

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Trastorno lipídico en el niño diabético. Informe preliminar

Por los Dres.:

FRANCISCO CARVAJAL*, MANUEL VERA*, XIOMARA QUESADA**,
JULIO GONZALEZ*** y SERGIO AMARO*

Carvajal, F. y otros. *Trastorno lipídico en el niño diabético. Informe preliminar*. Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

Se estudió el patrón lipídico de 14 niños diabéticos insulino-dependientes (11 hembras y 3 varones) durante crisis de cetoacidosis y después de compensada la enfermedad. En 8 pacientes se detectó hiperlipoproteinemias (HLP) durante la cetoacidosis. Al tipificar el trastorno, 2 correspondían al tipo IIa, 3 al tipo IIb y 3 al tipo IV. Después de compensada la enfermedad la HLP desapareció en 6 pacientes y persistió en 2. Se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) de las cifras de colesterol y triglicéridos durante la cetoacidosis y después de compensada la diabetes mellitus. Se realizó el estudio familiar de 7 niños con HLP y se detectó alteraciones del trastorno lipídico en los familiares de 5 de ellos. Se recomienda que siempre que se detecta HLP en pacientes diabéticos, debe realizarse en estudio lipídico familiar pues sólo así se detectará la hiperlipemia familiar y se logrará un enfoque terapéutico integral de esta afección.

INTRODUCCION

Es conocido que los altos niveles de lípidos sanguíneos se asocian con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.¹⁻⁴ Por este motivo la detección precoz de hiperlipemia en las etapas iniciales de la vida, reviste características importantes. Por otra parte, la expectativa de vida en el diabético está significativamente relacionada con

la enfermedad arteriosclerótica;⁵⁻⁸ así diversos autores⁵⁻⁹ han señalado que esta última es la responsable, en un porcentaje elevado, de la muerte de los pacientes diabéticos.

Actualmente se acepta que el 5-10% de la población normal tiene hiperlipoproteinemia (HLP).¹⁰ En el diabético, sin embargo, el trastorno se relaciona con el grado de control metabólico de la enfermedad, y se considera la hiperlipoproteinemia como secundaria al déficit de insulina.

Nuestro propósito en este trabajo es señalar las alteraciones lipídicas encontradas en un grupo de pacientes con el de sus padres.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 14 pacientes insulino-dependientes (11 hembras y 3 varones).

* Especialista de I grado en endocrinología. IEEM

** Bioquímico. Jefe de laboratorio de lípidos. IEEM.

*** Endocrinólogo, especialista de I grado. Jefe del departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

en edades comprendidas entre 9 y 14 años de edad, atendidos en el departamento de endocrinología infantil del IEEM. Todos los pacientes se encontraban con cetoacidosis moderada y grave.¹¹ El estudio lipídico se realizó previo al tratamiento de la cetoacidosis. En los pacientes con hiperlipoproteïnemia durante la cetoacidosis el estudio lipídico se repitió días después, cuando la diabetes mellitus estaba controlada (ausencia de cuerpos cetónicos en la orina y glicemia en ayuna inferior a 150 mg%).

Ningún paciente era obeso. Se realizó el estudio lipídico de los padres de los niños con hiperlipoproteïnemia. Para la tipificación de la HLP se utilizó la clasificación de Fredrickson.¹² El estudio lipídico fue realizado en el laboratorio de lípidos del IEEM. El colesterol sérico se determinó por el método de *Pearson et al*, simplificado¹³ (cifras normales por debajo de 220 mg%). La concentración de triglicéridos se estimó según el método de Grafnetter¹⁴ (valores por debajo de 120 mg%). La turbiedad se determinó por nefelometría (cifras normales por debajo de 320).

Para la tipificación de la HLP se utilizó la electroforesis de lipoproteína en acetato de celulosa.¹⁵ Las alteraciones lipídicas se clasificaron de acuerdo con los criterios recomendados por la OMS.¹⁶ Los estadígrafos utilizados fue-

ron: la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon ($P < 0,05$) y la prueba de hipótesis utilizando error estándar de los porcentajes ($P < 0,05$).

RESULTADOS

En nuestro estudio, durante el episodio de cetoacidosis antes de recibir tratamiento para esta complicación, encontramos 8 niños (57,3%) con hiperlipoproteïnemia y 6 (42,7%) normales (cuadro I). Al tipificar la alteración lipídica se encontró que 2 pacientes correspondían al tipo IIa; 3 al tipo IIb y 3 al tipo IV. Después de controlada la diabetes mellitus la hiperlipoproteïnemia desapareció en 6 de los pacientes y persistió en 2 (cuadro II). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) en las cifras de colesterol y triglicéridos durante la cetoacidosis y después de controlado este episodio.

Se realizó el estudio lipídico en los padres de 7 niños con hiperlipoprotei-

CUADRO I
ESTUDIO LIPIDICO EN NIÑOS DIABETICOS EN
CETOACIDOSIS (PREVIO TRATAMIENTO)

	No. pacientes	%
Sin HLP	6	42,7
Con HLP	8	57,3
Total	14	100

CUADRO II
NIÑOS DIABETICOS CON HIPERLIPOPROTEINEMIA

No. pacientes	Durante la cetoacidosis (antes del tratamiento)				Después de compensada la DM			
	Turb.	Col.	Trig.	Tip.	Turb.	Col.	Trig.	Desaparición de la HLP
1	936	213	—	IV	292	185	—	Sí
2	—	270	77	IIa	222	145	—	Sí
3	—	278	176	IIb	—	272	97	No
4	—	250	51	IIa	—	268	119	No
5	—	226	193	IV	—	243	46	Sí
6	—	500	3 478	IIb	—	165	127	Sí
7	—	172	290	IV	—	164	70	Sí
8	—	265	710	IIb	—	152	108	Sí

CUADRO III
NIÑOS DIABÉTICOS CON HLP
ESTUDIO FAMILIAR

Pacientes No.	Tip. (ceto-acidosis)	Col.	Padre Trig.	Tip.	Col.	Madre Trig.	Tip.
1	IV	127	81	N	255	184	IIb
2*	IIa	—	—	—	—	—	—
3	IIb	211	330	IV	223	204	IV
4	IIa	219	87	N	163	33	N
5	IV	238	152	IV	206	125	N
6	IIb	172	86	N	184	43	N
7	IV	181	55	N	222	142	IV
8**	IIb	—	—	—	250	173	IIb

* No cooperaron los padres. ** Padre fallecido.

CUADRO IV
DIABÉTICO CON HLP

Pacientes	No.	%
Con padres afectados	5	71,42
Con padres no afectados	2	28,6
Total	7	100

P < 0,05.

nemias; una pareja de padres no cooperó al estudio y uno de los padres del grupo había fallecido; en total se investigaron 6 padres y 7 madres. Se encontró 2 padres y 4 madres con algún tipo de hiperlipoproteinemia (cuadro III). De los 7 niños con HLP en los cuales los padres pudieron ser investigados: 5 (71,42%) tenían uno o ambos padres afectados, lo que es estadísticamente significativo (P < 0,05) (cuadro IV). Uno de los niños tenía ambos padres con HLP tipo IV; 2 padres tenían HLP tipo IIb y 4 tipo IV.

Ninguno de los padres es diabético clínico ni conocía su trastorno lipídico.

COMENTARIOS

Los trastornos lipídicos durante la diabetes mellitus infantil son relativa-

mente frecuentes.¹⁷⁻²¹ Pueden ser detectados al inicio de la enfermedad diabética, en el transcurso de la evolución de ésta, o durante las complicaciones agudas como la cetoacidosis.

Chance, Albutt y Edkins, al estudiar 136 niños diabéticos antes del tratamiento, encontraron el 43% con hipercolesterolemia y 77% con patrones lipoproteicos anormales.¹⁹

Aunque diversos factores pueden explicar estas alteraciones, el principal de todos es la deficiencia de insulina,²² lo que condiciona incapacidad de los tejidos musculares y adiposo para metabolizar la glucosa; se produce hiperglicemia y movilización de ácidos grasos libres de tejido adiposo. La alteración de los triglicéridos puede ser debida a falla de la liberación o actividad de la lipasa lipoproteica, secundaria al déficit de insulina.²³

Es cierto que algunos diabéticos juveniles al inicio de la enfermedad no han perdido del todo la capacidad funcional pancreática y son capaces de mantener una producción y liberación moderada de insulina durante ese período, suficiente para evitar la cetoacidosis pero ineficaz en su acción en el metabolismo lipídico, y por todo esto, responsable de las alteraciones observables de las lipoproteí-

nas. Numerosos autores están de acuerdo con que durante la evolución de la enfermedad diabética el grado de control metabólico influye en la aparición de la hiperlipoproteinemia.

Lloyd²¹ considera la hipertrigliceridemia con grados variables de hipercolesterolemia (tipo IV) como la alteración más frecuente en la diabetes mellitus y señala que incluso las alteraciones más graves se normalizan con el tratamiento insulínico. Habitualmente se señala que las HLP tipo III y IV son las más frecuentes en la diabetes mellitus; sin embargo, en nuestro estudio encontramos principalmente la tipo II (3 IIb y 2 IIa).

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés por el estudio de la función de la alfa lipoproteína (HDL) en el riesgo de la enfermedad cardiaca isquémica, teniendo en cuenta la frecuencia aumentada de enfermedad arteriosclerótica entre los diabéticos. Furman²⁴ y Cornwell²⁵ han encontrado en diabéticos mal controlados, con hiperlipemia grave, disminución de los niveles de fosfolípidos y HDL-colesterol, con aumento de éstos últimos después de alcanzado el control de la enfermedad. López Virella, Store y Colwell²⁶ en 1978, señalan la importancia de la normoglicemia para evitar la posible influencia en los niveles elevados de ésta sobre la enfermedad vascular del diabético, ya que los niveles de HDL-colesterol se normalizan cuando las cifras de la glucosa plasmática son inferiores a 125 mg⁹⁶.

Otra posibilidad de detectar hiperlipoproteinemia en el diabético es en el grupo de complicaciones agudas como la cetoacidosis.

Es conocido que la insulina tiene una importante función en el tejido adiposo, al influir en la lipogénesis y lipólisis; por otra parte, en el diabético con cetoacidosis, el déficit agudo de insulina

provoca alteraciones en el metabolismo normal glucídico y lipídico.²⁷ La cetosis provoca cierta resistencia insulínica, además durante ese período se liberan cantidades relativamente grandes de hormonas lipolíticas: cortisol, epinefrina, norepinefrina, hormona de crecimiento, glucagón, tiroxina, etc., con incremento del flujo de ácidos grasos hacia el hígado y el consecuente aumento en la síntesis de cuerpos cetónicos y triglicéridos que posteriormente serán revertidos a la circulación como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Habitualmente las HLP detectadas en el diabético se catalogan como secundarias a la enfermedad, y por tanto, no se estudia el medio familiar; sin embargo, es lógico pensar que si en poblaciones normales alrededor de 5-25% de los sujetos tiene HLP,^{10,28} en cierto número de diabéticos el trastorno lipídico pueda ser primario y no secundario a la enfermedad.²³

En este trabajo estudiamos los padres de niños diabéticos con hiperlipoproteinemias y encontramos que de 7 pacientes con padres estudiados en 5 existía incidencia familiar de algún tipo de trastorno lipídico, lo que es estadísticamente significativo.

Ningún padre era diabético clínico ni conocía haber tenido algún trastorno lipídico.

Consideramos que siempre que se comprueba HLP en el diabético es necesario realizar estudio de sus familiares, pues sólo así se podrá detectar esta alteración, con la posibilidad de lograr un enfoque terapéutico integral.

Creemos además, que es importante insistir en la normalización de las glicemias en el niño diabético, con un mejor control metabólico, pues sólo de esta forma se conseguirán niveles normales de alfa lipoproteínas (HDL) capaces de prevenir la enfermedad arteriosclerótica.

SUMMARY

Carvajal, F. et al. *Lipidic Disturbances in the Diabetic Child. Preliminary Report.* Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

The lipidic pattern of 14 insulin-dependent diabetic children (11 girls and 3 boys) was studied during a keto-acidosis crisis and after the disease compensated. In 8 patients hyperlipoproteinemia (HLP) was detected during keto-acidosis. In typifying this disorder the authors found that 2 corresponded to type IIa, 3 to type IIb and 3 to type IV. After the disease had compensated HLP disappeared in 6 patients and persisted in 2. A significant difference ($P < 0.05$) of cholesterol and triglycerides was found during keto acidosis and after diabetes mellitus had compensated. A familial study of 7 children with HLP was conducted and lipidic disturbances in relatives of 5 of them were detected. We recommended that every time HLP is detected in diabetic patients a familial lipidic study be made, since only in this way familial hyperlipemia will be detected and a comprehensive therapeutical approach for this disease will be achieved.

RÉSUMÉ

Carvajal, F. et al. *Trouble lipidique chez l'enfant diabétique. Rapport préliminaire.* Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

Le patron lipidique a été étudié chez 14 enfants diabétiques insulino-dépendants (11 filles et 3 garçons) pendant une crise de cétoacidose et une fois compensée la maladie. Huit patients n'ont pas présenté d'hyperlipoprotéïnémie (HLP) durant la cétoacidose. Lors de typifier le trouble, deux émanent du type IIa, trois du type IIb et trois du type IV. Une fois compensée la maladie, l'HLP est disparue chez 6 patients et elle a persisté chez deux. Une différence significative ($p < 0.05$) a été trouvée dans les chiffres de cholestérol et de triglycérides pendant la cétoacidose et après compensation du diabète mellitus. L'étude familiale de 7 enfants avec HLP a montré des altérations du trouble lipidique dans les familles de 5 patients. Les auteurs recommandent la réalisation d'une étude lipidique familiale lorsque l'on détecte HLP chez des diabétiques, car c'est la seule façon de déceler l'hyperlipémie familiale et de parvenir à une approche thérapeutique intégrale de cette affection.

РЕЗЮМЕ

Карвахаль, Ф. и др. Липидные нарушения у ребёнка, страдающего диабетом. Предварительная информация. Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

Исследуется липидный патрон 14 детей, страдающих диабетом и зависимых от инсулина (11 девочек и 3 мальчика) во время кризиса цетоасидоза и после компенсации заболевания. У 8 пациентов выделялись гиперлипопротеинемии (ГЛП) во время цетоасидоза. При типизации нарушения, 2 относились к типу IIa, 3 к типу IIб и 3 к типу IV. После компенсации заболевания ГЛП исчезла у 6 пациентов и оставалась у 3 пациентов. Была обнаружена значительная разница ($P < 0,05$) в значениях холестерина и триглицеридов во время цетоасидоза и после компенсации сахарного диабета. Было осуществлено подобное исследование 7 детей с ГЛП и было обнаружено при этом, что у пяти из этих пациентов родственники имели альтерацию липидного нарушения. Рекомендуется, чтобы при обнаружении ГЛП у пациентов, страдающих диабетом, осуществлять анализ содержания жиров у родственников этих пациентов, так как только таким образом можно обнаружить семейную гиперлипемию и будет достигнут полный терапевтический подход и лечение этого нарушения.

BIBLIOGRAFIA

1. Ose, L. L. D. L. and total cholesterol in cordblood screening for familiar hypercholesterolaemia. *Lancet* II: 615, 1976.
2. Askevold, R. et al. Serum cholesterol and triglyceride levels in norwegian adolescent school children. *Acta Paediatr Scand* 67: 157, 1978.
3. Blumenthal, S. et al. Risk factors for coronary artery disease in children of affected families. *J Ped* 87: 1167, 1975.
4. Kaunel, W. et al. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Am Internal Med* 74: 1, 1971.
5. Drash, A. Hyperlipidaemia and the control of diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 130: 1057, 1976.
6. Peter-Chase, H.; A. Glasgow. Juvenile diabetes mellitus and serum lipids and lipoprotein levels. *Am J Dis Child* 130: 1113, 1976.
7. Bennion, L.; S. Grundy. Influence of diabetic control on cholesterol metabolism in man. *Diabetes* 25: 324, 1976.
8. Kaufmann, R. et al. Plasma lipid levels in diabetic children. *Diabetes* 24: 672, 1975.
9. White, P. Life cycles of diabetes in youth. *Am Med Women's Assoc* 27 (6): 1972.
10. Motolsky, A. Currents concepts in genetics. The genetic hyperlipidemias. *New Engl J Med* 294: 823, 1976.
11. Mateo, O. Diabetes mellitus. Pág 308. Edit. Ciencia y Técnica, Instituto Cubano del Libro, La Habana, Cuba, 1971.
12. Fredrickson, D. A system of phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 31: 321, 1965.
13. Pearson, G. et al. A rapid accurate method for the determination of total cholesterol in serum. *Anal Chem* 25: 813, 1953.
14. Grafnetter, D. Jodnodusene Stanoveni triglicerido prediagnostium hyperlidemi. *Unitani lo jarstus* 19: 808, 1973.
15. Quesada, X. Estudio metodológico de la electroforesis de lipoproteínas en acetato de celulosa. *Cuad Endocrinol Metab* 2: 135, 1975.
16. Bonumont, S. et al. Classification of hyperlipidemia and hyperlipoproteinemias. *Bull WHO* 43: 981, 1970.
17. Rotenberg, I. et al. B-Lipoprotein and juvenile diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 131: 1403, 1977.
18. Avogaro, P.; G. Gazzolato. Hyperlipaemia and hypolipaemia in the same patient during two episodes of diabetic ketosis. *Diabetes* 25: 352, 1976.
19. Chance, G. et al. Serum lipids and lipoproteins in untreated diabetic children. *Lancet* I: 1126, 1969.
20. Lloyd, J. Serum lipids in diabetic children. *Postgrad Med J* 46: 600, 1970.
21. Lloyd, J. Hyperlipaemia in children. *Br Heart J* 37: 105, 1975.
22. Bagdado, J. et al. Acute insulin withdrawal and the regulation of plasma triglyceride removal in diabetic subjects. *Diabetes* 17: 127, 1968.
23. Crepoldi, G. et al. Hyperlipidemia and diabetes. En: Selected topics in diabetes. Procc International Meeting. P. 141, Ed. Carlo Erba. Tirrenia, April 19-20, 1977.
24. Furman, R. et al. The serum lipids and lipoproteins in normal and hyperlipidemic subjects as determined by preparatives ultracentrifugation. *Am J Clin Nutr* 9: 73, 1961.
25. Cornwell, D. et al. Studies on the characterization of human serum lipoproteins separated by ultracentrifugation in a density gradient. *Am J Clin Nutr* 9: 41, 1961.
26. Lopes-Virella, M. et al. Serum high density lipoprotein in diabetic patients. *Diabetologia* 13: 285, 1977.
27. Man, E. L.; J. Peters. Lipids of serum in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 13: 237, 1934.
28. Molina, G. et al. Perfil lipídico en una población sana y homogénea. *Rev Clin Esp* 132: 105, 1974.

Recibido: julio 16, 1980.

Aprobado: septiembre 13, 1980.

Dr. Francisco Carvajal
 Instituto de Endocrinología
 y Enfermedades Metabólicas
 Zapata y D. Vedado
 Ciudad de La Habana.