes Mellitus e historia familiar de Enfermedad Cardiovascular

En la “Visita 1”:

- Exploración clínica: perímetro braquial, pliegue tricpital, pliegue subescapular y perímetro abdominal
- Constantes: tensión Arterial Sistólica (mmHg) y tensión Arterial Diastólica (mmHg)
- Datos recogidos de la ecografía de carótida derecha: índice β de elasticidad, EP (módulo elástico), AC (compliance), AI (índice de aumento), PWVB (velocidad de la onda de pulso), GIMc

4.2.c.- MÉTODOS DE LABORATORIO

4.2.c.1.- Evaluación del control metabólico

Análisis de la glucemia

Los pacientes se realizan los controles de glucemia capilar antes y después (90-120 minutos) de las principales comidas, y lleva un registro personalizado en su libreta de controles. De cara a la recogida de datos, se tomarán los valores de glucemia capilar obtenidos en la consulta en cada cita de revisión.

Hemoglobina glicosilada

Los valores anuales de HbA1c están disponibles en la historia clínica de cada sujeto desde el momento del diagnóstico. La media de HbA1c se calcula a partir de todos los valores disponibles para cada paciente, en una revisión de los últimos 5 años de evolución diabética. La HbA1c se determina en el momento de la visita por cromatografía líquida de alta resolución. Los valores normales de referencia son 3-6,1%.

4.2.c.2.- Química sanguínea

Los valores de la bioquímica plasmática recogidos en las historias de los pacientes proceden de muestras sanguíneas recogidas tras el ayuno nocturno, que serán utilizadas para la valoración de colesterolemia y trigliceridemia.

4.2.d.- MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Previo a la realización de la ecografía, con el paciente en reposo, se realizan 3 mediciones de la tensión arterial, separadas entre sí 1-2 minutos, según las recomendaciones de

la Sociedad Europea de Hipertensión^(59, 60). Se introducen los valores obtenidos de la TAS y TAD a la aplicación EchoTacking®, que calcula la media de los tres valores. Esta media es la utilizada en los cálculos posteriores.

4.2.e.- COMPLICACIONES MICROVASCULARES

El estudio de la presencia de complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos se realiza de forma anual, a partir de un año de evolución de la diabetes.

La valoración de la existencia de retinopatía diabética se realiza mediante el estudio del fondo de ojo a cargo del Servicio de Oftalmología. La nefropatía diabética es valorada mediante los niveles de microalbuminuria en orina de 24 horas. La sospecha de la presencia neuropatía diabética es clínica, se debe sospechar ante historia de dolor, parestesias o pérdida de sensibilidad en miembros inferiores. En caso de estar presentes estos síntomas se derivará al Servicio de Neurología y Neurofisiología para completar el estudio con las pruebas pertinentes.

4.2.f.- ESTUDIO DE OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

El screening de celiaquía y enfermedad tiroidea se realiza con periodicidad anual y a partir del primer año de evolución de la diabetes, mediante el estudio de los marcadores de enfermedad celíaca y hormonas tiroideas en muestras de sangre periférica.

4.2.g.- LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

4.2.g.1.- Protocolo estandarizado

Con el fin de conseguir datos fiables de la exploración ecográfica, se instaura un protocolo estandarizado para todos los sujetos estudiados, extraído de la revisión de las últimas recomendaciones publicadas en la literatura científica⁽⁸⁸⁾:

- Un único profesional experimentado en ecografía cardiaca y vascular realiza las ecografías para todos los sujetos estudiados, de esta forma se evita el sesgo en los resultados, derivados de una técnica no precisa

- Los pacientes se citan a primera hora de la mañana o de la tarde, para evitar otras influencias externas a la propia investigación. La ecografía se realiza bajo condiciones estandarizadas: habitación tranquila y con poca iluminación, temperatura confortable a 22-25°C y con el paciente en reposo al menos 5 minutos
- Las mediciones se llevan a cabo en la carótida común derecha, 1 cm por debajo del bulbo carotídeo. El paciente se coloca en decúbito supino, con la cabeza incorporada y girada 45° hacia la izquierda. Se elige la carótida común por ser una arteria central, rama directa de la aorta y ser especialmente accesible. Se colocan los electrodos para el registro electrocardiográfico simultáneo a la determinación de los distintos parámetros.

4.2.g.2.- Medición del GIMc

En ausencia de placas de ateroma, la ecografía muestra la pared vascular como un patrón regular que se corresponde

con las capas anatómicas. El área del tejido que comienza en la luz arterial y finaliza en la interfase entre media y adventicia representa la porción íntima-media. Con la edad, este patrón se ensancha de forma uniforme a lo largo de los segmentos arteriales. Los factores de riesgo cardiovascular contribuyen a este aumento del índice GIM y su progresión.

El índice GIMc de la pared posterior de la arteria se determina durante la diástole (onda R del registro electrocardiográfico). Se registran un mínimo de 3 y máximo de 4 mediciones, utilizando un ángulo oblicuo anterior (30° desde la línea media) y lateral (100° desde la línea media). Por lo tanto, la media de las determinaciones del GIMc se realiza con un total de 3 mediciones. Las imágenes se recogen en Modo B y son aumentadas para una correcta medición, que se realiza en mm, y se obtienen las medias de los valores medios y máximos de este indicador (Figura 5).

4.2.g.3.- Valoración de la rigidez arterial

Para valorar la rigidez arterial se emplea una técnica no invasiva de ultrasonografía Doppler de alta resolución (EchoTracking, Aloka Inc.).

Tal como se describe en trabajos previos^(85-87, 90, 91), el transductor se coloca de forma que la carótida se pueda observar en sentido longitudinal y se va inclinando hasta maximizar los ecos procedentes de la interfase entre la media y la adventicia. Cuando se capta con nitidez esta línea de división, se colocan los dos trazadores de que dispone el sistema, sobre puntos de la interfase diametralmente opuestos. Una vez colocados, estos trazadores se desplazan al mismo tiempo que la pared arterial, lo que permite obtener un registro de la distancia entre ambos en función del tiempo.

Con esta técnica se obtiene:

a) Registro gráfico de la onda de pulso (correspondiendo el eje de las abscisas al tiempo en segundos y el de las ordenadas a la longitud (mm))

b) Diámetro arterial máximo o sistólico (Ds) correspondiente al punto más elevado (D1) de cada pulso representando el momento en el que el vaso está sometido a mayor presión (presión arterial sistólica: TAS)

c) Diámetro arterial mínimo o diastólico (Dd) correspondiente al punto más bajo, momento en el que la presión a la que está sometido el vaso es la mínima (presión arterial mínima o diastólica: TAD)

Tras haber tomado las tres determinaciones de la TA, se introducen en la aplicación EchoTacking, que calcula la media de los tres valores. Esta media es la utilizada en los cálculos posteriores. Se asume que la presión arterial a nivel de la arteria braquial es igual a la de la carótida.

Con todos los datos recogidos, el sistema EchoTacking aplica una serie de ecuaciones para calcular los cinco parámetros relacionados con la rigidez de la pared arterial:

1. Compliance arterial (AC)

$$\frac{\pi(Ds^2 - Dd^2)}{4(PAS - PAD)} \quad \text{Unidades: mm}^2/\text{kPa}$$

2. Módulo elástico de Petersen (Ep):

$$\frac{(PAS - PAD)Dd}{(Ds - Dd)} \quad \text{Unidades: kPa}$$

3. Índice β de rigidez (β):

$$\frac{\left(\frac{PAS}{PAD}\right)}{\left[\frac{(Ds - Dd)}{Dd}\right]}$$

4. Velocidad de la onda de pulso (PWV):

$$\frac{Dis\ tan\ cia}{\Delta t} \quad \text{Unidades: m/s}$$

5. Índice de aumento (IA):

$$\frac{(D_2 - D_1)100}{(D_s - D_d)} \text{ Unidades:}$$

Se exponen los valores de referencia de los parámetros indicados anteriormente:

- Índice β de rigidez: $3,65 \pm 0,84$
- Módulo elástico de Petersen (kPa): $38,69 \pm 8,11$
- Complianza arterial (mm^2/kPa): $1,38 \pm 0,29$
- Índice de aumento (%): $3,69 \pm 15,99$
- Velocidad de la onda de pulso (m/s): $3,68 \pm 0,35$
- GIMc medio (mm): $0,32 \pm 0,05$
- GIMc máximo (mm): $0,36 \pm 0,05$

4.2.g.4.- Placas de ateroma

La placa de ateroma en una estructura localizada, que produce una deformidad hacia la luz vascular de al menos 0.5 mm o del 50% del valor del GIM de las zonas inmediatamente adyacentes, o supone un espesor > 1.5 mm medido desde la

interfase íntima-luz vascular hasta media-adventicia (Figura 9)⁽⁹¹⁾.

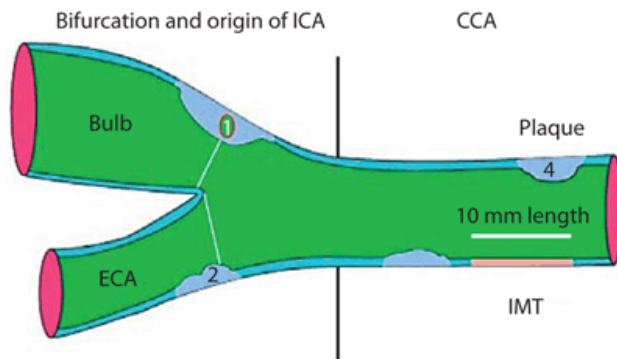


Figura 9. Representación gráfica del árbol carotídeo, con placa de ateroma y medida del GIM de acuerdo con consenso de Mannheim: (1) grosor > 1.5 mm; (2) protrusión > 0.5 mm; (3, 4) >50% del valor GIM de las zonas adyacentes⁽⁹¹⁾

Estados intermedios entre aumento del GIM y presencia de placas de ateroma no pueden ser determinados de una forma concisa mediante ecografía ni, incluso, mediante estudio histológico. Estas situaciones son comunes en la bifurcación y el origen de la arteria carótida interna, pero ocurren de forma muy puntual en la arteria carótida común, que es la estudiada en este trabajo.

La arteria carótida común y la región del bulbo carotídeo son también ecografiadas, en busca de la presencia de placas de ateroma (Figura 9).

4.2.h.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los resultados obtenidos en las distintas exploraciones practicadas comprende:

4.2.h.1.- Estudio descriptivo

En una fase inicial se explora si la variable cuantitativa a estudio sigue una distribución normal, aplicando las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Mediante las mismas se comprueba una distribución no normal de las siguientes variables: peso, IMC, perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue subescapular, tensión arterial sistólica, hemoglobina glicosilada, colesterol HDL, triglicéridos, Índice β de resistencia, módulo elástico, índice de aumento, velocidad de onda de pulso, GIMc medio y Gimc máximo.

Los datos demográficos y clínicos se presentan como medias \pm desviaciones estándar. Además de lo anterior, se calculan los porcentajes de aparición de diversas condiciones que adquieren las variables cualitativas.

4.2.h.2.- Estudio comparativo

Para evaluar el grado de asociación o independencia entre una variable cualitativa o categórica y otra cuantitativa, el procedimiento estadístico inferencial recurre a comparar las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos establecidos por la variable cualitativa. El nivel de significación del estadístico se establece en un 5%.

Cuando la variable cuantitativa sigue una distribución normal, la comparación de medias entre dos grupos independientes se lleva a cabo mediante el test de Student. En caso de no normalidad, se opta por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Si la variable cualitativa adquiere tres o más categorías, la comparación de medias entre tres o más grupos

independientes se realiza a través del Análisis de la Varianza (ANOVA), mediante el procedimiento de Bonferroni, obteniendo estadístico F de Snedecor y su valor p asociado. En caso de no normalidad, se utiliza el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, obteniendo el estadístico Chi-cuadrado y su valor p de significación estadística.

4.2.h.3.- Estudio de correlaciones y regresiones

Se realiza el análisis de correlación entre las distintas variables y los parámetros de rigidez arterial y el GIMc, mediante la determinación del coeficiente de correlación de Pearson si las variables siguen una distribución normal, y mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman si no siguen la distribución normal. Junto a lo anterior, también se utiliza el análisis de correlación para la estimación de la existencia o no de interrelación entre los diversos marcadores. En el caso de observar una relación estrecha entre dos variables se realiza un análisis de regresión, con el objeto de poder predecir el valor de la variable dependiente, dado un determinado valor de la independiente.

5.- RESULTADOS

5.- RESULTADOS

5.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.a.- CASOS

5.1.a.1.- Características generales

La muestra está constituida por 81 niños con diabetes, dado que 3 rechazaron su participación en este estudio y no firmaron el consentimiento informado. De ellos, 39 son niños y 42 son niñas (48,15% vs 51,85 %) (Figura 10). La edad media es de $12,81 \pm 2,75$ años (entre 8 y 18,5 años); y el tiempo de evolución de su diabetes es de $6,52 \pm 3,95$ años. Sus características antropométricas generales en forma de medias \pm DS figuran en la Tabla 1.

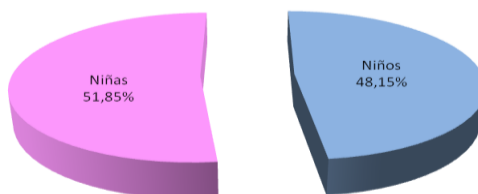


Figura 10: Distribución de los casos por sexo

Tabla 1: Características antropométricas y tensión arterial de los casos

	DM	NIÑOS	NIÑAS
N	81	39	42
Edad (años)	12,81 ± 2,7	12,72 ± 2,8	12,90 ± 2,7
Duración Diabetes (años)	6,52 ± 3,9	6,15 ± 3,9	6,86 ± 4,0
Peso (Kg)	47,07 ± 13,62	47,61 ± 15,06	46,56 ± 12,30
ZPeso	0,30 ± 0,94	0,49 ± 1,05	0,20 ± 0,81
Talla (cm)	153,62 ± 14,66	155,52 ± 15,86	151,85 ± 13,40
ZTalla	0,40 ± 0,93	0,59 ± 0,99	0,59 ± 0,99
IMC (Kg/m²)	19,55 ± 3,12	19,25 ± 3,14	19,82 ± 3,11
ZIMC	0,17 ± 0,96	0,31 ± 0,93	0,04 ± 0,99
Estado puberal (%)			
1	25,9	28,2	23,8
2	16	25,6	7,1
3	21	12,8	28,6
4	37	33,3	40,5
Perímetro Braquial (mm)	24,64 ± 3,58	24,49 ± 3,90	24,80 ± 3,26
Pliegue Tricipital (mm)	15,04 ± 6,52	14,46 ± 5,89	17,69 ± 6,12
Pliegue Subescapular (mm)	9,66 ± 4,20	8,36 ± 3,76	11,00 ± 4,25
Perímetro Abdominal (cm)	71,74 ± 8,79	71,39 ± 9,12	72,11 ± 8,55
TAS (mmHg)	108,85 ± 10,82	110,50 ± 11,09	107,46 ± 10,34
TAD (mmHg)	68,35 ± 8,16	70,04 ± 7,20	66,69 ± 8,68
AF DM (%)	16	2,6	28,6
AF ECV (%)	4,9	2,6	7,1

(Datos en medias ± DS y %) DM: Diabetes Mellitus; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Las características detalladas de cada uno de estos niños se recogen en el Anexo, Tablas 1 y 2.

Todos presentan un peso y talla dentro de la normalidad (Tabla 1 del Anexo), salvo en 4 casos (2, 40, 65, 79) cuyo IMC indicaría sobrepeso. El 25,9% se encuentran en un estado de desarrollo sexual prepuberal y para el resto de casos la distribución es la siguiente (Tabla 2 del Anexo):

- Estado puberal o Tanner 2: 13 casos (16%)
- Estado puberal o Tanner 3: 17 casos (21%)
- Estado puberal o Tanner 4: 30 casos (37%)

Tanto el valor de la presión arterial sistólica como diastólica es normal: $108,85 \pm 10,82$ mmHg (rango 93 - 134,66 mmHg) y $68,35 \pm 8,16$ mmHg (rango 45,33 - 84 mmHg) (Tabla 1).

En 13 de los casos se encuentran antecedentes familiares de DM1 (Tabla 2 del Anexo, casos 3, 4, 6, 8, 17, 21, 22, 28, 29, 40, 51, 66, 72). Así mismo, 4 de ellos existe historia familiar de ECV (casos 6, 7, 11 y 14; Tabla 2 del Anexo), en

forma de hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) o infarto agudo de miocardio (IAM). No constan antecedentes de tabaquismo reconocido por los propios pacientes estudiados

5.1.a.2.- Datos bioquímicos y control metabólico

La cifra media de colesterol total es de $171,18 \pm 24,55$ mmol/L (Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros bioquímicos de los casos

	DM	NIÑOS	NIÑAS
Colesterol Total (mmol/L)	$171,18 \pm 24,55$	$169,98 \pm 27,02$	$174,82 \pm 27,08$
HDL Colesterol (mmol/L)	$60,20 \pm 12,30$	$60,85 \pm 12,86$	$59,66 \pm 11,93$
LDL Colesterol (mmol/L)	$103,64 \pm 18,06$	$102,85 \pm 19,30$	$106,32 \pm 21,00$
TGC (mmol/L)	$65,92 \pm 23,94$	$61,69 \pm 20,00$	$69,50 \pm 26,56$

(Datos en medias \pm DS y %) TGC: triglicéridos

Únicamente 9 casos (1, 2, 15, 23, 41, 45, 51, 212, 271) presentan hipercolesterolemia, superando los 200 mmol/L. La cifra media de LDL colesterol es de $104,73 \pm 20,17$ mmol/L, y en 5 de ellos (1, 41, 45, 48, 182) llega a ser más de 130 mmol/L (Tabla 3 del Anexo). Los valores de HDL colesterol y de triglicéridos se encuentran dentro de límites normales.

La cifra media de HbA1c es $7,92 \pm 1,05\%$ (rango 6,32 - 11,76%) (Tabla 3).

El 67,9% de los niños con diabetes tipo 1 llevan un buen control de su enfermedad, de los cuales, el 27,2% consiguen un control metabólico muy bueno. En el 30,9% de los casos su control metabólico es malo. (Tabla 3).

Tabla 3: Características derivadas del control de la DM. Continúa página siguiente

	DM	NIÑOS	NIÑAS
Glucemia (mg/dL)	$185,35 \pm 48,26$	$184,79 \pm 45,99$	$185,85 \pm 50,79$
HbA1c (%)	$7,92 \pm 1,05$	$7,72 \pm 1,05$	$8,11 \pm 1,03$
Dosis Insulina (U/Kg/día)			
0,5-1	1,6	61,5	81
1,1-1,5	16	17,9	14,3
>1,5	1,2	2,6	0
Proporción insulina rápida			
<40%	34,6	30,8	38,1
>40%	37	38,5	35,7
Inyecciones Diarias			
<5	18,5	12,8	23,8
5	29,6	38,5	21,4
>5	28,4	28,2	28,6

(Datos en medias \pm DS y %) ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol glucemia: controles de glucemia capilar al día

Tabla 3: Características derivadas del control de la DM. Continuación

	DM	NIÑOS	NIÑAS
ICSI	21	17,9	23,8
Autocontrol glucemia			
<3	4,9	0	9,5
3-4	38,3	46,2	31
>4	53,1	48,7	57,1
Correlación con HbA1c			
Buena	93,3	46,66	93,34
Mala	6,6	0	6,66
Control Metabólico			
Muy bueno	27,2	38,5	16,7
Bueno-Regular	40,7	35,9	45,2
Malo	30,9	23,1	38,1
Celiaquía	4,9	2,6	7,1
Enfermedad tiroidea	12,3	2,6	21,4
Retinopatía diabética	0	0	0
Microalbuminuria	2,5	2,7	2,4

(Datos en medias \pm DS y %) ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol glucemia: controles de glucemia capilar al día

De los 81 pacientes, 17 (21%; casos 15, 27, 31, 32, 39, 41, 47, 52, 53, 55, 59, 62, 65, 66, 68, 71, 80) son portadores de bomba de insulina. (Tabla 4 del Anexo).

Ninguno de los pacientes con diabetes presenta retinopatía diabética, y, sólo en 2 (2,5%; casos 53 y 66) de los participantes, se encuentran niveles elevados de microalbuminuria en el estudio de orina de 24 horas. (Tabla 4

del Anexo). En lo referente a la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas, destaca un 4,9% de los niños con celiaquía y un 12,3% con alteraciones tiroideas, en forma de tiroiditis autoinmune o hipotiroidismo subclínico (Tabla 4 del Anexo).

5.1.a.3.- Parámetros de rigidez arterial y valores de GIMc

En la Tabla 4 se detallan los valores adquiridos de los diferentes parámetros analizados en el grupo de niños con diabetes. Los valores que toma cada caso aparecen en el Anexo, Tabla 5. En la Tabla 5 mostrada a continuación se resumen los valores en función del estado puberal.

Tabla 4: Parámetros de rigidez arterial y GIMc en los casos. Continúa página siguiente

	DM	NIÑOS	NIÑAS
Índice β rigidez	3,29 \pm 0,74	3,1 \pm 0,58	3,66 \pm 0,83
Módulo elástico (kPa)	38,22 \pm 9,33	36,90 \pm 8,15	39,45 \pm 10,25
Compliance (mm²/kPa)	1,5 \pm 0,37	1,57 \pm 0,38	1,43 \pm 0,36
Índice Aumento (%)	4,82 \pm 12,65	5,88 \pm 14	3,86 \pm 11,37

(Datos en medias \pm DS)

Tabla 4: Parámetros de rigidez arterial y GIMc en los casos. Continuación

	DM	NIÑOS	NIÑAS
Velocidad onda de pulso (m/s)	3,73 ± 0,46	3,69 ± 0,42	3,77 ± 0,49
GIMc Medio (mm)	0,47 ± 0,06	0,48 ± 0,056	0,47 ± 0,06
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,06	0,54 0,06	0,53 ± 0,06

(Datos en medias ± DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

El GIMc medio oscila entre los 0,41-0,71 mm, con un valor medio de $0,47 \pm 0,056$ mm. El GIMc máximo oscila entre 0,37-0,63 mm, con un valor medio de $0,53 \pm 0,60$ mm.

Tabla 5: Parámetros de rigidez arterial y GIMc agrupados por estado puberal

	Tanner1 (n=21)	Tanner 2 (n=13)	Tanner 3 (n=17)	Tanner 4 (n=30)
Índice β rigidez	2,9 ± 0,62	3,1 ± 0,65	3,42 ± 0,86	3,56 ± 0,67
Módulo elástico (kPa)	32,24 ± 7,21	37,23 ± 10,12	40 ± 9,67	41,83 ± 8,29
Complianza (mm²/kPa)	1,71 ± 0,44	1,54 ± 0,41	1,46 ± 0,34	1,34 ± 0,26
Índice Aumento (%)	4,9 ± 15,08	4,55 ± 9,50	2,46 ± 13,43	6,21 ± 11,82
Velocidad onda de pulso (m/s)	3,45 ± 0,36	3,74 ± 0,49	3,83 ± 0,48	3,88 ± 0,42
GIMc Medio (mm)	0,46 ± 0,04	0,48 ± 0,06	0,49 ± 0,07	0,48 ± 0,05
GIMc Máximo (mm)	0,52 ± 0,04	0,53 ± 0,06	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,06

(Datos en medias ± DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

5.1.b.- CONTROLES

5.1.b.1.- Características generales

Se analizan los datos de 47 controles sanos, 31 son niños y 16 son niñas (66 % Vs 34 %) (Figura 11); la edad media es de $13,19 \pm 2,53$ años (rango 8,6 - 18,2 años) (Tabla 6).

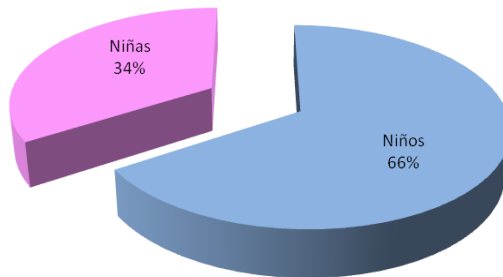


Figura 11: Distribución de los controles por sexo

Todos presentan un peso y talla normales para su edad. Ningún paciente de los estudiados presenta sobrepeso u obesidad (Tabla 6 del Anexo). Tanto el valor de la presión arterial sistólica como diastólica es normal: $108,95 \pm 10,82$ mmHg (rango 133 - 83 mmHg) y $64,36 \pm 9,08$ mmHg (rango 89 - 43 mmHg) (Tabla 6. Tabla 7 del Anexo).

Tabla 6: Características antropométricas y tensión arterial de los controles

	CONTROLES	NIÑOS	NIÑAS
N	47	31	16
Edad (años)	13,19 ± 2,5	13,49 ± 2,4	12,60 ± 2,7
Peso (Kg)	47,38 ± 12,2	49,27 ± 12,4	43,73 ± 11,3
ZPeso	-0,11 ± 0,82	0,11 ± 0,89	-0,33 ± 0,85
Talla (cm)	159,3 ± 14,12	161,86 ± 13,79	154,35 ± 13,80
ZTalla	0,55 ± 0,96	0,64 ± 0,88	0,40 ± 1,12
IMC (Kg/m²)	18,52 ± 2,1	18,80 ± 2,07	18 ± 2,14
ZIMC	-0,92 ± 0,73	-0,05 ± 0,74	-0,17 ± 0,71
Perímetro Braquial (mm)	23,79 ± 2,93	23,86 ± 3,05	23,66 ± 2,8
Pliegue Tricipital (mm)	11,45 ± 3,92	10,16 ± 3,58	14,02 ± 3,3
Pliegue Subescapular (mm)	7,76 ± 2,62	7,28 ± 2,01	8,8 ± 3,5
TAS (mmHg)	108,96 ± 10,82	111,42 ± 10,3	104,19 ± 10,5
TAD (mmHg)	64,36 ± 9,08	66,16 ± 8,56	60,87 ± 9,3

(Datos en medias ± DS y %) DM: Diabetes Mellitus; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

5.1.b.2.- Datos bioquímicos

De todos los controles estudiados, únicamente 6 (4, 10, 14, 33, 43, 44) presentan hipercolesterolemia, superando los 200 mmol/L. La cifra media de LDL colesterol es de $96,17 \pm 19,75$ mmol/L (Tabla 7), aunque dos niños (4, 10) presentan más de 130 mmol/L. Los valores de HDL colesterol se encuentran dentro de límites normales. Tres de los controles recogidos (2, 4, 32) presentan cifras de triglicéridos por encima de 130 mmol/L (Tabla 8 del Anexo).

Tabla 7: Parámetros bioquímicos de los controles

	CONTROLES	NINOS	NINAS
Glucemia (mg/dL)	88,15 ± 8,05	89,77 ± 8,6	85 ± 5,9
Colesterol Total (mmol/L)	166,06 ± 26,88	163,90 ± 27,63	170,25 ± 25,72
HDL Colesterol (mmol/L)	62,13 ± 11,34	59,93 ± 9,68	66,37 ± 13,33
LDL Colesterol (mmol/L)	96,17 ± 19,75	96,67 ± 21,56	95,18 ± 16,26
TGC (mmol/L)	69,68 ± 32,12	71,09 ± 36,27	66,94 ± 22,82

(Datos en medias ± DS y %) TGC: triglicéridos

5.1.b.3.- Parámetros de rigidez arterial y valores de GIMc

En la Tabla 8 se detallan los valores medios de los diferentes parámetros analizados en el grupo de niños control, y de forma detallada, caso por caso, figuran en el Anexo, Tabla 9. El GIMc medio oscila entre los 0,30 y 0,58 mm, con un valor medio de $0,43 \pm 0,07$ mm. El GIMc máximo oscila entre 0,31 y 0,61 mm, con un valor medio de $0,49 \pm 0,07$ mm.

Tabla 8: Parámetros de rigidez arterial y GIMc en los controles

	CONTROLES	NIÑOS	NIÑAS
Índice β rigidez	$3,51 \pm 0,86$	$3,38 \pm 0,92$	$3,75 \pm 0,67$
Módulo elástico (kPa)	$39,7 \pm 9,1$	$39,22 \pm 10,08$	$40,65 \pm 7,03$
Complianza (mm^2/kPa)	$1,42 \pm 0,32$	$1,49 \pm 0,31$	$1,27 \pm 0,28$
Índice Aumento (%)	$8,31 \pm 17,7$	$11,92 \pm 18,44$	$1,30 \pm 14,19$
Velocidad onda de pulso (m/s)	$3,74 \pm 0,38$	$3,72 \pm 0,41$	$3,78 \pm 0,32$
GIMc medio (mm)	$0,43 \pm 0,07$	$0,46 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,07$
GIMc máximo (mm)	$0,49 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,07$

(Datos en medias \pm DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

5.2.- ESTUDIO COMPARATIVO

5.2.a.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DE AMBOS GRUPOS

Los resultados obtenidos en los diversos parámetros antropométricos y metabólicos en diabéticos y controles quedan reflejados en las Tablas 9, 10 y 11.

Ambas poblaciones son similares en edad, peso y talla sin grandes diferencias entre ellas; únicamente destaca un IMC mayor en el grupo diabético: $19,55 \pm 3,12 \text{ Kg/m}^2$ Vs $18,52 \pm 2,1 \text{ Kg/m}^2$, alcanzando significación estadística en el grupo diabético femenino ($p 0,04$) Vs el control (Tabla 11). Así mismo, los pliegues tricipital y subescapular son significativamente mayores en los niños con diabetes ($p 0,000$ y $0,014$, respectivamente), tanto si son estudiados en conjunto, como separadamente por sexo.

Tabla 9: Características antropométricas y metabólicas

	DM	Controles	p
N	81	47	
Edad (años)	12,8 ± 2,7	13,2 ± 2,5	0,437
Peso (Kg)	47,07 ± 13,62	47,38 ± 12,19	0,790
ZPeso	0,30 ± 0,94	-0,11 ± 0,82	0,301
Talla (cm)	153,62 ± 14,66	159,3 ± 14,12	0,034
ZTalla	0,40 ± 0,93	0,55 ± 0,96	0,354
IMC (Kg/m²)	19,55 ± 3,12	18,52 ± 2,1	0,172
ZIMC	0,17 ± 0,96	-0,92 ± 0,73	0,083
Perímetro Braquial (cm)	24,64 ± 3,58	23,79 ± 2,93	0,377
Pliegue Tricipital (mm)	15,04 ± 6,52	11,45 ± 3,92	0,000
Pliegue Subescapular (mm)	9,66 ± 4,20	7,76 ± 2,62	0,014
Perímetro Abdominal (cm)	71,74 ± 8,79	-	-
TAS (mmHg)	108,85 ± 10,82	108,96 ± 10,82	0,956
TAD (mmHg)	68,35 ± 8,16	64,36 ± 9,08	0,012
Glucemia (mg/dL)	185,35 ± 48,26	88,15 ± 8,05	0,000
Colesterol Total (mmol/L)	171,18 ± 24,55	166,06 ± 26,88	0,285
HDL Colesterol (mmol/L)	60,20 ± 12,30	62,13 ± 11,34	0,226
LDL Colesterol (mmol/L)	103,64 ± 18,06	96,17 ± 19,75	0,036
TGC (mmol/L)	65,92 ± 23,94	69,68 ± 32,12	0,813

(Datos en medias ± DS)

Tabla 10: Características antropométricas y metabólicas de los niños

	DM	Controles	p
N	39	31	-
Edad (años)	12,7 ± 2,8	13,5 ± 2,4	0,232
Peso (Kg)	47,61 ± 15,06	49,27 ± 12,37	0,485
ZPeso	0,49 ± 1,05	0,11 ± 0,89	0,640
Talla (cm)	155,52 ± 15,86	161,86 ± 13,79	0,083
ZTalla	0,59 ± 0,99	0,64 ± 0,88	0,835
IMC (Kg/m²)	19,25 ± 3,14	18,80 ± 2,07	0,976
ZIMC	0,31 ± 0,93	-0,05 ± 0,74	0,079
Perímetro Braquial (cm)	24,49 ± 3,90	23,86 ± 3,05	0,634
Pliegue Tricipital (mm)	14,46 ± 5,89	10,16 ± 3,58	0,056
Pliegue Subescapular (mm)	8,36 ± 3,76	7,28 ± 2,01	0,326
Perímetro Abdominal (cm)	71,4 ± 9,12	-	-
TAS (mmHg)	110,50 ± 11,09	111,42 ± 10,3	0,724
TAD (mmHg)	70,04 ± 7,20	66,16 ± 8,56	0,043
Glucemia (mg/dL)	184,79 ± 45,99	89,77 ± 8,6	0,000
Colesterol Total (mmol/L)	169,98 ± 27,02	163,90 ± 27,63	0,371
HDL Colesterol (mmol/L)	60,85 ± 12,86	59,93 ± 9,68	0,930
LDL Colesterol (mmol/L)	102,85 ± 19,30	96,67 ± 21,56	0,231
TGC (mmol/L)	61,69 ± 20,00	71,09 ± 36,27	0,401

(Datos en medias ± DS)

Tabla 11: Características antropométricas y metabólicas de las niñas

	DM	Controles	p
N	42	16	-
Edad (años)	12,9 ± 2,7	12,6 ± 2,7	0,715
Peso (Kg)	46,56 ± 12,30	43,73 ± 11,35	0,537
ZPeso	0,20 ± 0,81	-0,33 ± 0,85	0,280
Talla (cm)	151,85 ± 13,40	154,35 ± 13,80	0,532
ZTalla	0,59 ± 0,99	0,40 ± 1,12	0,497
IMC (Kg/m²)	19,82 ± 3,11	18 ± 2,14	0,040
ZIMC	0,04 ± 0,99	-0,17 ± 0,71	0,446
Perímetro Braquial (cm)	24,80 ± 3,26	23,66 ± 2,8	0,489
Pliegue Tricipital (mm)	17,69 ± 6,12	14,02 ± 3,3	0,010
Pliegue Subescapular (mm)	11,00 ± 4,25	8,8 ± 3,5	0,045
Perímetro Abdominal (cm)	72,11 ± 8,55	-	-
TAS (mmHg)	107,46 ± 10,34	104,19 ± 10,5	0,321
TAD (mmHg)	66,69 ± 8,68	60,87 ± 9,3	0,029
Glucemia (mg/dL)	185,85 ± 50,79	85 ± 5,9	0,000
Colesterol Total (mmol/L)	174,82 ± 27,08	170,25 ± 25,72	0,771
HDL Colesterol (mmol/L)	59,66 ± 11,93	66,37 ± 13,33	0,058
LDL Colesterol (mmol/L)	106,32 ± 21,00	95,18 ± 16,26	0,075
TGC (mmol/L)	69,50 ± 26,56	66,94 ± 22,82	0,955

(Datos en medias ± DS)

La tensión arterial sistólica es similar en controles sanos y diabéticos; sin embargo, la tensión arterial diastólica es mayor en este último grupo con una diferencia estadísticamente significativa: TAD (diabéticos)= $68,35 \pm 8,16$ mmHg Vs TAD (controles)= $64,36 \pm 9,08$ mmHg (p 0,012) (Tabla 9). Esta situación se repite al realizar la comparación separadamente por sexo, manteniendo la significación estadística (p 0,043 en niños y p 0,029 en niñas) (Tablas 10 y 11).

Tanto la colesterolemia total como el LDL colesterol presentan un valor mayor en los niños con diabetes que en los controles (Tabla 9), alcanzando la significación estadística en éste último parámetro (p 0,036).

5.2.b.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL Y VALORES DE GIMc DE AMBOS GRUPOS

Los resultados del análisis comparativo entre diabéticos y controles de estas variables quedan recogidos en las Tablas 12, 13 y 14.

Tabla 12: Parámetros de rigidez arterial y GIMc

	DM	Controles	p
N	81	47	-
Índice Beta Rigidez	3,29 ± 0,74	3,51 ± 0,86	0,123
Módulo Elástico (kPa)	38,22 ± 9,33	39,71 ± 9,1	0,383
Compliance (mm²/kPa)	1,5 ± 0,37	1,41 ± 0,32	0,246
Índice Aumento (%)	4,81 ± 12,65	8,31 ± 17,7	0,239
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,74 ± 0,46	3,74 ± 0,38	0,913
GIMc Medio (mm)	0,47 ± 0,06	0,44 ± 0,07	0,002
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,06	0,49 ± 0,07	0,001

(Datos en medias ± DS)

Tabla 13: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los niños

	DM	Controles	p
N	39	31	-
Índice Beta Rigidez	3,1 ± 0,58	3,38 ± 0,92	0,138
Módulo Elástico (kPa)	36,90 ± 8,15	39,22 ± 10,08	0,290
Compliance (mm²/kPa)	1,57 ± 0,38	1,49 ± 0,31	0,409
Índice Aumento (%)	5,88 ± 14	11,92 ± 18,44	0,138
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,69 ± 0,42	3,72 ± 0,41	0,768
GIMc Medio (mm)	0,48 ± 0,05	0,46 ± 0,06	0,110
GIMc Máximo (mm)	0,54 ± 0,06	0,51 ± 0,07	0,053

(Datos en medias ± DS)

Tabla 14: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de las niñas

	DM	Controles	p
N	42	16	-
Índice Beta Rigidez	3,66 ± 0,83	3,75 ± 0,67	0,203
Módulo Elástico (kPa)	39,45 ± 10,25	40,65 ± 7,03	0,669
Compliance (mm²/kPa)	1,43 ± 0,36	1,27 ± 0,28	0,118
Índice Aumento (%)	3,86 ± 11,37	1,30 ± 14,19	0,313
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,77 ± 0,49	3,78 ± 0,32	0,932
GIMc Medio (mm)	0,47 ± 0,06	0,39 ± 0,07	0,000
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,06	0,46 ± 0,07	0,014

(Datos en medias ± DS)

El módulo elástico y el índice de aumento son superiores en el grupo control comparado con el grupo diabético, encontrándose también esta diferencia si se estudian aisladamente los varones. En la valoración del índice β de rigidez y la complianza los resultados son contradictorios. En cuanto al índice β de rigidez existe una cierta tendencia a presentar valores más bajos en los niños con diabetes que en los controles. Por el contrario, los valores de complianza son mayores en los niños con diabetes que en los controles. La velocidad de la onda de pulso aparece discretamente mayor en el grupo diabético, sin llegar a ser estadísticamente significativa (Tabla 12, Figura 12).

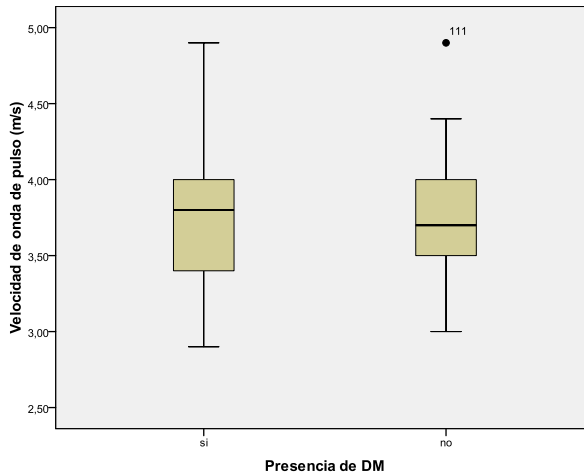


Figura 12: Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en DM y no DM

Los valores del parámetro grosor íntima-media carotídeo (GIMc) son claramente superiores en el grupo diabético, siendo esta diferencia estadísticamente significativa: GIMc Medio (diabéticos)= $0,47 \pm 0,056$ mm Vs GIMc Medio (controles)= $0,43 \pm 0,072$ mm (p 0,002) y GIMc Máximo (diabéticos)= $0,53 \pm 0,060$ mm Vs GIMc Máximo (controles)= $0,49 \pm 0,074$ mm (p 0,001) (Tabla 12, Figura 13).

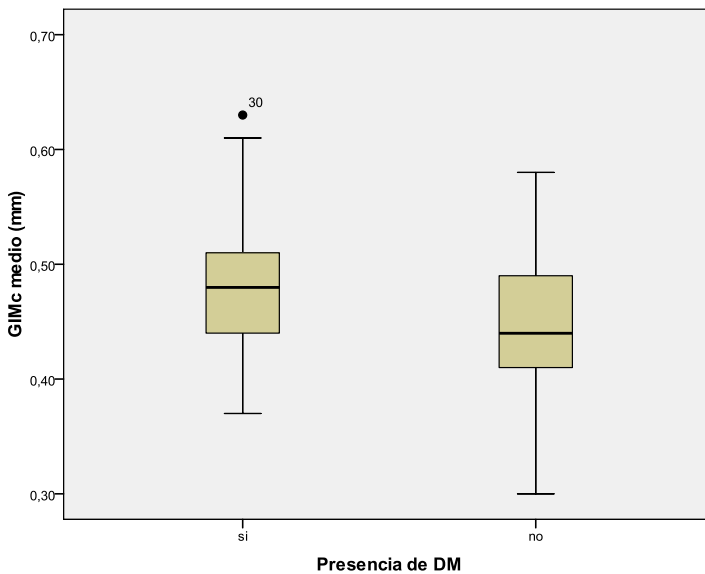


Figura 13: Diagrama de cajas. GIMc medio en DM y no DM

Estas diferencias se mantienen especialmente en el grupo femenino: GIMc Medio (niñas con diabetes)= $0,47 \pm 0,058$ mm Vs GIMc Medio (controles niñas)= $0,39 \pm 0,07$ mm (p

0,000) y GIMc Máximo (niñas con diabetes)= $0,53 \pm 0,06$ mm
Vs GIMc Máximo (controles niñas)= $0,46 \pm 0,07$ mm (p 0,014).
Pero son los varones los que presentan valores más elevados
de este índice (Figuras 14, 15 y 16. Tabla 15).

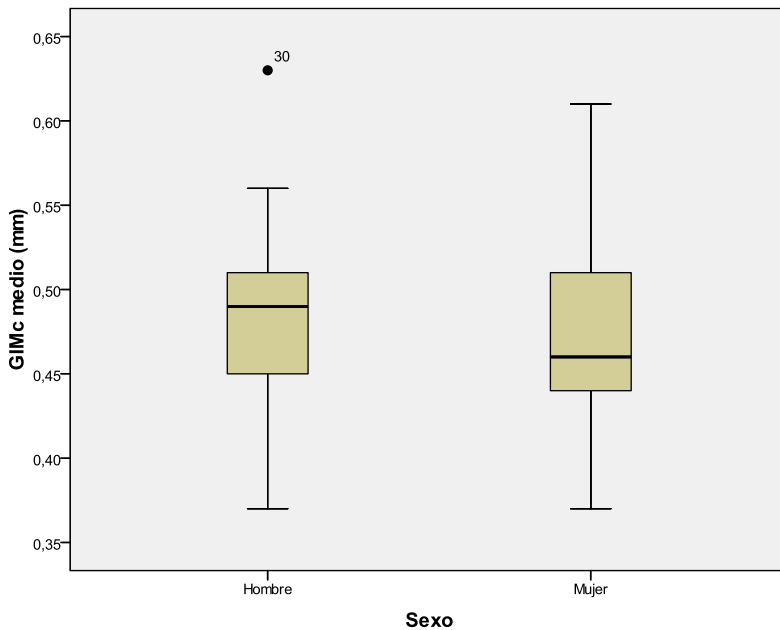


Figura 14: Diagrama de cajas. GIMc medio en los niños con diabetes, agrupados según el sexo

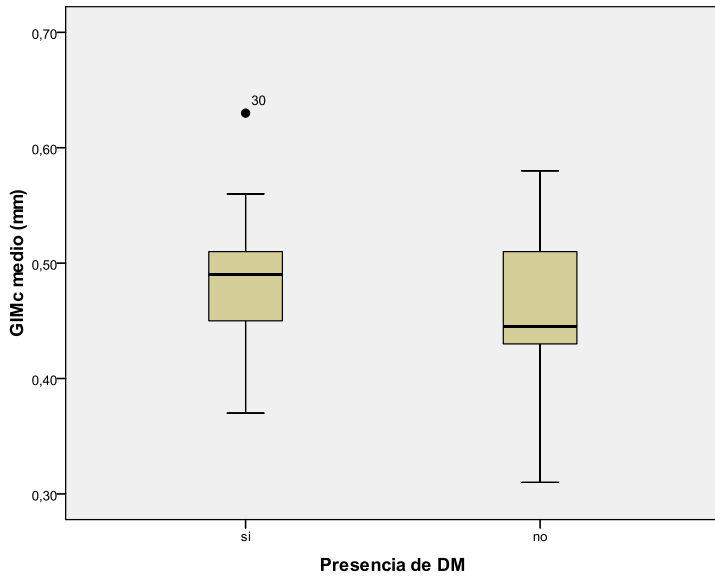


Figura 15: Diagrama de cajas. GIMc medio en niños con y sin DM

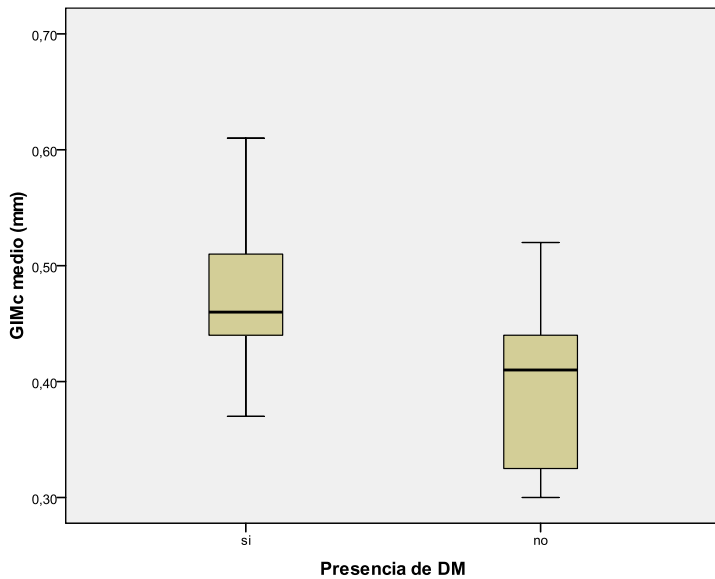


Figura 16: Diagrama de cajas. GIMc medio en niñas con y sin DM

Tabla 15: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de casos y controles, agrupados por género

	Todos Casos	Niños	Niñas	Todos Control	Niños	Niñas
Edad (años)	12,8±2,7	12,7±2,9	12,9±2,7	13,2±2,5	13,5±2,4	12,6±2,7
Índice Beta Rigidez	3,29±0,74	3,1±0,58	3,66±0,83	3.51±0.86	3,38±0,92	3.75±0.67
Módulo Elástico (kPa)	38,22±9,33	36,9±8,15	39,45±10,25	39.7±9.1	39,22±10,08	40.65±7.03
Complianza (mm²/kPa)	1,5±0,37	1,57±0,38	1,43±0,36	1.42±0.32	1,49±0,31	1.27±0.28
Índice Aumento	4,82±12,65	5,88±14	3,86±11,37	8.31±17.7	11,92±18,44	1.30±14.19
Velocidad Onda Pulso (m/s)	4,13±3,5	3,69±0,42	4,53±4,84	3.34±0.38	3,72±0,41	3.78±0.32
GIMc Medio (mm)	0,47±0,056	0,48±0,052	0,47±0,058	0.43±0.072	0,48±0,052	0.39±0.07
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,06	0,54 ± 0,06	0,53 ± 0,06	0,49 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,46 ± 0,07

(Datos en medias ± DS)

5.2.c.- GRUPO DIABETES MELLITUS

5.2.c.1.- Estudio comparativo por grupos realizados según el grado de control de la enfermedad

Los niños con mejor control metabólico parecen tener una complianza e índice de aumento mayores en comparación con el grupo de peor control (Tabla 16, Figura 17).

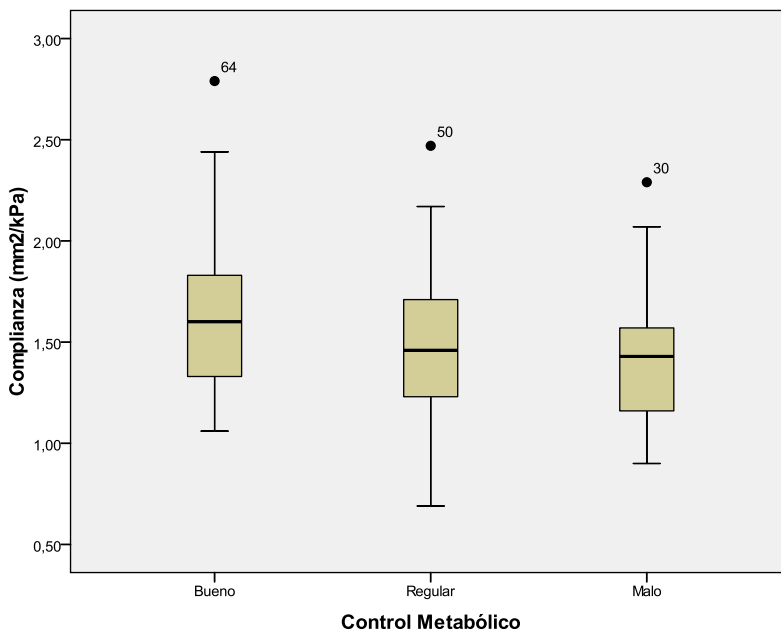


Figura 17: Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su control metabólico

Tabla 16: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según control metabólico

	Bueno	Regular	Malo	p
N	22	33	24	
Índice Beta Rigidez	3,01 ± 0,54	3,37 ± 0,74	3,34 ± 0,83	0,167
Módulo Elástico (kPa)	33,68 ± 5,85	39,03 ± 9,49	40,08 ± 10,21	0,036
Complianza (mm²/kPa)	1,65 ± 0,40	1,47 ± 0,36	1,42 ± 0,34	0,101
Índice Aumento (%)	7,54 ± 15,05	4,97 ± 10,36	2,95 ± 13,35	0,288
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,53 ± 0,29	3,76 ± 0,43	3,83 ± 0,55	0,142
GIMc Medio (mm)	0,46 ± 0,05	0,48 ± 0,05	0,48 ± 0,06	0,312
GIMc Máximo (mm)	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,54 ± 0,07	0,588

(Datos en medias ± DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Existe una cierta tendencia a presentar valores más altos de índice β de rigidez y velocidad de la onda de pulso en el grupo de control metabólico malo (Figura 18).

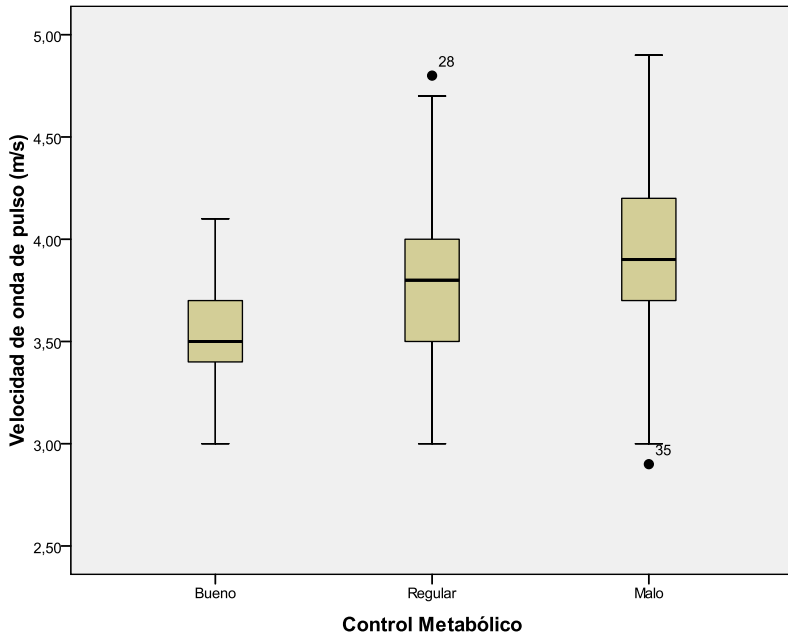


Figura 18: Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su control metabólico

Claramente, se encuentran cifras de GIMc Medio y Máximo más elevadas conforme peor es el control metabólico, así en el grupo de mal control metabólico encontramos valores de GIMc Medio $0,48 \pm 0,061$ mm Vs GIMc Medio $0,46 \pm 0,054$ mm en el grupo de muy buen control metabólico (Tabla 16, Figura 19).

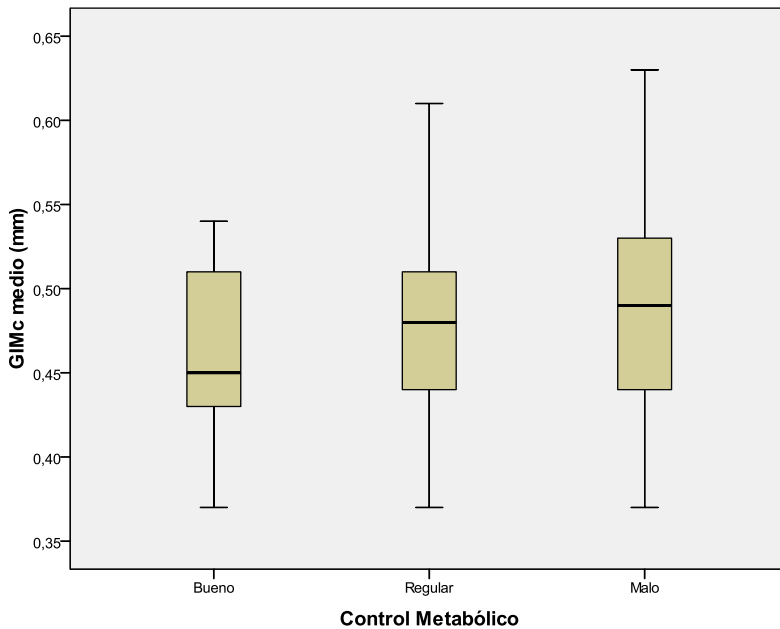


Figura 19: Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su control metabólico

Para simplificar la interpretación, si se estratifican los pacientes diabéticos únicamente en dos grupos en función de su control metabólico, bueno y malo, las diferencias encontradas coinciden con las comentadas anteriormente. Así, el GIMc Medio (buen control)= $0,47 \pm 0,053$ mm Vs GIMc Medio (mal control)= $0,68 \pm 0,061$ mm (Tabla 17).

Tabla 17: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según control metabólico ajustado en dos categorías

	Bueno	Malo	p
N	55	24	
Índice Beta Rigidez	3,23 ± 0,68	3,34 ± 0,83	0,546
Módulo Elástico (kPa)	36,89 ± 8,58	40,08 ± 10,21	0,156
Complianza (mm²/kPa)	1,54 ± 0,38	1,42 ± 0,34	0,199
Índice Aumento (%)	6,01 ± 12,41	2,95 ± 13,35	0,120
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,67 ± 0,39	3,85 ± 0,55	0,190
GIMc Medio (mm)	0,47 ± 0,05	0,68 ± 0,06	0,315
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,06	0,54 ± 0,06	0,867

(Datos en medias ± DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

5.2.c.2.- Estudio comparativo por grupos realizados según el tiempo de evolución de la enfermedad

Los grupos formados son:

- Grupo 1: tiempo de evolución < 5 años, N = 33
- Grupo 2: tiempo de evolución ≥ 5 años y < 10 años, N = 30
- Grupo 3: tiempo de evolución ≥ 10 años, N = 16

Los resultados obtenidos sobre los distintos parámetros de rigidez arterial en estos grupos quedan reflejados en la Tabla 18. Se encuentra una pérdida de dos casos por falta de información acerca del tiempo de evolución diabética.

Es destacable la tendencia al aumento del Índice β de rigidez asociado a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad ($3,59 \pm 0,96$ en el grupo 3 frente a $3,03 \pm 0,63$ en el grupo 1; $p 0,036$); lo mismo ocurre con el módulo elástico y el GIMc máximo (Tabla 18). Sin embargo, la complianza disminuye con los años de evolución diabética (Figura 20). La

velocidad de la onda de pulso y el GIMc medio son mayores en el grupo 2 con respecto a los demás grupos (Figuras 21 y 22).

Tabla 18: Parámetros de rigidez arterial y GIMc de los casos, según el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus

	< 5 años	≥ 5 < 10 años	≥ 10 años	P
N	33	30	16	
Índice Beta Rigidez	3,03 ± 0,63	3,34 ± 0,65	3,59 ± 0,96	0,036
Módulo Elástico (kPa)	35,22 ± 8,61	39,99 ± 9,16	40,87 ± 10,18	0,082
Compliance (mm²/kPa)	1,62 ± 0,42	1,43 ± 0,32	1,39 ± 0,35	0,068
Índice Aumento (%)	5,49 ± 13,10	6,20 ± 13,33	2,23 ± 11,53	0,641
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,60 ± 0,41	3,81 ± 0,46	3,79 ± 0,50	0,093
GIMc Medio (mm)	0,47 ± 0,04	0,48 ± 0,06	0,47 ± 0,07	0,900
GIMc Máximo (mm)	0,53 ± 0,05	0,53 ± 0,06	0,54 ± 0,08	0,897

(Datos en medias ± DS) GIMc: grosor íntima-media carotídeo

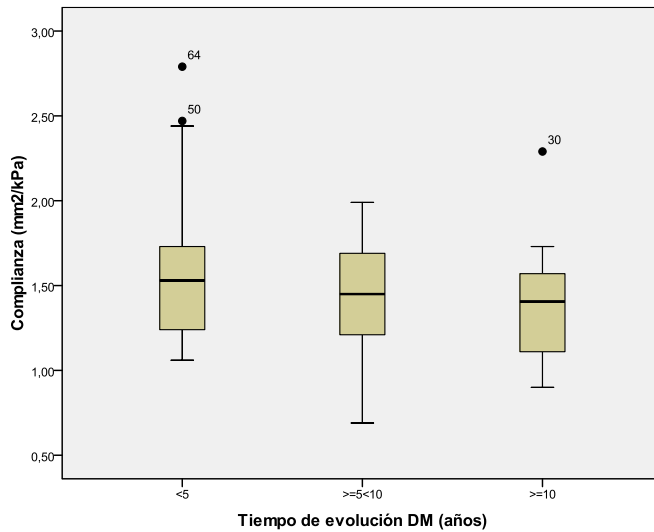


Figura 20: Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

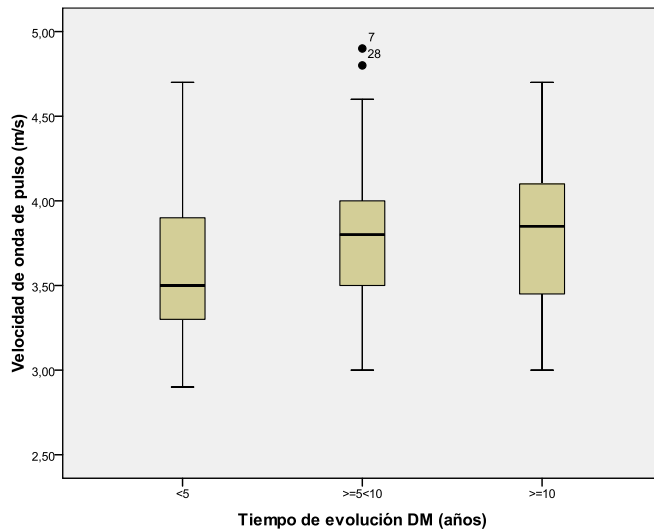


Figura 21: Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

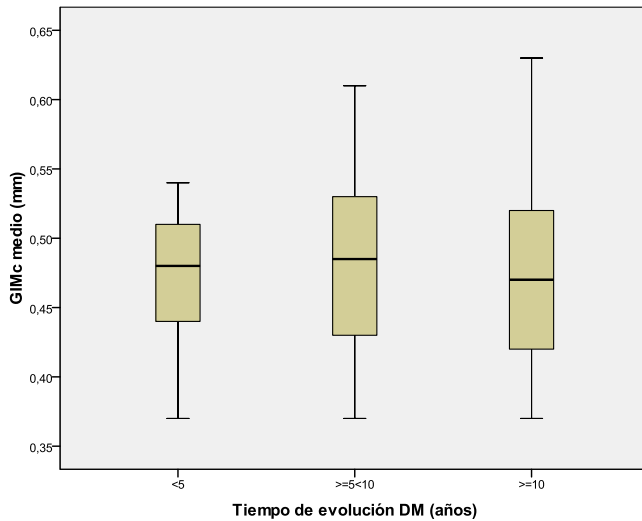


Figura 22: Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

5.2.c.3.- Influencia del grado de control metabólico y tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus en los parámetros de rigidez arterial y GIMc

Los análisis de correlación practicados entre los diversos parámetros de rigidez arterial con el grado de control metabólico quedan reflejados en la Tabla 10 del Anexo. A su vez, los resultados de los análisis de correlación entre los parámetros de rigidez arterial y el tiempo de evolución de la

Diabetes Mellitus se exponen en la Tabla 11 del Anexo. No se encuentra ninguna relación lineal entre las variables estudiadas.

5.2.c.4.- Asociación entre la edad, las variables antropométricas, el estado puberal, la tensión arterial y las características metabólicas con los parámetros de rigidez arterial y GIMc en los niños con Diabetes Mellitus

Los resultados de los análisis de correlación y regresión lineal simple realizados entre las variables mencionadas se encuentran en el Anexo, Tablas 12-18.

Se encuentra una relación positiva débil y estadísticamente significativa entre la edad y el índice β de rigidez (Coeficiente de Pearson 0,335; p 0,002; Tabla 12 del Anexo). La edad explica un 11,2% de la variabilidad del índice β de rigidez, aumentando un promedio de 0,09 el mencionado índice por cada aumento de un año de edad. La relación también es positiva entre la edad y el módulo elástico (Pearson 0,377; p 0,001; Tabla 13 del Anexo); explicando un 14,2% de la variabilidad del módulo elástico, que aumenta un 1,28 kPa por

cada aumento de un año de edad. La complianza disminuye con el aumento de edad, siguiendo una relación lineal negativa (Pearson -0,363; p 0,001; Tabla 14 del Anexo). La edad explica un 13,2% de la variabilidad de la complianza, disminuyendo un promedio de 0,05 mm²/kPa por cada aumento de un año de edad. No se encuentra relación entre la edad y el resto de los parámetros de rigidez arterial (índice de aumento y velocidad de la onda de pulso; Tablas 15 y 16 del Anexo) ni con el GIMc medio y máximo (Tablas 17 y 18 del Anexo).

Existe una relación estadísticamente significativa entre el peso y el módulo elástico (Rho de Spearman 0,406; p 0,000; Tabla 13 del Anexo) y también con la velocidad de la onda de pulso (Rho de Spearman 0,345; p 0,002; Tabla 16 del Anexo). El peso explica hasta un 11% de la variabilidad del módulo elástico, aumentando 0,227 kPa por cada Kg de aumento ponderal. No se encuentra relación entre el peso y otros parámetros de rigidez arterial (Tablas 12, 14 y 15 del Anexo) ni con el GIMc medio y máximo (Tablas 17 y 18 del Anexo).

Entre el IMC y el módulo elástico se observa una relación positiva débil y estadísticamente significativa (Rho de Spearman 0,330; p 0,002; Tabla 13 del Anexo). El IMC explica un 9,4% de la variabilidad del módulo elástico, aumentando un promedio de 0,918 kPa el mencionado índice por cada aumento de un Kg/m² el IMC. No existe relación con otros parámetros de rigidez arterial (Tablas 12, 14-16 del Anexo), tampoco con el GIMc medio y máximo (Tablas 17 y 18 del Anexo).

Los perímetros braquial y abdominal se relacionan de forma positiva débil y con significación estadística con el módulo elástico (Rho de Spearman 0,369; p 0,001 y Pearson 0,374; p 0,001; respectivamente, Anexo, Tabla 13). No existe relación con el resto de parámetros (Tablas 12, 16-18 del Anexo). El perímetro braquial explica un 12,5% de la variabilidad del módulo elástico, y el abdominal un 14%; aumentando un promedio de 0,919 y 0,396 kPa respectivamente, por cada cm de aumento de estos dos índices antropométricos.

El estado puberal según Tanner está relacionado con algunos parámetros de rigidez arterial alcanzando la significación estadística. Se encuentra relación positiva débil con el índice β de rigidez (Rho de Spearman 0,379; p 0,000; Tabla 12 del Anexo), con el módulo elástico (Rho de Spearman 0,437; p 0,000; Tabla 13 del Anexo) y con la velocidad de la onda de pulso (Rho de Spearman 0,362; p 0,001; Tabla 16 del Anexo). El estado puberal explica un 13,7% de la variabilidad del índice β de rigidez y un 16,7% de la variabilidad del módulo elástico. La relación entre el estado puberal y la complianza es negativa (Rho de Spearman -0,402; p 0,000; Tabla 14 del Anexo) y explica un 15,2% de la variabilidad de la complianza. No se encuentra relación con el índice de aumento, GIMc medio y máximo (Tablas 15-17 el Anexo).

La tensión arterial se relaciona con los parámetros de rigidez arterial, encontrando los siguientes resultados. Existe una relación positiva y estadísticamente significativa entre la tensión arterial sistólica con el módulo elástico (Rho de Spearman 0,505; p 0,000; Tabla 13 del Anexo) y con la velocidad de la onda de pulso (Rho de Spearman 0,518; p

0,000; Tabla 16 del Anexo). La TAS explica hasta un 26,6% de la variabilidad del módulo elástico, aumentando un 0,446 kPa por cada mmHg. La relación con la complianza es negativa (Rho de Spearman -0,431; p 0,000; Tabla 14 del Anexo), la tensión arterial sistólica explica hasta un 14,2% de la variabilidad de la complianza, disminuyendo un 0,013 mm²/kPa por cada mmHg. En cuanto a la tensión arterial diastólica, sólo se encuentra relación con el módulo elástico (Coeficiente de Pearson 0,325; p 0,003; Tabla 13 del Anexo), explica un 10,6% de la variabilidad del módulo elástico, aumentando hasta 0,373 kPa por cada mmHg. No se observa relación entre la tensión arterial sistólica y diastólica con el resto de parámetros de rigidez arterial y GIMc medio y máximo (Tablas 12, 15, 17 y 18).

Con el resto de variables estudiadas: talla, pliegues tricípital y subescapular, glucemia, HbA1c, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos no se encuentra relación con de los parámetros de rigidez arterial y GIMc.

5.2.c.5.- Estudio comparativo de los parámetros de rigidez arterial y GIMc en función de la historia familiar de Diabetes Mellitus o antecedentes de enfermedad cardiovascular

Los valores que adquieren las variables en función de la presencia o no de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus o enfermedad cardiovascular se encuentran en las Tablas 19 y 20. No se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las distintas variables en los grupos mencionados.

Tabla 19: Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus

	AF DM	Sin AF DM	p
N	13	64	
Índice Beta Rigidez	3,47 ± 0,60	3,26 ± 0,76	0,129
Módulo Elástico (kPa)	41,08 ± 11,43	37,84 ± 8,89	0,314
Complianza (mm²/kPa)	1,35 ± 0,46	1,52 ± 0,37	0,311
Índice Aumento (%)	6,43 ± 14,58	4,41 ± 12,58	1,000
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,85 ± 0,57	4,22 ± 3,96	0,558
GIMc Medio (mm)	0,463 ± 0,06	0,479 ± 0,05	0,378
GIMc Máximo (mm)	0,523 ± 0,04	0,536 ± 0,06	0,554

DM: Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular; GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 20: Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

	AF ECV	Sin AF ECV	p
N	4	72	
Índice Beta Rigidez	3,50 ± 0,79	3,27 ± 0,74	0,548
Módulo Elástico (kPa)	41 ± 12,11	38 ± 9,28	0,618
Complianza (mm²/kPa)	1,34 ± 0,24	1,50 ± 0,39	0,371
Índice Aumento (%)	10,20 ± 23,64	4,66 ± 12,26	0,909
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,95 ± 0,69	4,15 ± 3,71	0,562
GIMc Medio (mm)	0,427 ± 0,06	0,478 ± 0,05	0,113
GIMc Máximo (mm)	0,497 ± 0,03	0,535 ± 0,06	0,164

DM: Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular; GIMc: grosor íntima-media carotídeo

6.- DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

6.1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES

Aceptado que el proceso de la aterosclerosis podría empezar ya durante la infancia, y que su progresión en la juventud estaría influenciada por la presencia de factores de riesgo tales como hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y diabetes tipo 1 o tipo 2⁽⁵²⁾; es esperable que nuestros resultados coincidan con estas premisas, al menos parcialmente, ya que el grosor aumentado de la íntima arterial y la alteración de las propiedades elásticas de las arterias están consideradas como la primera fase de la alteración vascular⁽¹¹³⁾.

La población sometida a estudio está formada por niños y adolescentes con una edad de $12,81 \pm 2,75$ años y un tiempo medio de evolución de la diabetes de alrededor de 6,5 años, siendo escaso el número de pacientes con tiempo de evolución igual o superior a 10 años. Su desarrollo pondo-

estatural es normal, así como sus cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Estas características la hacen similar a algunos de los grupos de niños y jóvenes con diabetes en los que se han realizado los estudios de valoración aterosclerótica^(84, 114-118).

El control metabólico de nuestro niños, definido por la HbA1c, es aceptable ($7,92 \pm 1,05\%$; rango 6,32 - 11,76%), siendo escaso el número de valores de hemoglobina glicosilada igual o superiores a 10%. Ello no debería haber supuesto, en principio, un problema para la elaboración de los grupos según el nivel de control metabólico; no obstante, en el establecimiento de éstos, se tuvieron en cuenta otra serie de aspectos. Si únicamente se considerara mal controlado al niño con hemoglobina glicosilada igual o superior a 8,5%, en este grupo contaríamos con 14 pacientes. Sin embargo, cuando se valora, además, la actitud negativa que mostraban los niños con respecto a su condición diabética, la ausencia de voluntariedad por llevar un adecuado control metabólico y la carencia de responsabilidad en la toma de decisiones referentes al tratamiento, este grupo aumenta (Tabla 16).

Por todo lo anteriormente especificado en relación a la edad, tiempo de evolución diabética y grado de control metabólico, cabría pensar a priori que no deberían existir en esta población excesivos cambios ateroscleróticos precoces. Se ha demostrado su existencia, encontrándose alteraciones en la exploración ecográfica realizada, y sobre todo, se ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas si se comparan los valores de los parámetros estudiados con los hallados en el grupo control.

6.2.- PARÁMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL Y GIMc

El índice grosor íntima-media carotídeo (GIMc), cuantificado mediante ecografía modo B de alta resolución, es un buen índice predictivo de futuros eventos cardiovasculares, incluyendo ictus o infarto agudo de miocardio, como ya ha sido referido repetidamente^(113, 119, 120). Presenta una buena correlación con los factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis del territorio coronario⁽¹²¹⁾. Su técnica accesible y no invasiva muestra resultados comparables a los obtenidos en

otras exploraciones, como la angiografía coronaria⁽¹²²⁾ o la ecografía intravascular^(123, 124).

Se han estudiado otros parámetros como el grosor externa-media carotídeo o el valor máximo del grosor íntima-media⁽¹²⁵⁾. Sin embargo, es el grosor medio íntima-media carotídeo el parámetro considerado como marcador más importante y fiable de aterosclerosis precoz, por su correlación con la enfermedad coronaria y como predictor de futuros eventos cardiovasculares en adultos⁽¹²⁶⁾.

A pesar de la evidente utilidad de la valoración del GIMc, hemos de tener en cuenta tres limitaciones. La primera es la relativa a la propia técnica ecográfica, que requiere personal entrenado y un equipo apropiado. La existencia de distintos protocolos de adquisición y tratamiento de los datos dificulta la comparación de los resultados entre los diferentes estudios, lo que formaría la segunda de las limitaciones. En la presente investigación, todas las exploraciones ecográficas han sido realizadas por una única persona con amplia experiencia en la técnica. Tal y como recomienda American Heart Association⁽⁹³⁾,

para minimizar la variabilidad de los resultados, se toman las mediciones del GIMc en la pared arterial más alejada del transductor ecográfico, calculando la media de un mínimo de 3 determinaciones. El análisis de las imágenes almacenadas en el equipo ecográfico, para estimar la rigidez arterial, se realiza con un software automático, evitando la evaluación manual, disminuyendo así la variabilidad inter e intraobservador. La tercera de las limitaciones en el estudio del GIMc, es la carencia de valores de referencia para la población pediátrica en el territorio español. Es por ello que, para poder efectuar comparaciones de los resultados obtenidos, se han realizado mediciones a una población sana de semejantes características a la estudiada con diabetes.

Hemos encontrado que los niños con diabetes, independientemente de estar bien o mal controlados, tienen un índice GIMc superior a la población sana de igual edad y sexo. Este resultado no es de extrañar, dado que la diabetes en sí misma es reconocida como factor que aumenta el riesgo de aterosclerosis precoz. Sin embargo, en la bibliografía revisada no hay unanimidad en este sentido. Frente a Järvisalo^(92, 127) y

otros autores^(66, 113, 114, 120, 128) que refieren, al igual que lo hallado en el presente trabajo, valores significativamente elevados de velocidad de onda de pulso y GIMc, otros autores^(114, 117, 129, 130) no encuentran diferencias entre niños con diabetes y sin ella. Estos aspectos dispares podrían ser debidos, en parte al menos, a las técnicas ecográficas realizadas, cuya dificultad es conocida, ya referido anteriormente; o bien derivado de las diferencias entre los grupos poblacionales estudiados, como el rango de edad, la gravedad, duración y control metabólico de la diabetes o un limitado tamaño muestral.

Se podría interpretar que estos últimos aspectos serían los responsables de haber provocado algunos resultados poco esperables en nuestro estudio, como por ejemplo, cifras más elevadas del índice β de rigidez en los controles o aumento de la complianza en los niños con Diabetes, al igual que lo publicado por algunos grupos de trabajo⁽⁸⁴⁾. Cuando se analizan de forma conjunta los datos nos encontramos con esta paradoja, que los controles parecen tener mayor rigidez arterial que los casos. Otro aspecto que podría interferir en la

interpretación de estos resultados es una cierta heterogeneidad de la población control, ya que aunque las edades de los dos grupos son similares, el estado puberal en algunos niños control es más avanzado que en los niños con diabetes, aunque sin significación estadística.

En adultos se ha detectado una tasa de progresión del GIMc de 0.017-0.02 mm/año en sujetos sanos con una edad media de 40 años⁽¹³¹⁾, y otros grupos de trabajo refieren una diferencia de 0.016 mm/año en sujetos diabéticos de 18.9 ± 3.3 años de edad media⁽¹³²⁾. Sin embargo, los resultados en la población infantil son contradictorios; frente a algunos autores que no encuentran esta relación⁽¹³³⁾, otros demuestran una correlación débil pero estadísticamente significativa del GIMc con la edad^(134, 135), y también con la talla y el IMC⁽⁹⁵⁾. En nuestro estudio, hemos encontrado una relación positiva débil y estadísticamente significativa entre la edad, el índice β de rigidez y el módulo elástico. La relación con la complianza es negativa, de forma que ésta disminuye con el paso de los años, tal y como era de esperar. Otros autores encuentran además relación entre la edad y el resto de los parámetros de rigidez

arterial, así como con el GIMc⁽¹³⁵⁾. De forma independiente, hay mayor rigidez y espesor arterial en los niños con Tanner 3 y 4, al igual que refieren otros grupos de trabajo⁽¹³⁶⁾. Hemos podido demostrar una relación positiva con significación estadística con el índice β de rigidez, el módulo elástico y la velocidad de la onda de pulso, y, negativa con la complianza.

La diferencia en los valores del GIMc entre el sexo masculino y femenino observada en nuestro estudio (cifras de GIMc superiores en niños, con respecto a niñas) coincide con la referida en la literatura^(13, 116, 136-138).

Control metabólico

Aunque existe controversia acerca del mecanismo exacto de cómo influye el control de la diabetes en la aparición de aterosclerosis en los pacientes con DM1, tal efecto es evidente. La exposición crónica a cifras elevadas de glucosa en sangre (en concreto el grado y la duración de la hiperglucemia) está claramente relacionada con el desarrollo de complicaciones macrovasculares y aumento del riesgo

cardiovascular en adultos y preadolescentes con Diabetes Mellitus^(114, 122, 123, 139, 140).

Al igual que el grupo noruego dirigido por Margeirsdottir⁽⁸⁴⁾, en este estudio no hemos observado asociación entre el GIMc y la glucemia. La correlación positiva entre el GIMc y la glucemia en ayunas sugiere que la acumulación de los productos finales de glicación, presentes por la deficiencia de insulina, aumenta el estrés oxidativo con el consiguiente daño celular. Esta hipótesis se ve reforzada por la correlación negativa encontrada entre el GIMc y las unidades de insulina diarias administradas⁽¹³⁶⁾, que no hemos encontrado en nuestro estudio. La insulina actúa modulando la liberación de sustancias vasodilatadores, como el óxido nítrico o las prostaglandinas, desde el endotelio vascular, mediante la estimulación-inhibición del sistema nervioso simpático y protegiendo a las células musculares espumosas del vaso sanguíneo de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo⁽¹⁴¹⁾. Por lo tanto, estos efectos vasodilatadores y antioxidantes están disminuidos en los casos de deficiencia de insulina. En nuestros casos, las cifras de glucosa registradas no fueron

recogidas necesariamente en ayunas, ya que la mayoría de los pacientes se realizaban la determinación en la propia consulta, sin llegar en ayunas desde la noche anterior. Además, los cambios encontrados en el GIMc son relativamente pequeños y el tiempo de seguimiento ha sido corto, en comparación con el llevado a cabo por otros estudios que sí han encontrado relación entre el GIMc y la glucemia^(136, 142). Tampoco hemos encontrado una clara relación lineal entre el GIMc y la HbA1c, lo que sí coincide con la mayoría de los datos publicados⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾. Como se ha explicado anteriormente, la Diabetes Mellitus compromete la función endotelial mediante la reducción del óxido nítrico producido por las células endoteliales. Esta disfunción se ha relacionado con los niveles de HbA1c en los niños con diabetes^(145, 146). Sin embargo, los datos referidos en la literatura indican que estos cambios estructurales no se pueden relacionar con simples parámetros como la HbA1c en edades tempranas. Hallazgo corroborado en el presente trabajo. Cuando se tiene en cuenta, para la estimación del control metabólico, además de la HbA1c, la valoración integrada de todos los factores que influyen en el manejo de la diabetes del niño o adolescente, hemos encontrado una

tendencia al empeoramiento de los parámetros de rigidez arterial y aumento del índice GIMc, en los pacientes con mal control metabólico, en comparación con los que llevan un buen control de su diabetes (Figuras 17-19).

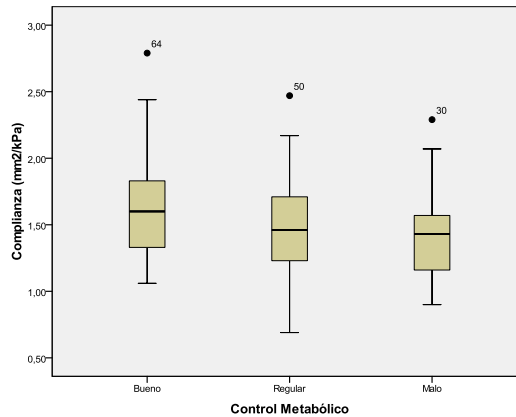


Figura 17: Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su control metabólico

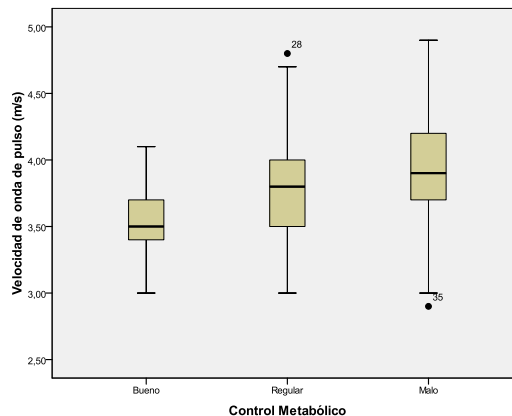


Figura 18: Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su control metabólico

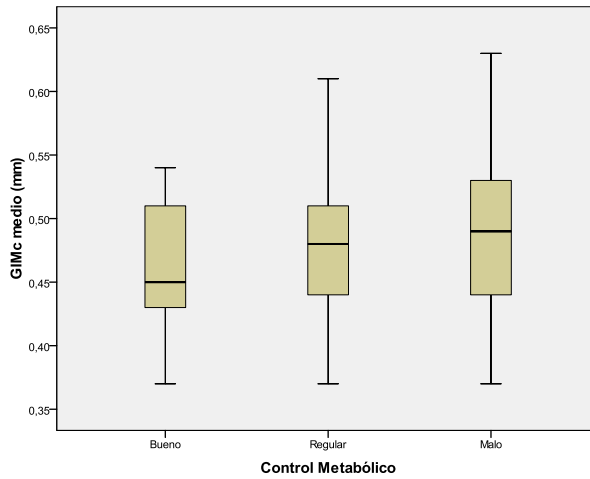


Figura 19: Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su control metabólico

Una vez más, las exploraciones precoces de cualquier problema que vaya a surgir, o que ya esté surgiendo, en el niño con DM1, pueden influir en la toma de decisiones secundarias para evitar el progreso de estos hallazgos. Así, los resultados obtenidos deben ser comunicados a los padres y pacientes, como posible motivación de comportamientos posteriores en orden de conseguir un control metabólico óptimo. Ahora bien, nos encontramos frente a un nuevo reto en el manejo del niño con DM1. ¿Cómo explicar estos hallazgos a pacientes y familiares, si tenemos en cuenta la incertidumbre que rodea estos estudios? ¿Podemos asegurar con veracidad que

mejorar el control metabólico, consiguiendo un descenso de la HbA1c, va a frenar el incremento del GIMc? La DM1 es una entidad poco percibida por los niños que la padecen, ya que no les ocasiona ningún síntoma que ellos relacionan con estar enfermos (dolor, fiebre, malestar etc). La experiencia clínica nos muestra, que muchos de estos pacientes no entienden su condición, y la tratan como si fuera una “enfermedad virtual”. Esta situación a veces cambia cuando aprenden a identificar los síntomas físicos de la hipoglucemia, a pesar de que en muchos casos éstas pasan desapercibidas. Sin embargo, siguen sin asumir las complicaciones micro y macrovasculares que su enfermedad les puede ocasionar a medio o largo plazo. Las determinaciones de los parámetros de elasticidad arterial y del GIMc son datos objetivos, que el propio paciente puede visualizar en el monitor mientras se le realiza la ecografía. Con una explicación previa de la prueba, el niño, sobre todo el adolescente, puede entender cuál es la alteración física que el mal control de su diabetes le está ocasionando. La realización de la ecografía, y sus resultados alterados si los hubiera, pueden ser utilizados para explicar a pacientes y familiares las

alteraciones vasculares que presenta, con el fin de alentarles a mejorar el control metabólico de su diabetes.

En este sentido, los resultados del Diabetes Control and Complications Trial son alentadores; demuestran que el tratamiento intensivo de la DM1 con múltiples dosis de insulina diarias (en función de los resultados de las glucemias capilares, el ejercicio realizado y las raciones de hidratos de carbono) reduce la progresión del GIMc, en una población diabética de entre 13 y 39 años, controlada durante 12 años. Y este efecto beneficioso sobre el GIMc se percibe sobre todo en los 6 primeros años de terapia^(3, 147). Otros grupos, que estudian este índice en la misma población diabética con dos años de diferencia, observan cifras de HbA1c más elevadas en los pacientes con progresión del GIMc con respecto a los que lo mantienen estable^(115, 143). También, refieren valores más elevados de TAS e IMC en estos pacientes⁽¹⁴⁸⁾. Todo ello refuerza la teoría que hemos estado defendiendo hasta ahora: el mal control metabólico de la DM1 juega un papel importantísimo en la patogénesis de la aterosclerosis subclínica, junto con otros factores de riesgo cardiovascular como la

hipertensión arterial⁽¹⁴⁹⁾ o la obesidad⁽¹⁵⁰⁾. Por tanto, es primordial informar que, además de cuidar la diabetes en sí misma, va a existir un potencial efecto positivo de protección en la salud vascular mediante una nutrición adecuada, un estilo de vida saludable y la práctica regular de ejercicio.

Otros estudios, que refieren también reducción del GIMc, son los realizados en adultos seleccionados con DM1 sometidos a trasplante alogénico de islotes pancreáticos⁽¹⁵¹⁾. En ellos, al restablecer la secreción endógena de insulina cuando se consigue llegar al control metabólico óptimo, existe una mejoría de estos patrones.

En nuestro caso, sería interesante seguir la evolución de los pacientes, con repetición de la exploración ecográfica tras unos años, para conocer su situación. Hay que recordar, sin embargo, que la valoración a largo plazo puede estar sesgada, ya que, como se ha comentado anteriormente, se ha comprobado en adultos que el GIMc aumenta con la edad^(131, 132, 135).

Según lo publicado y referido anteriormente, parece lógico aventurar que los hallazgos ecográficos que indican afectación aterosclerótica subclínica deberían ir seguidos de un tratamiento precoz preventivo, al igual que en la hiperlipidemia familiar⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾. No obstante, está todavía por dilucidar qué estrategias específicas serían las más adecuadas. Serán necesarios más estudios para llegar a una unificación en este sentido, así como valoraciones de riesgo-beneficio de dichas actuaciones.

Tiempo de evolución diabética

Comparados con sus controles sanos de misma edad y sexo, los niños con DM1 tienen arterias más rígidas, y este proceso se inicia mucho antes de que aparezca cualquier signo clínico de enfermedad micro o macrovascular. Este aumento de la rigidez se correlaciona con la duración de la Diabetes Mellitus, independientemente de la edad del paciente⁽¹²¹⁾. En los grupos de niños con DM1 que han sido seguidos a lo largo de los años, con varias valoraciones del GIMc, se ha demostrado un aumento de éste en los de mayor tiempo de evolución de la diabetes⁽¹⁴⁸⁾.

En consonancia con otros estudios^(84, 115, 148), hemos observado un empeoramiento de los parámetros de rigidez arterial, con disminución de la complianza y aumento de la velocidad de la onda de pulso y del índice GIMc, a mayor tiempo de evolución diabética (Figuras 20-22), a pesar de no haber encontrado relaciones lineales entre dichos parámetros. Esta situación, de nuevo, se puede explicar por la influencia de la formación de los productos de glicación de larga vida media, altamente reactivos con las paredes vasculares, que normalmente, y en ausencia de Diabetes Mellitus, tardarían muchos años en desarrollarse.

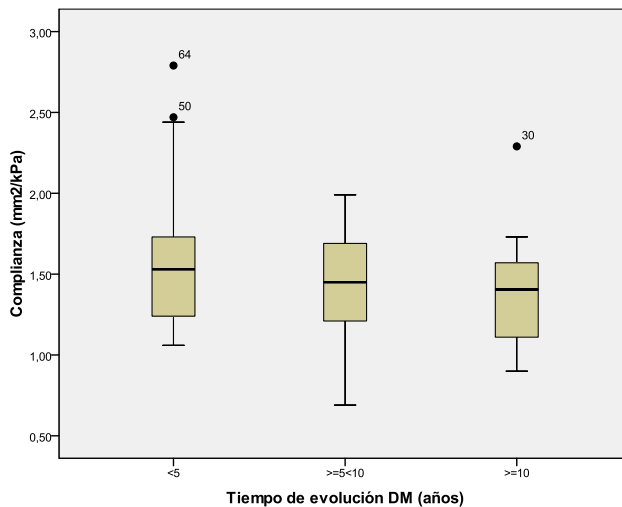


Figura 20: Diagrama de cajas. Complianza en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

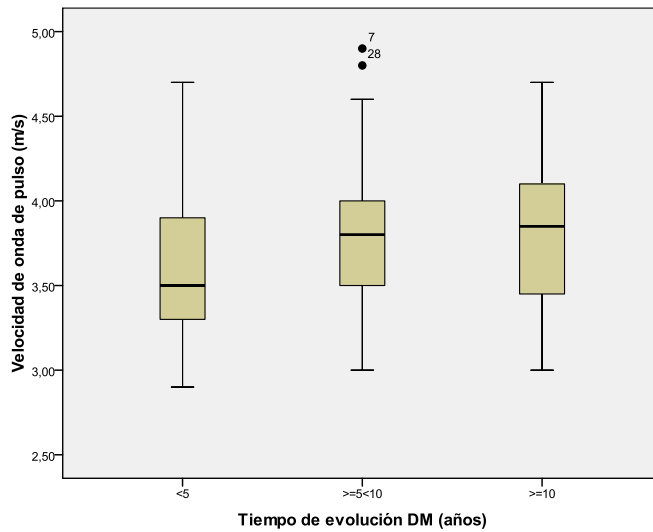


Figura 21: Diagrama de cajas. Velocidad de onda de pulso en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

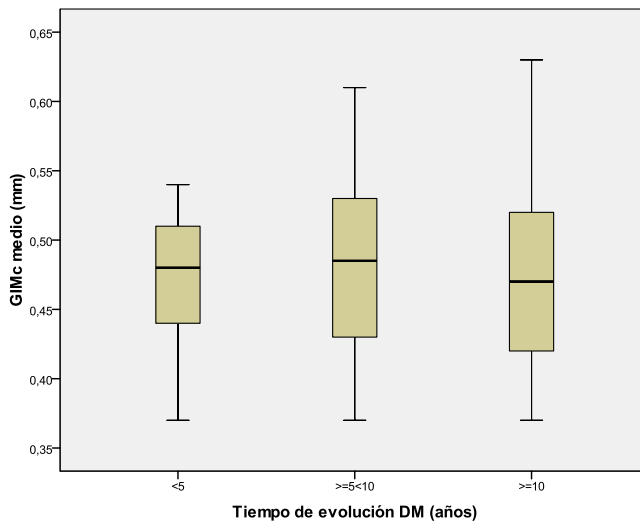


Figura 22: Diagrama de cajas. GIMc medio en los casos, agrupados según su tiempo de evolución diabética

6.3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha demostrado una correlación positiva entre la extensión de las lesiones ateroscleróticas precoces en las arterias aorta y coronarias con la presencia de factores de riesgo cardiovascular⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. De esta forma, un IMC elevado durante la infancia se relaciona con mayor riesgo de enfermedad coronaria de adulto. La hipertensión arterial en el niño puede predecir la misma en el adulto, y ésta se asocia a mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Como ya ha quedado reflejado en la Introducción, la angiopatía específica de la Diabetes Mellitus tipo 1 es predominantemente una enfermedad de los pequeños vasos, pero la aterosclerosis de los grandes vasos se presenta de forma más precoz que en la población no diabética e influye sobre el pronóstico de los órganos afectados por la microangiopatía, así como sobre el pronóstico general, constituyendo la principal causa de muerte⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾.

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 presentan de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que la población no diabética⁽¹⁶¹⁾. En estos pacientes, la instauración en época infantil de su condición diabética y las complicaciones renales añadidas son factores influyentes de la historia natural de la aterosclerosis^(162, 163).

La muestra estudiada no incluye ningún paciente con IMC en el límite de obesidad, y únicamente 4 casos (5%) se encuentran en el rango de sobrepeso; no obstante destaca un IMC mayor en el grupo de niños con diabetes que en los controles, alcanzando significación estadística en el grupo femenino. Estas diferencias deben ocurrir precozmente⁽¹¹⁸⁾, ya que, además de presentar mayor IMC, las niñas con diabetes tienen cifras más elevadas de los perímetros braquial y abdominal, pliegues tricípital y subescapular, niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, y menores de HDL colesterol. El aumento del IMC tendría que guardar una cierta correlación con los parámetros de rigidez arterial, en el presente estudio sólo se encuentra una relación estadísticamente significativa con el módulo elástico, al igual

que sucede con los perímetros braquial y abdominal. No hemos podido demostrar relación lineal de los citados parámetros con el GIMc, coincidiendo con lo publicado⁽¹¹⁸⁾.

Las cifras de tensión arterial, obtenidas mediante el método estándar previamente al inicio del estudio carotídeo, se encuentran dentro de los límites de la normalidad aunque están ligeramente aumentadas en los niños con diabetes. Estas diferencias son significativas en la TAD, tanto en el sexo masculino como en el femenino. Coincidiendo con lo afirmado en la literatura^(155, 164), existe una relación lineal y estadísticamente significativa entre la TAS y el módulo elástico, la velocidad de la onda de pulso y la complianza (siendo esta última correlación negativa). Se ha descrito una alteración en el ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes diabéticos, con alteración de la relación día-noche. Esta alteración, aunque aparece ya en pacientes sin ningún signo de nefropatía, sólo se hace significativamente estadística en aquellos con proteinuria por encima del rango normal (> de 300 mg/24 h)⁽¹⁶⁵⁾, situación que no se presenta en ninguno de nuestros casos. La significación de estos cambios en la tensión arterial sobre el

sistema vascular y sobre el riñón no están aclarados. Se han observado alteraciones en la elasticidad arterial, representada por la velocidad de la onda de pulso, en pacientes jóvenes con tensión arterial en el límite superior de la normalidad o con hipertensión de bata blanca^(166, 167). Estos autores sugieren que la velocidad de la onda de pulso aumentada, observada en pacientes con tensión arterial límite, no sólo se debe al aumento de la presión arterial, si no que también refleja los cambios en la pared arterial. Los niños diabéticos muestran un aumento de la velocidad de la onda de pulso, independientemente de su control metabólico y de su tiempo de evolución. Un cambio similar se produce en los demás parámetros que valoran la elasticidad arterial. Esto sugiere que los cambios que se producen en la elasticidad arterial pueden ser uno de los desencadenantes del aumento de la tensión arterial observada en los pacientes⁽¹⁶⁸⁾.

El aumento del índice GIMc ha sido documentado en niños y adolescentes con hipercolesterolemia^(116, 137, 169), enfermedad renal crónica⁽¹⁷⁰⁾ hipertensión arterial⁽¹⁷¹⁾, obesidad⁽¹⁷²⁾ y síndrome metabólico⁽¹⁷³⁾. De igual forma, los

sujetos que presenten factores de riesgo cardiovascular durante su infancia y adolescencia desarrollarán cambios ateroscleróticos precoces y de forma más rápida en su edad adulta, en comparación con los que no contaron con estos factores⁽⁷⁴⁾. En la población estudiada, únicamente 9 niños presentan hipercolesterolemia, no existiendo correlación con un mayor índice GIMc.

Cabría esperar que los pacientes con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus o enfermedades cardiovasculares contaran con peores parámetros de rigidez arterial y GIMc⁽¹⁷⁴⁾. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias. Este resultado se encuentra probablemente influido por la baja prevalencia de antecedentes familiares en nuestra muestra, ya que únicamente el 16% de los casos cuentan con antecedentes de DM, y sólo el 4.9% de enfermedad cardiovascular.

En conocimiento de todo lo anterior, es necesario conseguir el mejor control metabólico en los niños con diabetes. Una intervención exhaustiva sobre el resto de factores de

riesgo, reducirá la aparición de alteraciones ateroscleróticas que puedan desencadenar un evento cardiovascular en época adulta⁽¹⁶⁴⁾.

7.- CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

1.- Los pacientes con diabetes, con independencia de su control metabólico, en comparación con la población sana, muestran signos de aterosclerosis temprana, como quedaría objetivado con el aumento de la velocidad de la onda de pulso y del grosor íntima-media carotídeo.

2.- Los resultados obtenidos son coherentes con otros descritos, a igualdad de pacientes y métodos utilizados. Es necesaria la unificación de criterios establecidos en la población con diabetes y la existencia de un único observador para homogeneizar los datos.

3.- Los indicadores de aterosclerosis precoz están preferentemente relacionados con el sexo masculino, tanto en la población de niños con diabetes como en la población control.

4.- No se ha podido demostrar una asociación entre el grosor íntima-media carotídeo y la edad, conforme consta en la bibliografía. Sin embargo, otros parámetros de rigidez arterial como el índice β de rigidez, el módulo elástico y la complianza aumentan con los años. Existe una mayor rigidez y espesor arterial en los pacientes con estado puberal Tanner 3 y 4.

5.- Se observa un aumento de la rigidez arterial ligada al mayor IMC, presente especialmente en las adolescentes femeninas con diabetes. Sin embargo, este hallazgo no se corresponde con un aumento del grosor íntima-media carotídeo.

6.- Se constata una mayor velocidad de onda de pulso y menor complianza a mayor tensión arterial. Hay que destacar sin embargo, que todos los pacientes presentan cifras de tensión arterial dentro de la normalidad.

7.- No existe una clara relación lineal, en los niños con diabetes, entre el colesterol, triglicéridos y los parámetros de rigidez arterial y el grosor íntima-media carotídeo. No obstante, únicamente el 10% de esta población presenta hipercolesterolemia.

8.- Se encuentra una tendencia al aumento de los parámetros de rigidez arterial y del grosor íntima-media carotídeo en relación con peor control metabólico. También, los pacientes diabéticos de mayor tiempo de evolución presentan cifras de velocidad de onda de pulso y GIMc ligeramente elevadas frente a los de corta evolución.

9.- No se ha podido demostrar una relación clara entre los antecedentes familiares de Diabetes Mellitus y/o enfermedad cardiovascular con los parámetros de rigidez y grosor arteriales encontrados en los niños.

10.-De los resultados obtenidos, se deduce que los pacientes que podrían ser más susceptibles de desarrollar signos precoces de aterosclerosis serían varones de mayor edad, mayor tiempo de evolución diabética, peor control metabólico y en estado puberal 3 ó 4.

11.- La ecografía carotídea cumple con suficientes criterios de indicación para establecerse como una prueba más dentro del protocolo de seguimiento del niño con diabetes.

8.- ANEXO

Tabla 1: Características de la población diabética (Valores absolutos).
Continúa páginas siguientes

CASO	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	Z Peso	TALLA (cm)	Z Talla	IMC (Kg/m ²)	Z IMC
1	11	V	33,7	-0,35	146,6	0,65	15,81	-1,04
2	17	V	70	0,34	163,2	-1,24	26,28	1,38
3	14	M	47	-0,58	164,8	0,59	17,31	-1,33
4	10	M	31	-0,44	137,9	-0,02	16,3	-0,69
5	10	V	47,8	1,82	156	2,22	23,7	0,93
6	11,5	M	43	0,26	141,9	-0,49	21,5	0,82
7	14	V	34,2	-1,91	149,5	-1,9	15,3	0,61
8	8	M	31,4	0,32	134,4	0,66	17,6	-0,04
9	10	M	35,8	-0,19	145,1	0,56	16,62	-0,66
10	13	M	55,4	0,68	155,4	-0,09	22,78	0,79
11	17	M	46,5	-1,16	164,4	0,54	16,9	-1,55
12	14	V	46,3	-1,03	164,2	-0,51	17,1	-1,32
13	11	V	42,2	0,25	150	0,78	18,27	0,82
14	13	M	54,5	0,81	160	0,69	21,25	0,35
15	9	V	32,3	0,65	137,7	0,55	17	0,49
16	14	V	66,7	0,38	174,3	1,14	22	0,96
17	16	M	63,7	0,54	160	-1,8	24,9	1,29
18	16	V	75,2	0,88	175	0,26	24,6	1,27
19	17	V	72	0,39	182,7	0,96	21,6	0,12
20	13,8	M	58	0,79	156	-0,22	23,83	1,04
21	16,9	M	46	-1,09	160,9	0,02	17,77	-1,28
22	16,17	M	46,9	-0,82	156,6	-0,52	19,12	-0,74
23	11,5	V	37	-0,22	152	1,06	16,01	0,7
24	18,5	V	62	-0,53	176,4	0,3	19,92	-0,79

V: varón, M: mujer

Tabla 1: Características de la población diabética (Valores absolutos).
Continuación

CASO	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	Z Peso	TALLA (cm)	Z Talla	IMC (Kg/m ²)	Z IMC
25	10,75	V	31	-0,44	132,8	-0,81	17,58	0,81
26	12,8	V	54	0,75	160,2	1	21,04	0,48
27	11	V	35	0,1	142,5	0,45	17,24	0,79
28	11	M	36	-0,3	152	1,08	15,58	-1,12
29	16,4	M	57,5	0,19	165	0,55	21,12	-0,03
30	13,3	V	50	1,92	167,6	0,34	17,8	-0,6
31	12,75	M	64,6	2,08	169,5	2,1	22,49	0,89
32	14	M	63,7	1,28	161,8	0,47	24,06	1,12
33	15,42	V	68,1	0,95	180	1,55	20,79	-0,23
34	13,5	M	45	-0,32	161,2	0,59	17,32	-1,06
35	8,1	M	27,9	0,16	121,1	-0,76	19,06	0,89
36	15	M	49,9	-0,3	162,3	0,33	18,85	-0,76
37	13,25	M	48,6	0,22	158,5	0,51	19,35	-0,28
38	17,33	V	66,9	0,07	175,7	0,28	21,72	-0,13
39	8	V	23,4	-0,42	119	-1,02	16,52	-0,17
40	15,75	M	68,6	1,36	162	0,19	26,14	1,82
41	12,42	M	48,6	0,63	162,5	1,59	18,4	-0,35
42	11	M	30,9	-0,67	140	-0,04	15,77	-0,99
43	17,12	M	53,8	-0,26	162	0,16	20,5	-0,31
44	8,33	M	33,7	1,01	138,7	1,69	17,52	0,19
45	11,42	M	41,8	0,36	138,1	-0,58	21,92	1,23
46	15,6	V	72,7	1,12	173	0,34	24,29	1,02
47	11,8	V	42,8	0,79	157,3	2,03	17,3	-0,45
48	15,5	M	52,1	-0,21	158	-0,31	20,87	-0,06

V: varón, M: mujer

Tabla 1: Características de la población diabética (Valores absolutos).
Continuación

CASO	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	Z Peso	TALLA (cm)	Z Talla	IMC (Kg/m ²)	Z IMC
49	9,5	M	25,6	-0,43	130	0,07	15,15	-0,93
50	12,17	V	53,4	1,36	147,5	0,16	24,54	1,91
51	13,75	M	39,4	-0,88	150,6	-0,67	17,37	-1,04
52	13	M	49,8	0,54	160,7	1,06	19,28	-0,19
53	15,5	V	57,9	0,04	173,8	0,68	19,17	-0,58
54	9,16	V	51,8	3,76	151	2,64	22,72	2,27
55	9,75	M	29,5	-0,39	131,2	-0,53	17,14	-0,26
56	11,75	V	43,5	1,23	154,3	1,99	18,27	0,85
57	13,25	V	34,3	-1,27	141,5	-1,36	17,2	-0,8
58	16,92	V	58,4	-0,64	173,7	0,05	19,36	-0,91
59	14,75	M	62,2	1,03	170	1,33	21,52	0,25
60	15,1	V	74,5	1,53	176,3	0,98	23,97	1,13
61	15,5	V	46,3	-0,77	165,7	0,66	16,86	-1,5
62	14,75	M	52,6	0,26	146,9	-1,33	24,37	1,22
63	11,75	V	52,7	2,03	148,2	0,86	23,99	2,04
64	8,58	V	33,8	1,53	139,2	1,86	17,44	0,25
65	16,66	M	60,9	0,51	153,6	-0,9	25,81	1,65
66	13,66	M	47,5	-0,07	157,4	0,14	19,17	-0,43
67	13	V	39,7	0,1	151,7	1,02	17,25	0,77
68	15	M	51,3	-0,02	160,2	0,12	19,99	-0,28
69	12	V	39,2	0,04	155,3	1,48	16,25	0,71
70	12,33	M	48,7	0,65	154,1	0,6	20,51	0,33
71	10,5	V	31,3	-0,4	140,8	0,22	15,79	0,72
72	10	V	35,9	1,18	139,3	1,03	18,5	0,44

V: varón, M: mujer

Tabla 1: Características de la población diabética (Valores absolutos).
Continuación

CASO	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	Z Peso	TALLA (cm)	Z Talla	IMC (Kg/m2)	Z IMC
73	11,83	M	32,6	-0,88	148,7	0,31	14,74	-1,54
74	9,5	V	28,4	-0,03	137,4	0,77	15,04	-1,07
75	8	M	29,3	1	122,7	0,32	19,46	1,53
76	14,5	V	51,8	-0,28	163,9	-0,21	19,42	0,81
77	8,42	V	29,6	0,74	136,6	1,49	15,86	-0,47
78	12,42	M	52,7	1,07	161	1,41	20,33	0,27
79	12,83	M	67,8	2,41	161	1,09	26,16	2,14
80	9,5	V	31,1	0,41	133,5	0,24	17,45	-0,02
81	8,5	M	23,8	-0,68	119,7	-1,32	16,61	-0,28

V: varón, M: mujer

Tabla 2: Características y tensión arterial de la población diabética (Valores absolutos). Continúa páginas siguientes

CASO	TANNER	P. Braq (cm)	P. Tric (mm)	P. Sub (mm)	P. Abd (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	AF DM	AF ECV
1	2	20	6,66	4,73	62	95	63,6	No	No
2	4	32	19,86	9,93	87,8	131	78,6	No	No
3	4	23	12,93	7,93	68	93,33	59	Sí	No
4	1	22	19,13	8,66	68	95,33	65,66	Sí	No
5	2	23,7	11,86	6,93	69,5	107	71,66	No	No
6	2	28	28,03	14,86	78	107,66	68	Sí	Sí
7	3	20	9,06	4,93	65	111,33	83,66	No	Sí
8	1	21	13,2	8,13	56	96,33	59,33	Sí	No
9	2	21,4	16,33	6,7	70	111	72,66	No	No
10	4	30,5	25,1	12,4	81,5	98,66	59,66	No	No
11	4	23,2	16,66	8,73	70	101,33	64,33	No	Sí
12	4	23	10,26	7,66	71	101	65,33	No	No
13	3	26	16,13	6,6	67,5	104	71,66	No	No
14	3	25	15,4	13,86	79,5	101	63	No	Sí
15	2	20,5	8	7	61,5	114,66	74	No	No
16	4	28,5	6,6	6,8	74,5	134,66	78,33	No	No
17	4	29,5	24,5	22	88,5	127	73,66	Sí	No
18	4	31	18,6	12,8	88	122	77	No	No
19	4	26,5	12,8	14	89	115,33	68,33	No	No
20	3	29	28,1		75	107	72,33	No	No
21	4	23,8	16,13	6,13	69,7	93	55	Sí	No
22	4	24,3	15,16	10,1	70,8	105	64	Sí	No

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tricipital; P. Sub: pliegue subescapular; P. Abd: perímetro abdominal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Tabla 2: Características y tensión arterial de la población diabética (Valores absolutos). Continuación

CASO	TANNER	P. Braq (cm)	P. Tric (mm)	P. Sub (mm)	P. Abd (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	AF DM	AF ECV
23	2	21,5	11,16	5,26	67	112,66	76,66	No	No
24	4	27	6	6,66	77	118,33	66,33	No	No
25	1	22	9,73	5,73	61,5	94	56,33	No	No
26	3	26	18,86	9,93	79,5	96,66	61,33	No	No
27	2	20	10,66	6,66	64,5	96,33	63,33	No	No
28	2	21	10	7,06	65,5	125	83,33	Sí	No
29	4	27	21,46	9,93	73,5	132	84	Sí	No
30	3	22,5	9,06	6,86	71	116,66	64,66	No	No
31	4	27	18,06	14	81	116	76	No	No
32	4	30,5	26,33	12,46	83	118,33	68,33	No	No
33	4	28	7,4	8,33	77,5	129,33	75,33	No	No
34	3	23,5	15,33	10,06	69	108,66	72,33		
35	1	23	8	16,06	60,5	104,33	65,66	No	No
36	4	23,5	13,06	8,86	77	94,66	56,66	No	No
37	3	24	17,26	7,06	73	110	70	No	No
38	4	28,5	10,66	7,66	81,5	131,66	81	No	No
39	1	20	10,8	6,33	56	98,66	66,66	No	No
40	4	29,5	28,06	24,96	91,7	116,66	62,66	Sí	No
41	3	23	15,33	9,06	75,5	114	64	No	No
42	1	22	5,26	13,66	59	96,33	60,66	No	No
43	4	26,5	20,2	10,2	77,5	112	61,66	No	No
44	1	24	17,26	6,33	66,5	96,33	65,66	No	No

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tripital; P. Sub: pliegue subescapular; P. Abd: perímetro abdominal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Tabla 2: Características y tensión arterial de la población diabética (Valores absolutos). Continuación

CASO	TANNER	P. Braq (cm)	P. Tric (mm)	P. Sub (mm)	P. Abd (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	AF DM	AF ECV
45	3	23,5	12,33	12,46	77,5	114,33	81,33	No	No
46	4	31	12,66	7,33	81	110,66	71,66	No	No
47	2	21	8,8	6,66	70,5	105,66	67,77	No	No
48	4	26	21,93	12,86	75,5	109,66	75	No	No
49	1	18,8	6,73	5,73	57	111,66	70	No	No
50	1	32	30,46	20	84,5	117,66	77,33	No	No
51	3	22,3	18,86	12,13	72	120,33	82,66	Sí	No
52	3					111,66	58,33	No	No
53	4					106	59	No	No
54	1	27	20,03	16,86	78,5	111,66	72,33	No	No
55	1	21,5	14,8	7,33	61,5	106	67,66	No	No
56	2	23	13,26	7,66	69,5	101,33	62,66		No
57	2	23	8,33	7,8	63	106,66	75,33	No	No
58	4	25,5	7,13	7,26	70,5	116,66	66,66	No	No
59	4	29,5	29,66	10,4	75,3	109,66	64,33	No	No
60	3	30	19,86	9,73	86,5	129,66	82	No	No
61	4	23	5,86	6,46	68,3	112	63	No	No
62	4					93	55	No	No
63	2	29,5	26,73	19,86	83	118	77,33		
64	1	20,5	10,66	7,13	63,5	102,66	75	No	No
65	4	31,3	21,06	11,86	81	117	75	No	No
66	4	25,5	20,73	13,2	76	93,33	52,66	Sí	No

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tricipital; P. Sub: pliegue subescapular; P. Abd: perímetro abdominal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Tabla 2: Características y tensión arterial de la población diabética (Valores absolutos). Continuación

CASO	TANNER	P. Braq (cm)	P. Tric (mm)	P. Sub (mm)	P. Abd (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	AF DM	AF ECV
67	2	22	11,06	6,93	65,5	107	68,33	No	No
68	3					96,33	45,33	No	No
69	1	21	12,33	6,33	64	102,66	61	No	No
70	3	26	15,26	9,93	69	99,66	64,66	No	No
71	1	20	8	5,26	59	99,66	72,66	No	No
72	1	23,5	17	7,73	68,5	100	60	Sí	No
73	1	20	11,26	5,86	57	94,33	59	No	No
74	1					93	59,33	No	No
75	1	23	18,13	14,36	66,5	102	65,66	No	No
76	4	26	5,86	7,26	68,5	115	69,33	No	No
77	1	19	9,06	6,13	59,8	117	79,33	No	No
78	3					115,66	75	No	No
79	3					122,66	77,66		
80	1	22,4	20		66	106,33	67,66	No	No
81	1					115	64	No	No

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tricitoral; P. Sub: pliegue subescapular; P. Abd: perímetro abdominal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Tabla 3: Datos bioquímicos de los casos (Valores absolutos).
Continúa páginas siguientes

CASO	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
1	244	69	165	62
2	220	55,5	71	81,66
3	196	77	117	50
4	153,2	44	82,33	83
5	162	61	92	46
6	191	55,5	118	83,5
7	185,87	40,6	116,8	114,2
8	158	58	101	62,5
9	184,5	61,5	107	74
10	183,5	48,5	117	132,5
11	156,6	49,5	101,25	97,5
12	184,5	51	122	73
13	157,5	56	104	59,5
14	153	58	95	53
15	205,5	85	108	47
16	175	54	125	62,5
17	181	60,5	127	53
18	138			
19	159	49	90	64,75
20				
21	155	64	85	85
22	197,33	72	109,33	65,33
23	227	94	127	66
24	111,33	51,33	65,33	37,33

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 3: Datos bioquímicos de los casos (Valores absolutos).
Continuación

CASO	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
25	153,5			
26				
27	149	70	80	70
28	159	69	99	36
29	186	66	129	50,5
30	187,5	50	110	87
31	176,5	60	100	53
32	166	54	80	78
33	158,5	50,5	96	111,5
34	181,66	71	111,5	37
35	137	47	80	51
36	161,66	71	93	57
37	174,5	58	104	56
38	126,5	53	73	68
39	167	51	114	51
40	178,5	85	101	62
41	214	67	145	72
42	138	52	89	37
43	121,5	54	69	52,25
44	154,5	43	107,66	81,33
45	214	64	138	97
46	162,33	67,5	93	48,5
47				
48	179,33	44,5	131	106,5

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 3: Datos bioquímicos de los casos (Valores absolutos).
Continuación

CASO	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
49	158	61	93	63
50	162	44,5	103	92
51	200,5	45	102	140
52	155	49	94,5	66
53	154	61	94	47
54	169	66	121	44
55	142,5	52	76	51
56				
57	164,5	65	101	43
58	142,66	51,5	94,5	44,5
59	170	70,5	95	38,5
60	153,66	57,5	83,5	93,5
61	151	61	91	45
62				
63				
64	187,5	63,5	124,5	36,5
65	189	52	126	55
66	212	90	111	54
67	157	56	100	54
68	196	49	118	145
69	185	82,5	91,5	52
70	145,33	50	100	74
71	158,5	60	98	53
72	185	69	114	56

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 3: Datos bioquímicos de los casos (Valores absolutos).
Continuación

CASO	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
73	180	70	105	73
74	193	81,5	110	53,5
75	167,33	55,5	104	79
76	149	47	100	58
77	181	50,5	115	73
78	180	46	103	57
79				
80	182,5	83	101	41
81	271	83	182	49

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %). Continúa páginas siguientes

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
1	177	7,06		No	>4	B	No	No	No	Normal
2	155,5	8,62		No	3,4	MB	No	No	No	Normal
3	115,69	8,17	0,5-1	No	>4	B	No	No	No	Normal
4	190,16	8		No	3,4	MB	No	No	No	Normal
5	157,72	6,7	1,1-1,5	No	3,4	MB	No	No	No	Normal
6	220,25	7,87	0,5-1	No	>4	B	No	No	No	Normal
7	281,13	11,11	0,5-1	No	3,4	M	No	No	No	Normal
8	210,37	8,15	0,5-1	No	3,4	B	No	No	No	Normal
9	218,53	7,7	0,5-1	No	>4	MB	No	No	No	Normal
10	101	8,76	0,5-1	No	>4	MB	No	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/dia)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
11	145,5	7,67	0,5-1	No	3,4	M	No	No	No	No Test
12	300	8,54	1,1-1,5	No	>4	M	No	No	No	
13	192,28	7,48	1,1-1,5	No	>4	MB	No	No	No	
14	146,5	7,1	0,5-1	No	>4	MB	No	No	No	
15	124,66	7,61		Sí	3,4	B	No	No	No	
16	130,33	6,9		No	3,4	B	No	No	No	
17	216,88	8,1		No	3,4	M	No	No	No	Normal
18	221,9	10,9		No	3,4	M	No	No	No	Normal
19	164,12	6,78		No	>4	MB	No	No	No	No Test
20	145,75	7,45	0,5-1	No	3,4	B	No Test	No Test	3	No Test

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/dia)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
21	226,14	8,38	0,5-1	No	3,4	B	Sí	No	No	Normal
22	217,54	8,4	0,5-1	No	<3	M	No	Sí	No	Normal
23	122,8	7,28	0,5-1	No		B	No	No	3	No Test
24	177,37	6,62	1,1-1,5	No	>4	B	No	No	No	Normal
25	188,22	8,14	0,5-1	No	>4	MB	No	No	3	No Test
26	161,6	8,44	0,5-1	No	>4	B	No	No Test	3	No Test
27	156,62	7,35	0,5-1	Sí	>4	MB	No	Sí	No	Normal
28	129	7,47	0,5-1	No	>4	B	No	Sí	3	No Test
29	238,75	8,3	0,5-1	No	>4	M	No	Sí	3	No Test
30	217,75	9,21	0,5-1	No	3,4	M	No	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
31	193,6	8,11	0,5-1	Sí	3,4	M	No	No	No	Normal
32	221,85	7,41	0,5-1	Sí	>4	B	No	No	No	Normal
33	169,5	7,38	0,5-1	No	3,4	B	No	No	No	Normal
34	183,25	9,04	0,5-1	No	>4	M	No	No	No	Normal
35	248	7,74	1,1-1,5	No	>4	M	No	No	3	Normal
36	192,62	7,83	0,5-1	No	>4	B	No	Sí	No	Normal
37	206,9	8,05	0,5-1	No	>4	B	No	No	No	Normal
38	164,55	8,27	0,5-1	No	3,4	M	No	No	No	Normal
39	222,12	7,24	0,5-1	Sí	>4	MB	No	No Test	3	No Test
40	244	11,76	0,5-1	No	<3	M	No	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
41	172,28	7,08	0,5-1	Sí	>4	B	No	No	No	Normal
42	172,16	8,61	1,1-1,5	No	3,4	M	No Test	Sí	3	No Test
43	202,14	7,22	0,5-1	No	>4	B	No	No	No	Normal
44	116,66	8,05	0,5-1	No	>4	B	Sí	No	No	Normal
45	254,66	11,33	1,1-1,5	No	>4	M	No	No	3	Normal
46	175,42	7,9	0,5-1	No	>4	B	No	No	No	Normal
47	95,6	6,32	0,5-1	Sí	>4	MB	No	No	3	Normal
48	189,5	9,86	1,1-1,5	No	<3	M	No	No	3	No Test
49	248	6,76	0,5-1	No	>4	MB	No	No	3	No Test
50	188,25	8,03	0,5-1	No	3,4	B	No	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
51	139	9,96	1,1-1,5	No	3,4	M	No	Sí	3	
52	176,36	8,11	0,5-1	Sí	>4	B	No	No	No	
53	214,71	7,5	0,5-1	Sí	3,4	B	No	No	No	
54	210,3	7,74	0,5-1	No	3,4	B	No	No	No	
55	196,78	8,28	0,5-1	Sí	>4	M	No	No	No	
56	266,75	8,25	0,5-1	No	3,4	M	No Test	No Test	3	
57	223,5	7,28	0,5-1	No	3,4	B	No	No	3	
58	164,77	6,62	0,5-1	No	3,4	MB	No	No	No	
59	135,25	6,9	0,5-1	Sí	>4	MB	No	No	No	
60	245,72	8,68	>1,5	No	3,4	M	No	No	No	

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %).
Continuación

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
61	232,66	7,9	0,5-1	No	>4	B	No	No	3	
62	148,2	8	0,5-1	Sí	>4	M				
63		7,75		No						
64	121,6	6,77	1,1-1,5	No	>4	MB	No	No	3	
65	103	8,17	0,5-1	Sí	<3	B	No	No	No	Normal
66	166	7,56	0,5-1	Sí	>4	MB	No	Sí	No	Alta
67	132,28	6,91	1,1-1,5	No	>4	MB	No	No	3	Normal
68	150	7,38	0,5-1	Sí	3,4	M	No	Sí	No	Normal
69	143,18	6,7	0,5-1	No	>4	MB	No	No	No	Normal
70	168,75	7,72	0,5-1	No	3,4	B	Sí	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 4: Características derivadas del control de la diabetes. Detalle por caso. (Valores absolutos y %). Contin.

CASO	Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Dosis Insulina (UI/Kg/día)	ICSI	Autocontrol gluc	ControlMet	Celiaquía	Enf. Tiroidea	RD	Microalb
71	158,58	7,32	0,5-1	Sí	>4	MB	Sí	No	No	Normal
72	224,25	7,98	1,1-1,5	No	3,4	B	No	No	3	No Test
73	128,33	7,3	0,5-1	No		B	No	No	3	Normal
74	199	7,07	0,5-1	No	>4	MB	No	No	3	No Test
75	179,44	8,14	0,5-1	No	>4	B	No	No	3	No Test
76	186,14	7,3	0,5-1	No	>4	MB	No	No	No	Normal
77	208,55	8,86	0,5-1	No	3,4	M	No	No	No	Normal
78	189,81	7,89	1,1-1,5	No	3,4	B	No	Sí	No	Normal
79	185,33	6,86	0,5-1	No	3,4	B	No	No	No	Normal
80	145,66	6,74	0,5-1	Sí	>4	MB	No	No	No	Normal
81	372	8,3	0,5-1	No	>4	M	No	No	No	Normal

ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; Autocontrol gluc: controles de glucemia capilar al día; Control Met: control metabólico, MB: muy bueno; B: bueno; M: malo; No Test: no testado, Enf. Tiroidea: enfermedad tiroidea; RD: retinopatía diabética; Micoralb: microalbuminuria

Tabla 5: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por caso. (Valores absolutos). Continúa páginas siguientes

CASO	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Complianza (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
1	2,5	26	1,73		3,2	0,48	0,51
2	3,1	43	1,16	5,7	4	0,51	0,56
3	3,4	34	1,21	28,4	3,5	0,48	0,56
4	2,3	25	1,57	-0,3	3,1	0,43	0,56
5	2,7	32	1,76	20	3,5	0,54	0,61
6	3	35	1,33	2,6	3,6	0,39	0,51
7	4,4	57	1,26	-6,5	4,9	0,51	0,51
8	3,3	34	2,17	8	3,5	0,44	0,51
9	2,7	33	1,89	-4,5	3,5	0,44	0,51
10	4,2	43	1,22	-1,9	4	0,44	0,51
11	3,9	43	1,1	-0,5	4	0,37	0,46
12	2,3	26	1,57	20,5	3	0,48	0,51
13	3,1	36	1,48	7,3	3,7	0,53	0,56
14	2,7	29	1,67	45,2	3,3	0,44	0,51
15	3,5	43	1,28	5,8	4	0,46	0,46
16	3,9	55	1,18	20,2	4,4	0,48	0,51
17	3,9	51	1,06	-6,5	4,3	0,41	0,46
18	3,5	46	1,34	32,8	4,2	0,54	0,56
19	2,6	32	1,32	9,1	3,4	0,51	0,56
20	3,2	37	1,55	-0,2	3,8	0,48	0,51
21	4,1	40	1,73	-0,5	3,8	0,51	
22	3,7	41	1,01	-2,5	3,9	0,51	0,51

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 5: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por caso. (Valores absolutos). Continuación

CASO	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Complianza (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
23	2,6	33	1,46	-7,2	3,6	0,51	0,51
24	2,5	30	1,63	9,4	3,2	0,46	0,61
25	3,5	35	1,93	-2,9	3,5	0,53	0,56
26	3,7	38	1,45	4,9	3,8	0,56	0,61
27	3,5	37	1,44	9,7	3,8	0,54	0,61
28	4,4	60	0,69	-0,3	4,8	0,61	0,61
29	3,5	50	0,97	-5,6	4,3	0,51	0,57
30	2,2	26	2,29	-13,9	3	0,63	0,71
31	3,1	39	1,52	-0,5	3,9	0,54	0,61
32	4	49	1,24	-2,8	4,2	0,58	0,67
33	3,3	44	1,24	-16,9	4	0,51	0,56
34	3,1	37	1,45	2,5	3,8	0,53	0,66
35	2,1	23	2,07	0,9	2,9	0,48	0,51
36	4,6	45	1,22	19,8	4,1	0,46	0,51
37	2,7	31	1,89	-0,9	3,4	0,49	0,56
38	2,8	39	1,38	19,4	3,8	0,54	0,61
39	3,1	34	1,59	2,7	3,6	0,51	0,51
40	3,9	45	1,6	0,8	3,9	0,48	0,51
41	4	46	1,14	-2,8	4	0,58	0,66
42	2,9	29	1,49	-3,2	3,3	0,53	0,56
43	4,1	46	1,12	11,5	4	0,49	0,51
44	2,6	28	1,91	-3,4	3,3	0,51	0,56

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 5: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por caso. (Valores absolutos). Continuación

CASO	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Complianza (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
45	2,8	37	1,59	1,4	3,8	0,54	0,56
46	2,9	34	1,69	12,5	3,6	0,43	0,41
47	2,5	28	2,44	12,8	3,3	0,51	0,56
48	4,6	55	1,16	-2,9	4,6	0,39	0,51
49	2,8	34	1,32	-0,1	3,5	0,39	0,46
50	2,5	32	2,47	0,6	3,5	0,49	0,56
51	4,3	57	0,9	-7,2	4,7	0,44	0,51
52	5,2	57	0,91	0	4,4	0,37	0,41
53	4,1	44	1,25	12,2	3,9	0,49	0,61
54	3,7	44	1,56	-1,1	4,1	0,43	0,51
55	2,1	24	1,86	35,5	3	0,44	0,46
56	2,4	26	1,68	21,2	3,1	0,41	0,46
57	2,9	36	1,48	0,5	3,7	0,48	0,56
58	3,4	40	1,06	-2,8	3,8	0,37	0,51
59	2,8	32	1,73	3	3,4	0,44	0,46
60	3	41	1,54	-16,4	3,9	0,41	0,46
61	2,8	32	1,53	-4,1	3,3	0,51	0,61
62	4,4	42	1,57	-0,7	3,9	0,53	0,56
63	4,1	53	1,18	-4,3	4,5	0,41	0,44
64	2	23	2,79	-8,4	3	0,46	0,46
65	4,7	60	1,08	3	4,7	0,46	0,46
66	2,9	28	1,99	25,6	3,1	0,37	0,46

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 5: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por caso. (Valores absolutos). Continuación

CASO	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Compliance (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
67	3,6	42	1,68	-1,7	4	0,49	0,56
68	4,9	44	1,43	1,7	3,7	0,49	0,51
69	3,6	38	1,35	22,1	3,7	0,44	0,51
70	2,7	29	1,75	3	3,3	0,44	0,51
71	2,7	31	1,83	7,9	3,5	0,43	0,46
72	3,1	33	1,74	34,2	3,5	0,49	0,51
73	2,5	25	1,71	-0,7	3	0,43	0,56
74	3	30	1,23	39,4	3,4	0,46	0,56
75	2,7	30	1,69	-0,5	3,3	0,44	0,46
76	3,9	47	1,33	0,6	4,1	0,49	0,51
77	3,2	41	1,16	-5,1	4	0,44	0,61
78	3,3	41	1,23	12,2	3,9	0,46	0,61
79	2,8	37	1,29	11,6	3,8	0,41	0,56
80	2,7	32	1,61	-16,8	3,5	0,39	0,51
81	4,6	52	0,9	-6,1	4,3	0,46	0,51

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 6: Características de la población control (Valores absolutos). Continúa página siguiente

CONTROL	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	TALLA (cm)	pTalla	Z Talla	IMC (Kg/m ²)	Z IMC
1	9,4	M	32,7	143,5	91,2	1,35	15,9	-0,24
2	12,1	V	37,7	151	56,4	-0,16	16,5	-0,58
3	16,1	V	63,3	175	59,6	0,24	20,7	0,04
4	16,2	V	58,6	173	47,7	-0,06	19,6	-0,44
5	13,9	V	47,1	160,5	44,3	-0,14	18,3	-0,5
6	11,4	V	29,3	139,6	20	-0,88	15	-1,34
7	9,9	V	26,9	138,8	62,1	0,31	14	-1,77
8	14,5	M	42,3	159,2	41,2	-0,22	16,7	-1,44
9	14,8	M	56,2	165,5	73	0,62	20,5	0,12
10	12,1	V	40,5	147	13,5	-1,1	18,7	0,51
11	14,8	V	58,6	172,5	74	0,6	19,7	0,04
12	14,8	V	44,6	162,5	26,1	-0,76	16,9	-1,4
13	15,3	M	47,9	161,5	47,2	-0,09	18,4	-0,81
14	9,6	M	25,5	130	18,1	-0,99	15,1	-0,73
15	14,5	V	55,8	160,7	24,8	-0,68	21,6	0,8
16	14,8	M	61,5	178,5	99,4	2,5	19,3	-0,3
17	14	M	53,2	165,4	78,8	0,78	19,4	-0,06
18	13,6	V	50,6	166	78,1	0,78	18,4	-0,16
19	10,9	V	35,9	154	97	1,67	15,1	-1,11
20	13,4	V	59,3	172	96,4	1,66	20	0,59
21	16,4	V	56,8	167	18,6	-0,89	20,4	-0,18
22	16,8	V	65,8	175	51,6	0,04	21,5	0,15
23	14,2	V	43,8	162	37,5	-0,32	16,7	-1,26
24	10,5	V	43,8	152	97	1,54	19	0,83

V: varón; M: mujer

Tabla 6: Características de la población control (Valores absolutos). Continuación

CONTROL	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	TALLA (cm)	pTalla	Z Talla	IMC (Kg/m ²)	Z IMC
25	11	M	30,8	140,7	24,5	-0,72	15,6	0,9
26	11,3	V	49,4	157,5	97	1,87	19,7	0,99
27	9,3	V	33,2	140	82,5	0,93	16,9	0,43
28	12,4	V	44,6	159,9	88,4	1,08	17,4	-0,19
29	12,7	M	40,2	155,9	65,7	0,4	16,5	-0,94
30	15,2	V	62,2	172	61,4	0,39	21	0,47
31	11,4	V	40,2	146	55,7	0,14	18,9	0,75
32	9,4	M	35,2	146,6	97,4	1,95	16,4	-0,54
33	13,5	V	47	156	37,6	-0,2	19,3	0,4
34	8,7	M	30,3	131	57,8	0,2	17,7	0,8
35	11,6	M	48,1	161	96,9	1,81	18,6	0,36
36	11,5	M	33,2	143	23,2	-0,79	16,2	-0,67
37	14,9	M	52,7	168	83	0,93	18,7	-0,58
38	8,6	V	29,2	135	79	0,83	16	0,05
39	12,8	V	53,1	169	98	1,98	18,6	0,23
40	11,8	V	49,4	158,5	94,6	1,6	19,7	0,95
41	15	V	37,9	177,5	87,1	1,13	21,6	0,64
42	14,8	V	65,4	183	97,7	2	19,5	-0,07
43	18	M	55,9	156	14,3	-1,07	23	0,52
44	18,2	V	62,9	177,5	56,8	0,17	20	-0,72
45	17,5	V	77,2	190,5	97,4	1,94	21,3	-0,09
46	15	V	57,2	166,7	40	-0,32	20,6	0,3
47	11,5	M	54	163,8	99,2	2,24	20,1	0,92

V: varón; M: mujer

Tabla 7: Características y tensión arterial de la población control (Valores absolutos). Continúa página siguiente

CONTROL	P. Braq (cm)	Z P.Braq	P. Tric (mm)	Z P.Tric	P. Sub (mm)	Z P.Sub	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
1	19,5	-0,8	13,4	0,02	7,4	0,03	106	66
2	20,5	-1,17	11	0	7,2	0,06	108	74
3	27	-0,44	8,8	0,01	8,2	0,02	111	67
4	26	-0,84	8,4	-0,22	9	0,1	131	89
5	23	-0,6	14	0,2	6,8	-0,11	104	66
6	18,6	-1,65	8	-0,42	4,2	-1,48	88	72
7	18,9	-0,82	6,4	-0,54	4,8	-0,57	98	63
8	24	-0,5	16,2	-0,06	7,2	-1,21	104	60
9	24	-0,5	13,4	-0,31			101	62
10	23,6	0,09	11,4	0,01	6,4	-0,04	103	75
11	25,3	-0,28	10,8	0,09	7	0	121	78
12	21,2	-1,92	5	-0,63	4,8	-1,21	105	53
13	24,5	-0,33	12	-0,42	6	-1,65	104	61
14	19,6	-0,67	13	0	6,4	-0,27	96	52
15							112	62
16	27	0,42	23	0,28	19	0,71	106	64
17	26	0,19	15,5	-0,31	9,1	-0,51	99	61
18	25	0,08	14	0,41	11	0,34	108	58
19	19,5	-0,98	7,4	-1,02	5	-0,66	112	64
20	24,5	-0,05	15,5	0,27	11,5	0,39	105	56
21							116	63
22	28	0,03	12	0,37	9,5	0,11	133	73
23	20	-2,35	6,2	-0,93	6,6	-0,18	113	56
24	23	0,83	12,6	0,26	7,2	0,15	104	62

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tripital; P. Sub: pliegue subescapular; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 7: Características y tensión arterial de la población control (Valores absolutos). Continuación

CONTROL	P. Braq (cm)	Z P.Braq	P. Tric (mm)	Z P.Tric	P. Sub (mm)	Z P.Sub	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
25							83	43
26	24,6	0,51	15,3	0,16	6	0	110	67
27	21,5	0,45	8	0,45	5,7	0,07	92	52
28	22,5	-0,29	7,8	-0,41	6	-0,2	118	53
29							114	64
30	25,4	-0,59	10	0,14	9	0,22	130	74
31							110	70
32	21,2	-0,86	8	-1,65	5,2	-1,56	102	61
33	25,5	0,23	19	0,96	10	0,67	104	56
34	20	-0,42	14	0,19	11,5	0,64	95	60
35	24	1,51	14	0,1	8,5	0,04	121	65
36	22	-0,18	11,2	-0,5	8,4	0,03	92	54
37	25	-0,08	16,2	-0,06	9,2	-0,11	106	46
38	20	0,22	9	0	5	0	104	68
39	23,5	0,06	7,8	-0,41	5,8	-0,28	115	73
40	25,5	0,71	17,2	0,24	10,2	0,33	113	64
41		0,42	8,8	0,07	7,2	0,02	113	71
42	28	0,52	8	-0,15	6,2	-0,44	120	58
43	27,5	0,1	12,8	-0,47	7	-1,41	115	75
44	26,5	-1,01	6	-0,55	6	-1,65	110	67
45	29	0,08	8,4	-0,22	8,2	0,02	125	75
46	28,2		7,8		9,4		118	72
47	27		13,6		9,4		123	80

P. Braq: perímetro braquial; P. Tric: pliegue tripital; P. Sub: pliegue subescapular; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 8: Datos bioquímicos de los controles (Valores absolutos).
Continúa página siguiente

CONTROL	Glucemia (mg/dL)	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
1	93	162	50	107	70
2	97	159	68	94	177
3	82	148	58	84	87
4	97	225	57	137	189
5	115	186	55	117	113
6	84	190	83	106	50
7	75	162	80	83	49
8	74	163	65	97	56
9	78	171	72	101	39
10	89	205	70	135	36
11	94	179	60	104	122
12	84	119	52	69	49
13	89	143	55	82	86
14	91	211	85	112	68
15	87	132	59	65	38
16	85	157	87	59	54
17	89	151	59	80	62
18	79	178	60	108	48
19	89	188	75	102	53
20	85	165	50	100	73
21	103	158	59	90	44
22	96	147	52	85	52
23	89	151	55	83	66
24	95	190	57	119	72

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 8: Datos bioquímicos de los controles (Valores absolutos).
Continuación

CONTROL	Glucemia (mg/dL)	Col Total (mmol/L)	HDL Col (mmol/L)	LDL Col (mmol/L)	TGC (mmol/L)
25	92	159	60	87	58
26	93	181	53	124	60
27	92	165	71	82	60
28	86	137	60	79	49
29	88	199	68	120	86
30	89	135	43	75	86
31	85	171	76	84	53
32	89	196	69	101	130
33	84	202	54	127	103
34	88	187	78	98	54
35	83	156	58	84	69
36	76	172	58	104	48
37	79	173	62	103	86
38	87	168	66	101	55
39	86	130	50	82	48
40	95	123	56	65	70
41	86	142	46	95	54
42	88	135	54	80	59
43	85	210	91	114	70
44	110	210	65	141	56
45	83	130	60	71	56
46	79	170	54	110	77
47	81	114	45	74	35

Col total: colesterol total; TGC: triglicéridos

Tabla 9: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por cada control (Valores absolutos). Continúa página siguiente

CONTROL	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Complianza (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
1	3	33	1,47	-0,8	3,5	0,41	0,51
2	2,4	29	1,87	-16,7	3,4	0,48	0,56
3	3,2	37	1,53	32,4	3,7	0,43	0,46
4	3,4	50	1,29	-0,9	4,4	0,44	0,51
5	3,1	34	1,62	1,6	3,6	0,44	0,51
6	2,9	32	1,52	37,3	3,4	0,39	0,46
7	2,7	29	1,69	-11	3,3	0,56	0,51
8	3,2	34	1,21	25,9	3,5	0,44	0,56
9	3,1	34	1,84	34,4	3,5	0,46	0,51
10	2,6	31	2,25	1,3	3,5	0,43	0,51
11	2,9	38	1,35	36,2	3,8	0,51	0,51
12	5,1	52	1,41	-3,4	4,2	0,44	0,51
13	4,8	51	1,13	-7,4	4,3	0,43	0,51
14	4,5	43,2	0,91	0,9	3,8	0,31	0,31
15	3,3	38	1,4	31	3,6	0,54	0,56
16	3,7	41	1,24	-14,2	3,9		
17	3,6	38	1,5	-11,8	3,7	0,41	0,46
18	3,6	38	1,4	-1,3	3,6	0,43	0,46
19	2,5	28	1,57	1,8	3,2	0,41	0,46
20	4,6	47,8	1,31	7	4,05	0,41	0,38
21	2,9	39,67	1,32	-2	3,77		
22	3,5	47	1,08	38,9	4	0,43	0,47
23	4,74	51,4	1,15	-3,5	4,1	0,31	0,31
24	3,8	41	1,66	18,7	3,9	0,41	0,56

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 9: Parámetros de rigidez arterial y GIMc. Detalle por cada control (Valores absolutos). Continuación

CONTROL	Índice β rigidez	Módulo elástico (kPa)	Complianza (mm ² /kPa)	Índice Aumento (%)	Velocidad onda de pulso (m/s)	GIMc medio (mm)	GIMc máx (mm)
25	3,7	32,2	1,18	19,7	3,3	0,32	0,4
26	2,8	32	1,74	-6	3,4	0,45	0,46
27	3,63	34	1,39	-5,23	3,47		
28	5,2	57	0,8	20,9	4,2	0,51	0,51
29	4	46	1,27	-18,8	4	0,32	0,46
30	5	67	0,87	-1,2	4,9	0,53	0,56
31	2,7	32	1,45	3,6	3,5		
32	3,8	44	1,23	-2,3	3,9	0,33	0,36
33	5,5	57	1,34	2,4	4,4	0,38	0,41
34	4,4	50	0,87	1,8	4,2	0,3	0,36
35	3,9	46	0,92	-0,1	4	0,34	0,41
36	3,2	30	1,76	0	3,3	0,36	0,51
37	5,1	49	1,07	-4,4	3,9	0,52	0,54
38	2,3	26	1,84	6,2	3,1	0,46	0,56
39	1,9	24	2,09	6,6	3	0,56	0,56
40	3,5	41	1,5	14,9	3,8	0,46	0,61
41	3	36	1,75	41,7	3,7	0,43	0,51
42	3,2	36	1,37	48	3,4	0,49	0,61
43	2,7	34	1,47	2,6	3,6	0,51	0,56
44	3,1	36	1,76	-1,6	3,6	0,49	0,56
45	3,1	40	1,31	29,3	3,8	0,58	0,61
46	2,8	35	1,73	42,7	3,6	0,51	0,51
47	3,4	45	1,21	-4,6	4,2	0,44	0,51

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 10: Relación del grado de control metabólico de la Diabetes Mellitus (en sus dos categorías: bueno y malo) con los parámetros de rigidez arterial

	Rho de Spearman	p
Índice Beta Rigidez	0,074	0,515
Módulo Elástico (kPa)	0,171	0,132
Compliance (mm²/kPa)	-0,164	0,148
Índice Aumento (%)	-0,177	0,121
Velocidad Onda Pulso (m/s)	0,148	0,192
GIMc Medio (mm)	0,132	0,248
GIMc Máximo (mm)	0,019	0,868

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 11: Relación del tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus con los parámetros de rigidez arterial

	Rho de Spearman	p
Índice Beta Rigidez	0,227	0,044
Módulo Elástico (kPa)	0,220	0,052
Compliance (mm²/kPa)	-0,132	0,245
Índice Aumento (%)	-0,004	0,969
Velocidad Onda Pulso (m/s)	0,159	0,163
GIMc Medio (mm)	0,023	0,842
GIMc Máximo (mm)	-0,044	0,702

GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 12: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Índice Beta de Rigidez en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	0,335	-	0,002
Peso (Kg)	-	0,256	0,021
Talla (cm)	0,169	-	0,131
IMC (Kg/m²)	-	0,203	0,069
Perímetro Braquial (cm)	-	0,262	0,025
Pliegue Tricipital (mm)	-	0,258	0,028
Pliegue Subescapular (mm)	-	0,197	0,100
Perímetro Abdominal (cm)	0,272	-	0,020
Estado Puberal	-	0,379	0,000
TAS (mmHg)	-	0,145	0,198
TAD (mmHg)	-0,115	-	0,307
Glucemia (mg/dL)	-0,009	-	0,936
HbA1c (%)	-	0,218	0,050
Colesterol total (mmol/L)	0,137	-	0,246
HDL Colesterol (mmol/L)	-	0,021	0,863
LDL Colesterol (mmol/L)	0,198	-	0,095
TGC (mmol/L)	-	0,113	0,344

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 13: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Módulo Elástico en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coefficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	0,377	-	0,001
Peso (Kg)	-	0,406	0,000
Talla (cm)	0,256	-	0,021
IMC (Kg/m²)	-	0,330	0,003
Perímetro Braquial (cm)	-	0,369	0,001
Pliegue Tricipital (mm)	-	0,245	0,037
Pliegue Subescapular (mm)	-	0,224	0,061
Perímetro Abdominal (cm)	0,374	-	0,001
Estado Puberal	-	0,437	0,000
TAS (mmHg)	-	0,505	0,000
TAD (mmHg)	0,325	-	0,003
Glucemia (mg/dL)	0,032	-	0,781
HbA1c (%)	-	0,228	0,040
Colesterol total (mmol/L)	0,134	-	0,253
HDL Colesterol (mmol/L)	-	-0,047	0,698
LDL Colesterol (mmol/L)	0,193	-	0,104
TGC (mmol/L)	-	0,152	0,201

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 14: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con la Complianza en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coefficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	-0,363	-	0,001
Peso (Kg)	-	-0,269	0,015
Talla (cm)	-0,244	-	0,028
IMC (Kg/m²)	-	-0,096	0,395
Perímetro Braquial (cm)	-	-0,233	0,048
Pliegue Tricipital (mm)	-	-0,099	0,403
Pliegue Subescapular (mm)	-	-0,208	0,082
Perímetro Abdominal (cm)	-0,236	-	0,044
Estado Puberal	-	-0,402	0,000
TAS (mmHg)	-	-0,431	0,000
TAD (mmHg)	-0,187	-	0,094
Glucemia (mg/dL)	-0,078	-	0,492
HbA1c (%)	-	-0,118	0,292
Colesterol total (mmol/L)	-0,145	-	0,219
HDL Colesterol (mmol/L)	-	0,039	0,747
LDL Colesterol (mmol/L)	-0,107	-	0,371
TGC (mmol/L)	-	-0,065	0,590

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 15: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el Índice de Aumento en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	0,009	-	0,935
Peso (Kg)	-	0,117	0,303
Talla (cm)	0,090	-	0,425
IMC (Kg/m²)	-	0,105	0,356
Perímetro Braquial (cm)	-	0,081	0,496
Pliegue Tricipital (mm)	-	-0,059	0,620
Pliegue Subescapular (mm)	-	0,028	0,817
Perímetro Abdominal (cm)	0,056	-	0,642
Estado Puberal	-	0,095	0,400
TAS (mmHg)	-	-0,252	0,024
TAD (mmHg)	-0,251	-	0,025
Glucemia (mg/dL)	-0,061	-	0,591
HbA1c (%)	-	-0,200	0,076
Colesterol total (mmol/L)	-0,140	-	0,236
HDL Colesterol (mmol/L)	-	0,147	0,221
LDL Colesterol (mmol/L)	-0,184	-	0,124
TGC (mmol/L)	-	-0,234	0,049

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 16: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con la Velocidad de Onda de Pulso en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coefficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	-0,073	-	0,520
Peso (Kg)	-	0,345	0,002
Talla (cm)	-0,037	-	0,742
IMC (Kg/m²)	-	0,277	0,012
Perímetro Braquial (cm)	-	0,308	0,008
Pliegue Tricipital (mm)	-	0,262	0,025
Pliegue Subescapular (mm)	-	0,181	0,131
Perímetro Abdominal (cm)	0,200	-	0,867
Estado Puberal	-	0,362	0,001
TAS (mmHg)	-	0,518	0,000
TAD (mmHg)	0,117	-	0,300
Glucemia (mg/dL)	0,080	-	0,483
HbA1c (%)	-	0,229	0,040
Colesterol total (mmol/L)	0,070	-	0,551
HDL Colesterol (mmol/L)	-	-0,035	0,772
LDL Colesterol (mmol/L)	0,038	-	0,749
TGC (mmol/L)	-	0,173	0,146

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 17: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el GIMc medio en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coefficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	0,060	-	0,596
Peso (Kg)	-	0,082	0,468
Talla (cm)	0,130	-	0,248
IMC (Kg/m²)	-	0,032	0,779
Perímetro Braquial (cm)	-	0,012	0,920
Pliegue Tricipital (mm)	-	-0,211	0,074
Pliegue Subescapular (mm)	-	-0,134	0,265
Perímetro Abdominal (cm)	0,049	-	0,681
Estado Puberal	-	0,148	0,187
TAS (mmHg)	0,103	-	0,359
TAD (mmHg)	0,084	-	0,456
Glucemia (mg/dL)	-	0,030	0,790
HbA1c (%)	0,158	-	0,160
Colesterol total (mmol/L)	0,017	-	0,887
HDL Colesterol (mmol/L)	-	0,032	0,789
LDL Colesterol (mmol/L)	0,005	-	0,970
TGC (mmol/L)	-	-0,004	0,972

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 18: Relación de la edad, variables antropométricas, estado puberal, tensión arterial y características metabólicas con el GIMc máximo en los niños con Diabetes Mellitus.

	Coefficiente de Pearson	Rho de Spearman	p
Edad (años)	0,082	-	0,467
Peso (Kg)	-	0,106	0,349
Talla (cm)	0,216	-	0,054
IMC (Kg/m²)	-	-0,018	0,875
Perímetro Braquial (cm)	-	-0,024	0,844
Pliegue Tricipital (mm)	-	-0,178	0,134
Pliegue Subescapular (mm)	-	-0,129	0,288
Perímetro Abdominal (cm)	0,034	-	0,776
Estado Puberal	-	0,091	0,424
TAS (mmHg)	0,122	-	0,282
TAD (mmHg)	0,059	-	0,601
Glucemia (mg/dL)	-	0,033	0,774
HbA1c (%)	0,042	-	0,711
Colesterol total (mmol/L)	-0,071	-	0,552
HDL Colesterol (mmol/L)	-	-0,059	0,623
LDL Colesterol (mmol/L)	-0,096	-	0,424
TGC (mmol/L)	-	-0,012	0,922

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos

Tabla 19: Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus

	AF DM	Sin AF DM	p
N	13	64	
Índice Beta Rigidez	3,47 ± 0,60	3,26 ± 0,76	0,129
Módulo Elástico (kPa)	41,08 ± 1,43	37,84 ± 8,89	0,314
Complianza (mm²/kPa)	1,35 ± 0,46	1,52 ± 0,37	0,311
Índice Aumento (%)	6,43 ± 14,58	4,41 ± 12,58	1,000
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,85 ± 0,57	4,22 ± 3,96	0,558
GIMc Medio (mm)	0,463 ± 0,06	0,479 ± 0,05	0,378
GIMc Máximo (mm)	0,523 ± 0,04	0,536 ± 0,06	0,554

DM: Diabetes Mellitus; AF DM: antecedentes familiares de Diabetes Mellitus; GIMc: grosor íntima-media carotídeo

Tabla 20: Parámetros de rigidez arterial y GIMc según la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

	AF ECV	Sin AF ECV	p
N	4	72	
Índice Beta Rigidez	3,50 ± 0,79	3,27 ± 0,74	0,548
Módulo Elástico (kPa)	41 ± 12,11	38 ± 9,28	0,618
Complianza (mm²/kPa)	1,34 ± 0,24	1,50 ± 0,39	0,371
Índice Aumento (%)	10,20 ± 3,64	4,66 ± 12,26	0,909
Velocidad Onda Pulso (m/s)	3,95 ± 0,69	4,15 ± 3,71	0,562
GIMc Medio (mm)	0,427 ± 0,06	0,478 ± 0,05	0,113
GIMc Máximo (mm)	0,497 ± 0,03	0,535 ± 0,06	0,164

DM: Diabetes Mellitus; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular; GIMc: grosor íntima-media carotídeo

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo L, Oyarzábal M, Rodríguez M. Diabetes Mellitus tipo 1. Tratamiento. Seguimiento. Complicaciones agudas. [Internet]. Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica: De la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2003. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med.* 1993;329(14):977-86.
3. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 1995;75(14):894-903.
4. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(1):99-111.
5. Hermoso F, Barrio R, Garcia B, Gomez A, Gonzalez I, Oyarzabal M, et al. Asistencia al niño y adolescente con diabetes. Unidades de referencia en diabetes pediátrica. *An Pediatr.* 2013;78(5):335 e1-4.
6. López MJ, Rodríguez M. Tratamiento de la Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. En: Pombo M, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 756-70.
7. Laron Z, Kalter-Leibovici. Diabetes Mellitus: complicaciones. Argente J. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2ª ed. ed. Madrid: Doyma; 2000.
8. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5364.
9. Lopez MJ, Oyarzabal M, Rodriguez M, Barrio R, Hermoso F, Blasco L. Severe hypoglycemia in Spanish diabetic children and adolescents. Study Group of Infantile Diabetes of the Spanish Paediatric Endocrinology Society. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12(1):85-7.
10. Oyarzabal M, Garcia B, Barrio R, Torres M, Gomez AL, Gonzalez I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes

mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9(3):669-71.

11. Jarret RJ, Chakrabarti R. Diabetes hyperglycaemia and arterial disease. In: Keen H JJe, editor. *Complications of diabetes*. London: Edward Arnold Publishers; 1982. p. 179-203.

12. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46(11):1829-39.

13. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2294-303.

14. Lee ET, Lu M, Bennett PH, Keen H. Vascular disease in younger-onset diabetes: comparison of European, Asian and American Indian cohorts of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S78-81.

15. Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G, Gilardi MC, Pozza G, Fazio F. Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J.* 1986;112(3):554-60.

16. Beylot M, Garcia I, Temori SA, Orgiazzi J, Revol A, Noel G. Serum lipids in diabetes mellitus. Relation to equilibration and microangiopathy. *Diabete Metab.* 1983;9(3):199-203.

17. Dullaart RP, Dikkeschei LD, Doorenbos H. Alterations in serum lipids and apolipoproteins in male type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1989;32(9):685-9.

18. Kobbah M, Vessby B, Tuvemo T. Serum lipids and apolipoproteins in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes during the first two years of the disease. *Diabetologia.* 1988;31(4):195-200.

19. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119(13):1728-35.

20. Solerte SB, Fioravanti M, Patti AL, Fedele P, Schifino N, Melzi D'eril G V, et al. Increased plasma apolipoprotein B levels and blood hyperviscosity in non-insulin-dependent diabetic

patients: role in the occurrence of arterial hypertension. *Acta Diabetol Lat* 1987;24(4):341-9.

21. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-61.

22. Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G, Diez J. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Physiol Biochem*. 2003;59(1):51-60.

23. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):657-70.

24. Goday A, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Mantul P, et al. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol*. 1996;12:24-8.

25. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. *Diabetologia*. 1992;35(3):267-71.

26. Serrano M, Moy CS, Martin R, Minuesa A, de Tomas ME, Zarandieta G, et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia*. 1990;33(7):422-4.

27. Lopez Sigüero JP, Lora A, Martínez-Aedo MJ, Martínez A. Incidencia de IDDM en niños (0-14 a.) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr*. 1992;37(6):485-8.

28. Lopez Sigüero JP, Martínez-Aedo MJ, Moreno JA, Lora A, Martínez A. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr*. 1997;47(1):17-22.

29. Chueca M, Oyarzabal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-91). *Acta Paediatr*. 1997;86(6):632-7.

30. Morales-Perez FM, Barquero-Romero J, Perez-Miranda M. Incidence of type I diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain during 1992 to 1996. *Acta Paediatr*. 2000;89(1):101-4.

31. Cepedano A, Barreiro J, Pombo M, Grupo de Diabetes Infantil de G. Incidencia y características clínicas al

manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr.* 2005;62(2):123-7.

32. Carrillo A. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). Grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición. *Rev Clin Esp.* 2000;200(5):257-60.

33. Goday A. ¿Aumenta la incidencia de diabetes tipo 1 en Europa? *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.

34. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet.* 1992;339(8798):905-9.

35. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet.* 2000;355(9207):873-6.

36. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiológica. [database on the Internet]. 1991.

37. Canton A, Fernandez M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit.* 2004 May;10(5):CR185-90.

38. Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. ESTUDIO DIAMANTE. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997 Nov;38(2):129-37.

39. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia.* 1998;41(11):1263-9.

40. Fernandez-Vigo J, Sanchez J, Diaz A, Barros J, Tome M, Bueno J. The prevalence of diabetic retinopathy in northwest Spain. An epidemiological study of diabetic retinopathy in Galicia. I. *Acta Ophthalmol.* 1993;71(1):22-6.

41. Simsek DG, Ayca Z, Ozen S, Cetinkaya S, Kara C, Abali S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):20-6.

42. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 2):164-9.

43. Fernández-Vigo J, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): retinopatía diabética. *Av Diabetol.* 1994;8:89-106.

44. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou JM, Salinas I, et al. Prevalencia de nefropatia en la diabetes mellitus tipo I. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(1):6-10.
45. Esmatjes E, Castell C, Gonzalez T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. Esmatjes E, Castell C, Gonzalez T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. *Diab Res Clin Practice*. 1996;32(3):157-63.
46. Esmatjes E, Cacho L, De Pablos PL, Rodríguez R, Roche MJ, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: prevalencia en España. *Av Diabetol*. 1997;13:29-35.
47. Figuerola D, Recasens A, Castell C, Lloveras G. La asistencia al diabetico en Cataluna. Estudio en una muestra de poblacion. Grupo Catalan de Estudio de la Diabetes (GCED). *Med Clin (Barc)*. 1992;99(3):90-5.
48. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes mellitus conocida en Espana. *Med Clin (Barc)*. 1997;109(8):289-93.
49. Pascual JM, Gonzalez C, de Juan S, Sanchez C, Sanchez B, Perez M. Impacto de la diabetes mellitus en los costes de hospitalizacion. *Med Clin (Barc)*. 1996;107(6):207-10.
50. The Diabetes Control and Complications, Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 2005;353::2643-53.
51. Chillaron JJ, Sales MP, Sagarra E, Castells I, Benaiges D, Flores Le-Roux JA, et al. Complicaciones cronicas en la diabetes mellitus tipo 1. Analisis de una cohorte de 291 pacientes con un tiempo medio de evolucion de 15 anos. *Rev Clin Esp*. 2012;212(8):375-82.
52. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Kor Circ J*. 2010;40(1):1-9.
53. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Jama*. 2003;290(17):2271-6.
54. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in

childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama*. 2003;290(17):2277-83.

55. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1683-91.

56. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC, Jr., et al. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1447-55.

57. Rueda SF, Fernandez C, Nicolau J, Ricart MJ, Esmatjes E. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes in end-stage renal disease: changes in the trend from 1999 to 2006. *J Diabetes Complications*. 2009;23(5):317-22.

58. Wadwa RP. Cardiovascular disease risk in youth with diabetes mellitus. *Rev Endoc Metab Disord* 2006;7(3):197-204.

59. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.

60. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. *An Pediatr*. 2010;73(1):51 e1-28.

61. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 1993;328(5):313-8.

62. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.

63. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, Group DER. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013;127(2):180-7.

64. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media

- thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
65. Leite A, Santos A, Monteiro M, Gomes L, Veloso M, Costa M. Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of portuguese adolescents. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):e115-21.
66. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117(5):1560-7.
67. Nunez F, Martinez C, Sanchez J, Morata J, Chorro FJ, Brines J. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(11):1253-60.
68. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61.
69. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama*. 1995;274(13):1049-57.
70. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
71. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463-9.
72. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1374-9.
73. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337(8737):361-2.

74. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):530-7.
75. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
76. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
77. Smith SC, Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120(3 Suppl 1):S3-S11.
78. Chillaron JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Metabolic Syndrome and Type-1 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2010;63(4):423-9.
79. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28(8):2019-24.
80. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006;29:2701-7.
81. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30(3):707-12.
82. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metab Clin Exp*. 2002;51(2):248-54.
83. Napoli C, Pignalosa O, de Nigris F, Sica V. Childhood infection and endothelial dysfunction: a potential link in atherosclerosis? *Circulation*. 2005;111(13):1568-70.
84. Margeirsdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. Early signs of atherosclerosis in diabetic

- children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2043-8.
85. Pignoli P, Longo T. Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *European surgical research Eur Surg Res*. 1986;18(3-4):238-53.
86. Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci*. 1988 Jul-Sep;32(3):166-73.
87. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
88. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13705.
89. Jensen-Urstad K, Rosfors S. A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique. *Clinical Physiol*. 1997;17(6):557-67.
90. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
91. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
92. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943-7.
93. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919-50.

94. Teynor A, Caviezel S, Dratva J, Kunzli N, Schmidt-Trucksass A. An automated, interactive analysis system for ultrasound sequences of the common carotid artery. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(8):1440-50.
95. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005;23(9):1707-15.
96. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 189-90.
97. Jager KA, Staub D. Did you measure the intima-media thickness? *Ultraschall in der Medizin.* 2009;30(5):434-7.
98. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, et al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2053-7.
99. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104(23):2815-9
100. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2180-5.
101. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation.* 2004;110(1):97-101.
102. Lopez LR, Salazar M, Palafox C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus.* 2006;15(2):80-6.
103. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation.* 2005;112(1):103-9.

104. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics*. 2001;107(5):1095-9.
105. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426-44.
106. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(5):374-80.
107. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2911-7.
108. Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, Dipchand A, Daneman A, Daneman D. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2000;137(4):465-9.
109. Collins RT, Somes GW, Alpert BS. Differences in arterial compliance among normotensive adolescent groups: Collins arterial compliance in adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(5):929-34.
110. Im JA, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(3):247-51.
111. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Inoue F. Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(9):625-9.
112. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10(6):593-8.
113. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
114. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, et al. Impaired endothelial function in

preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):681-5.

115. Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP, Bechtold S. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(2):129-33.

116. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Doerfer J, Grulich-Henn J, Holder M, Hecker W, et al. Cardiovascular risk in pediatric type 1 diabetes: sex-specific intima-media thickening verified by automatic contour identification and analyzing systems. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(3):251-8.

117. Rabago R, Gomez RA, Tanus J, Avelar FJ, Ramirez E, Nishimura E, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2599-602.

118. Rathsman B, Rosfors S, Sjöholm A, Nystrom T. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc diabetol*. 2012;11:145.

119. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1994;15(6):781-5.

120. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.

121. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia*. 2005;48(8):1445-53.

122. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51(8):2637-41.

123. Larsen JR, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brekke M, Arnesen H, et al. Intracoronary ultrasound examinations reveal significantly more advanced coronary atherosclerosis in people with type 1 diabetes than in age- and sex-matched non-diabetic controls. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4: 62-5.

124. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, Musunuru K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1316-20.

-
125. Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG, Harmer JA, Toelle BG, Webb K, et al. Carotid extra-medial thickness in childhood: early life effects on the arterial adventitia. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):478-82.
126. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16-22.
127. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109(14):1750-5.
128. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(1):33-40.
129. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(2):181-6.
130. Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sukur M. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(8):1131-6.
131. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004;35(12):2782-7.
132. Urbina EM, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Shah AS, Dolan LM, Hamman RF, et al. Effect of type 1 diabetes on carotid structure and function in adolescents and young adults: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2597-9.
133. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16(11):1593-602.
134. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004;19(4):189-95.

135. Rogowicz-Frontczak A, Araszkiwicz A, Pilacinski S, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wykretowicz A, Wierusz-Wysocka B. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 1 diabetic patients are dependent on age and mean blood pressure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(5):281-5.
136. Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, Luce V, Ventura A, Maggialetti N, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children. *Int J Med Sci*. 2013;10(3):338-43.
137. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, et al. Synergistic effects of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1131-6.
138. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
139. Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(4):776-9.
140. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):1014-9.
141. Muniyappa R, Quon MJ. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):523-30.
142. Gimenez M, Gilabert R, Lara M, Conget I. Preclinical arterial disease in patients with type 1 diabetes without other major cardiovascular risk factors or micro-/ macrovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2011 Jan;8(1):5-11
143. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Schwarz HP, et al. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007;50(12):2417-23.
144. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):493-8.

145. Jarvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2004;109(23):2885-9.
146. Eltayeb AA, Ahmad FA, Sayed DM, Osama AM. Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(6):965-74.
147. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, et al. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2011;60(2):607-13.
148. Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmann C, Weissenbacher C, Netz H, Schmidt H, et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:53.
149. Stein JH. Carotid ultrasound in children: a window to arterial ageing. *Heart*. 2009;95(8):611-2.
150. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
151. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, Kaplan B, Martellotto J, Qi M, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(2):450-6.
152. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama*. 2007;297(12):1344-53.
153. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577-81.
154. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;292(3):331-7.

155. Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2010;156(2):237-41.
156. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011;170(6):719-29.
157. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-60.
158. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
159. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3(2):463-524.
160. Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK, Gross JL. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes. *Brazilian journal of medical and biological research*. *Braz J Med Biol Res*. 2010 Nov;43(11):1084-7
161. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
162. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(1):50-6.
163. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*. 1998;82(10B):30T-6T.
164. Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1745-51.
165. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens*. 2001;19(8):1421-8.
166. Girerd X, Chanudet X, Larroque P, Clement R, Laloux B, Safar M. Early arterial modifications in young patients with

-
- borderline hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1989 Feb;7(1):S45-7.
167. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation.* 2010;122(24):2514-20.
168. Machnica L, Deja G, Polanska J, Jarosz-Chobot P. Blood pressure disturbances and endothelial dysfunction markers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2014;237(1):129-34.
169. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004;363(9406):369-70.
170. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2796-803.
171. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension.* 2006;48(1):40-4.
172. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3025-32.
173. Reinehr T, Wunsch R, Putter C, Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr.* 2013;163(2):327-32.
174. Stankovic SM, Zivic SR, Saranac L, Cvetkovic V, Pesic M, Vasic K, et al. Determinants of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes type 1. *Endokrynol Pol.* 2012;63(6):414-9.