



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Vázquez Gámez, MA; Bocio Nuñez, J; Bermudez de la Vega, JA;
Bernal Cerrato, S; Giner García, M; Miranda García, MJ; Hernandez
Cruz, B; Olmo-Montes, J; Barrera Barrera, J; Montoya García, MJ
Cambios en la masa ósea en una población infantil con diabetes mellitus tipo 1. Estudio longitudinal
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 14, núm. 2, 2022, pp. 82-87
Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

DOI: <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200004>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360972460004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Cambios en la masa ósea en una población infantil con diabetes mellitus tipo 1. Estudio longitudinal

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200004>

Vázquez Gámez MA¹, Bocio Nuñez J², Bermudez de la Vega JA³, Bernal Cerrato S³, Giner García M¹, Miranda García MJ⁴, Hernandez Cruz B⁵, Olmo-Montes J⁴, Barrera Barrera J⁴, Montoya García MJ¹

¹ Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

² FISEVI. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

³ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

⁴ Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

⁵ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 30/09/2021 - Fecha de aceptación: 07/02/2022

Resumen

Objetivo: Evaluar, a lo largo de un seguimiento de 79,2 meses, el comportamiento de la densidad mineral ósea (DMO) determinada mediante Densitometría Axial Computarizada (DXA), la densidad mineral ósea volumétrica (DMOvol) y su relación con los datos antropométricos, junto con los parámetros relativos al metabolismo óseo (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, parathormona (PTH) y vitamina D (25-OH-D3)) en una población infantil con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) sin complicaciones microvasculares y un grupo control de similares características.

Material y métodos: Inicialmente, se realizó un estudio transversal en 40 niños diabéticos (edad media $9,4 \pm 2,8$ años) y 108 controles ($9,3 \pm 1,5$ años) para valorar las posibles diferencias entre ambas poblaciones. 26 pacientes del grupo diabético inicial, fueron reevaluados tras 79,2 meses de seguimiento.

Resultados: Se observó que, al inicio, la masa ósea fue similar en los diabéticos y controles. Después del seguimiento, la DMO de los niños diabéticos era muy inferior a la esperada en población infantil no diabética.

El peso, la altura y el Índice de Masa Corporal (IMC) siguieron el mismo patrón que la DMO. Los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D, aunque en rango de normalidad, fueron más bajos que en los controles. La fosfatasa alcalina no se incrementó en el periodo puberal.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que los niños y adolescentes con un diagnóstico reciente de DM1 tienen una DMO normal. Sin embargo, con el paso del tiempo, y sobre todo durante la adolescencia, muestran una menor ganancia de masa ósea y alteraciones en los parámetros de recambio óseo.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, infancia, densidad mineral ósea, recambio óseo, estudio longitudinal.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha relacionado con una menor masa ósea desde hace más de 30 años^{1,2}, aunque los datos existentes en niños y adolescentes son contradictorios³⁻⁸. Los resultados publicados sobre la evolución de la masa ósea en la población diabética adulta, muestran una menor DMO en los diabéticos tipo 1 que persiste en el tiempo y un mayor riesgo de fracturas⁹⁻¹¹. Sin embargo, en la población pediátrica con DM1 los estudios longitudinales son muy limitados y con resultados discrepantes. Algunos autores encuentran una reducción de la DMO durante el seguimiento^{6,12,13}, mientras que otros no observan cambios a largo plazo^{14,15}. Estos resultados discrepantes pueden deberse a múltiples variables tales como la duración del seguimiento, casi siempre demasiado corto; las distintas edades y variables

antropométricas, o los diferentes estadios puberales de la población diabética incluida en los estudios¹¹⁻¹⁴.

Mucho más escasas son las publicaciones que evalúan longitudinalmente la DMO en niños con DM1 a largo plazo, relacionándolo además, con los distintos parámetros de metabolismo y remodelado óseo, así como con el grado de control de la diabetes^{11,16}.

Por ello, el objetivo de este estudio ha sido comparar la DMO de niños y adolescentes diabéticos tipo 1, con un grupo control de similares características antropométricas y realizar un seguimiento de esta población a largo plazo, relacionando los cambios en la densidad mineral ósea con datos antropométricos, grado de control metabólico, parámetros analíticos relacionados con el metabolismo del calcio, niveles séricos de parathormona y vitamina D.



Correspondencia: Jesus Bocio-Nuñez (jesus.bocio@gmail.com)

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio incluye 2 fases. La primera, consistió en un estudio transversal en el que se comparó la masa ósea entre niños controles y diabéticos tipo 1, mientras que en la segunda fase se realizó un estudio longitudinal observacional de esta población, reevaluándola tras un largo periodo de tiempo (media: 79,2 meses).

Sujetos del estudio

Los niños diabéticos incluidos en el estudio, fueron 40 (17♂/23♀) con edades comprendidas entre los 3,3 y los 16,7 años al inicio del estudio, con una duración de la enfermedad de $4,04 \pm 2,8$ años ($9,4 \pm 2,8$ años) y sin complicaciones microvasculares evidentes. El 70% de la población diabética estudiada se encontraba en el estadio I de Tanner, el 10% en el estadio II, otro 10% en el estadio III, el 7,5% en el estadio IV y el 2,5% en el estadio V de desarrollo puberal. Todos ellos procedían de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario "Virgen de Macarena" de Sevilla. Los 109 controles (55♂/54♀) (edad media: $9,32 \pm 1,6$ años) con un rango de edad de 6,1 a 16,9 años, fueron incluidos por edad, sexo y etapa puberal, similares al grupo de estudio.

En la segunda fase de la investigación, 26 de los 40 pacientes diabéticos (13♂/13♀) estudiados inicialmente, (65%) fueron reevaluados tras un seguimiento medio de 79,2 meses, cuando su edad media era de $15,88 \pm 2,9$ años y la evolución media de la enfermedad de $10,61 \pm 3,0$ años (rango 5-18). Después de este periodo de seguimiento, estos pacientes no mostraron complicaciones secundarias a su enfermedad de base. En este momento del estudio, el 73,1% de los pacientes estaban en el estadio V de Tanner, el 11,5% en el estadio IV, el 3,8% en los estadios II y III respectivamente y el 7% se encontraba en el estadio I de desarrollo puberal.

Los 14 pacientes restantes incluidos en el estudio inicial no pudieron ser localizados debido a cambios en su domicilio y/o área sanitaria asignada.

Los resultados obtenidos en el estudio longitudinal se compararon con una población control de referencia de 234 niños, apareados por edad, sexo y etapa puberal con los casos, en los que se valoró la DMO en el mismo periodo de tiempo que la población diabética.

Masa ósea

En todos los participantes del estudio, tanto los incluidos en la fase 1 como en la 2, se evaluaron la DMO areal, la densidad volumétrica (DMOvol), los parámetros antropométricos (edad, peso y talla), el estadio puberal, la edad menárquica de las niñas, los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y 25-OH-D3. En la población diabética se recogieron los valores medios de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (obtenidos en base a todas las determinaciones de HbA1c desde el diagnóstico inicial), número de años de la enfermedad, existencia de complicaciones y pauta de insulina administrada, expresada en UI/Kg/día.

El peso y la talla se obtuvieron mediante una báscula de plataforma y un estadiómetro Atlántida S-11 (Año Sayol S.A. Barcelona). El índice de masa corporal se calculó como peso/talla² (Kg/m²).

La DMO se midió mediante DXA (Hologic-QDR-1000) en la columna lumbar vertebral (L2-L4). La medición de la DMO, se realizó con el mismo densímetro en ambas fases del estudio. Se utilizó la puntuación Z de la pobla-

ción control como referencia de la densidad mineral ósea. El coeficiente de variación (CV) del DXA fue del 0,5% "in vitro" (fantasma) y el CV "in vivo" del 1,4%.

Para evitar como factor de confusión el tamaño variable de las vértebras en una población en crecimiento, se determinó la DMOvol, siguiendo la fórmula descrita por Kroger y cols.¹⁷

Parámetros analíticos y de remodelado óseo

Las muestras de sangre para las diferentes determinaciones séricas se tomaron en condiciones de ayuno, utilizando las mismas técnicas de medición en ambas fases del estudio. Los parámetros bioquímicos (calcio, fósforo, y niveles de fosfatasa alcalina), se determinaron mediante autoanalizador.

El grado de control metabólico se evaluó determinando los niveles de HbA1c mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), donde el nivel medio se obtuvo en base a todas las determinaciones realizadas desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio (mínimo 3 determinaciones por paciente y año). Se consideró buen control metabólico cuando los valores medios de HbA1c, eran inferiores al 7%; de control moderado cuando oscilaban entre el 7 y el 8,5% y de mal control metabólico cuando las cifras de HbA1c eran superiores al 8,5%.

La parathormona (PTH) se midió por inmunometría de quimioluminiscencia. La determinación se realizó mediante un análisis fotométrico con un autoanalizador DEP (Dipresa) IMMULITE de 2^a generación. Su rango de normalidad se consideró entre 15-80 pg/ml.

La 25-OH-D3 sérica se cuantificó por R.I.A. (Nichols Institute Diagnostics USA), previa separación de los metabolitos de la vitamina D. La totalidad de las muestras fueron recogidas en el mismo período estival para así evitar sesgos.

Todos los padres de los pacientes fueron informados de la finalidad del trabajo y se obtuvo previamente su consentimiento. Asimismo, se obtuvo la aprobación del Comité Ético del Centro.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (DE). El tratamiento estadístico se realizó mediante el paquete estadístico "(SPSS) 22.0". Para comparar las medias entre los grupos estudiados, se aplicó la prueba T-Student para los datos apareados y los datos independientes cuando seguían una distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó con las variables que no mostraban una distribución normal. La densidad mineral ósea, el peso, la altura y el IMC se expresan en valores absolutos. En el estudio longitudinal los valores de referencia de peso, talla e IMC se han expresado como Z-score (valor de DMO, peso, talla e IMC de los pacientes- valores medios del grupo control/DE), para evaluar los cambios que se producen en el tiempo. La relación entre la DMO (expresada en Z-score) y el resto de parámetros estudiados, se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de aquellas variables que seguían una distribución normal; en el caso contrario, el coeficiente de correlación utilizado fue el de Spearman. Los factores de confusión se identificaron mediante un análisis multivariante y, en la segunda parte del estudio, mediante una prueba de medidas repetidas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron niveles de significación estadística.

RESULTADOS

Los datos antropométricos y los parámetros bioquímicos basales de los grupos estudiados se incluyen en la tabla 1.

No hemos observado diferencias significativas en la masa ósea entre los DM1 y los controles, ni globalmente, ni al compararlos por sexo. Tampoco hubo diferencias significativas de peso y talla entre pacientes y controles, aunque el IMC fue menor en los niños diabéticos. El 70% de los niños incluidos en esta primera parte del estudio estaban en el estadio I de Tanner.

El calcio sérico fue significativamente más alto en la población diabética. El fósforo no mostró diferencias entre ambas poblaciones. Los niveles circulantes de 25-OH-D3, PTH y fosfatasa alcalina (FA), aunque estaban dentro del rango de normalidad, eran significativamente más bajos en la población diabética que en el grupo control (tabla 1).

La correlación positiva entre DMO y fosfatasa alcalina presente en el grupo de control ($r=0,198$ $p=0,04$), no se observa en el grupo diabético.

En los niños con DM1, los niveles séricos de HbA1c fueron del $8,5\pm1,4\%$ y la duración media de la enfermedad de $4,04\pm2,8$ años. No encontramos ninguna relación entre la DMO, el grado de control metabólico (HbA1c) y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los datos antropométricos, bioquímicos y de DMO de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal (basal y tras 79,2 meses) se muestran en la tabla 2.

Al final del estudio, en los diabéticos, la masa ósea había aumentado de forma significativa en valores absolutos (de $0,715\pm0,13$ gHA/cm² a $0,940\pm0,12$ HA/cm²; $p=0,000$), como era de esperar en una etapa de pleno crecimiento. Sin embargo, los valores de DMO (expresados en Z-score) fueron significativamente inferiores a los encontrados en la primera fase del estudio ($0,537\pm1,12$ Z-score vs. $-0,116\pm1,03$ Z-score; $p=0,001$), lo que implica que la ganancia de masa ósea fue muy inferior a la esperada para su edad y género (figura 1).

La DMOvol mostró el mismo comportamiento que la DMO areal, correlacionándose claramente con ésta a nivel L2-L4 ($r=0,835$ $p=0,001$).

Al inicio del seguimiento, 6 de los 26 pacientes presentaban valores de DMO negativos (expresados en Z-score), incluso en tres de ellos, los valores eran inferiores a -1DE. Al final del estudio, fueron 14 pacientes los que presentaban una DMO por debajo de los valores esperados para su edad y género, duplicándose el número de ellos con -1DE. Sólo 4 diabéticos mostraron un aumento de masa ósea acorde con el periodo de apo-

Tabla 1. Datos antropométricos y parámetros bioquímicos y de densidad mineral ósea de pacientes con diabetes mellitus-1 y controles

	Diabéticos N=40 X±DE*	Controles N=10 X±DE*	P#
Edad (años)	9,3±1,5	9,4±2,8	NS
Peso (Kg)	33,7±11,0	35,6±10,7	NS
Talla (cm)	133,7±16,3	133,6±10,0	NS
IMC** (Kg/m ²)	18,3±3,0	19,5±3,8	P=0,05
DMO** (gHA/cm ²)	0,761±0,1	0,756±0,9	NS
Z-score (SD)	0,059±0,15	0,0±0,0	NS
Calcio (mg/dl)	9,6±1,6	9,0±0,35	P=0,000
Fósforo (mg/dl)	4,8±1,0	4,6±0,42	NS
Fosfatasa alcalina (U/L)	288,0±97,3	492,5±159,4	P=0,000
PTH** (pg/ml)	24,4±12,7	30,7±13,6	P=0,01
25-OH-D** (ng/ml)	27,5±16,5	40,2±9,9	P=0,000

*X±DE: media ± desviación estándar; #: significación estadística p<0,05; **IMC: Índice de Masa Corporal; DMO: Densidad Mineral Ósea; PTH: parathormona; 25-OH-D: vitamina D.

Tabla 2. Datos antropométricos y bioquímicos de la población diabética, basales y tras casi 7 años de seguimiento

N=26	Basal X±DE*	Tras 79,2 meses X±DE*	P#
Edad (años)	9,23±3,3	15,88±2,9	0,000
Peso (Kg) (Z-score)	0,836±0,89	0,187±0,90	0,002
Talla (cm) (Z-score)	0,629±0,87	-1,092±1,40	0,000
IMC** (%) (Z-score)	0,63±1,3	0,47±1,0	0,000
DMO** (gHA/cm ²)	0,715±0,13	0,940±0,12	0,000
Z-score (SD)	0,537±1,1	-0,116±1,0	0,001
HbA1c (%)	8,8±1,3	9,3±1,9	NS
BMDA (gr/cm ³)	0,138±0,15	0,149±0,14	0,000
Calcio (mg/dl)	9,9±0,3	9,6±0,1	0,01
Fosfatasa alcalina (U/L)	299,5±99,3	269,8±151,9	NS
PTH** (pg/ml)	27,3±12,4	19,8±7,7	NS
25-OH-D** (ng/ml)	27,9±18,1	40,4±17,4	0,02

*X±DE: media ± desviación estándar; #: significación estadística p<0,05; **IMC: Índice de Masa Corporal; DMO: Densidad Mineral Ósea; DMOA: Densidad Mineral Ósea Areal; PTH: parathormona; 25-OH-D: vitamina D.

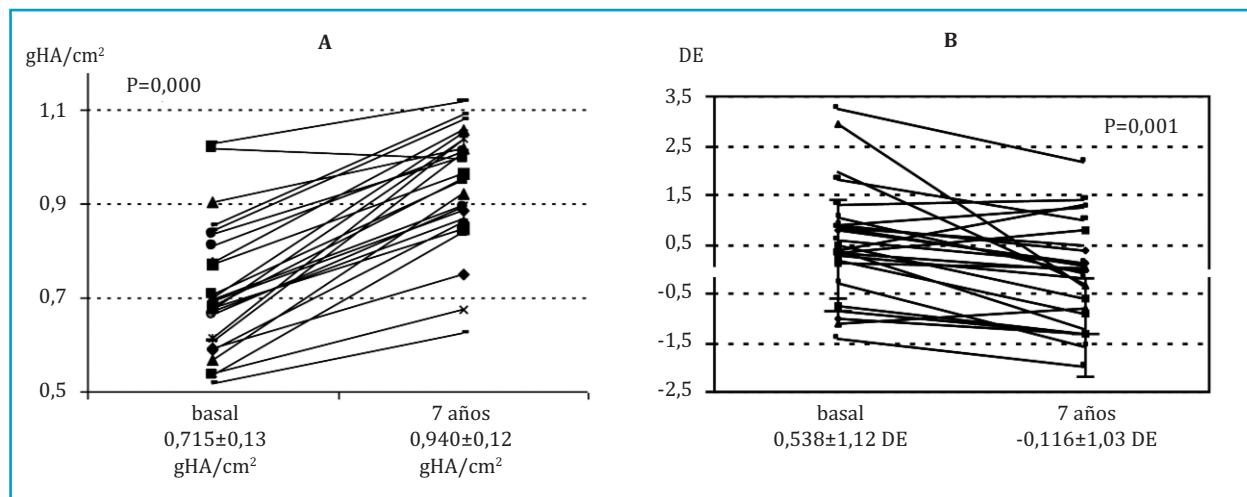
sición de masa ósea esperado para una población adolescente en etapa de crecimiento.

No exploramos la influencia de las etapas puberales sobre la DMO, ya que la mayor parte de los casos (19 de los 26), se encontraban en el último estadio de Tanner, y el resto de los pacientes se distribuían en las restantes etapas, siendo el grupo bastante homogéneo.

El análisis por género mostró resultados comparables, con una menor ganancia de DMO no significativa en las adolescentes.

Los niveles medios de HbA1c tras el seguimiento fueron de $9,31\pm1,98\%$ con un rango de $6,4\text{--}14,4\%$. Ninguno de nuestros pacientes presentaba un buen control metabólico; 12 de ellos tenían un control moderado y 14 estaban mal controlados. No hemos observado ninguna relación entre los cambios en la masa ósea y el grado de control metabólico o la duración de la enfermedad.

Figura 1. Cambios de densidad mineral ósea tras 79,2 meses de seguimiento expresados en valores absolutos (A) y en Z-score (B)



El mismo comportamiento que mostró la masa ósea se observó al evaluar el peso, la talla y el IMC; aunque estos parámetros aumentaron significativamente en valores absolutos, los pacientes diabéticos presentaban valores de IMC expresados en Z-score, significativamente inferiores a los encontrados al inicio del estudio (tabla 2).

En la fase 2 de la investigación, los niveles de calcio disminuyeron y los de vitamina D fueron significativamente superiores a los basales en la población diabética (tabla 2).

Los cambios producidos en la DMO al finalizar el estudio, no se vieron influenciados por el estadio puberal. Observamos que, aunque el grupo de mayor edad (>15 años) alcanzó valores Z más negativos por partir de valores más bajos en el estudio inicial, la menor ganancia de DMO es similar en ambos grupos (figura 2).

En el análisis multivariante para conocer la posible influencia en la masa ósea de diferentes variables (peso, talla, IMC, calcio sérico y 25-OH-D3), comprobamos que, sólo el IMC se asoció de forma independiente con el valor de la puntuación Z (IC 95%: 0,150-0,890; p=0,009) coeficiente beta: 0,535.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la población infantil con DM1 y con una duración corta de la enfermedad, mostraba una masa ósea similar a la de la población sana. Datos que corroboran los hallazgos obtenidos en un estudio anterior de nuestro

grupo, con población diabética tipo 1¹⁸. Tras un periodo de seguimiento de casi 7 años, la DMO y la DMOvol se incrementaron en valores absolutos, pero la ganancia de masa ósea no alcanzó los niveles deseables para una población no diabética con características similares (figura 3).

Aunque existen numerosas publicaciones transversales para evaluar la masa ósea en la población infantil con DM1, son muy limitados los estudios longitudinales realizados en esta población, y con un periodo de seguimiento demasiado corto. Solo hemos encontrado una publicación, que cubre un período más amplio⁶.

Aquellas publicaciones encontradas que no muestran cambios o estos son mínimos en la DMO de niños con DM1, están realizadas a muy corto plazo de tiempo (12 meses)^{12,14} y algunos parten de una masa ósea inicial inferior¹². Hui y cols.¹⁵, con un seguimiento algo mayor (3 años), tampoco encuentran cambios en la masa ósea en una amplia población con diabetes tipo 1, pero basan sus resultados en la medición sólo de hueso cortical en diferentes localizaciones del radio, y la edad media de los pacientes es muy superior a la de nuestra población diabética.

Sólo hemos encontrado un trabajo⁶ con características similares al nuestro en temporalidad y población de estudio. Estos autores observan una menor ganancia de masa ósea en la población diabética que en los controles. A diferencia de nuestro estudio, incluyen pacientes con complicaciones microvasculares (5%) y el tiempo de duración de la DM1 no era homogéneo, existiendo bastante variabilidad entre los sujetos, tanto basalmente como en el seguimiento. A pesar de ello, sus resultados son muy similares a los nuestros.

La discordancia en los resultados de masa ósea en la población infantil con DM1, podría justificarse por múltiples factores: diferentes métodos de medición de la masa ósea, tipo de hueso medido (trabecular o cortical), edad y número de pacientes incluidos, o diferentes etapas puberales de los niños estudiados^{3,7,15,19}. Para salvar la influencia de los cambios en la DMO inducidos por las hormonas sexuales, seleccionamos un grupo inicial bastante homogéneo, con el 70% de los casos en el estadio I de Tanner. Al igual que la mayoría de los autores, no hemos encontrado ninguna relación entre la densidad mineral ósea y el grado de control metabólico o el tiempo de evolución de la enfermedad^{4,13,14,15}. En nuestro caso, ninguno de nuestros diabéticos, tenía un buen control metabólico, lo que nos impidió hacer comparación en este sentido.

Figura 2. Evolución de la masa ósea en diabéticos tipo 1, agrupados por edad (Z-score)

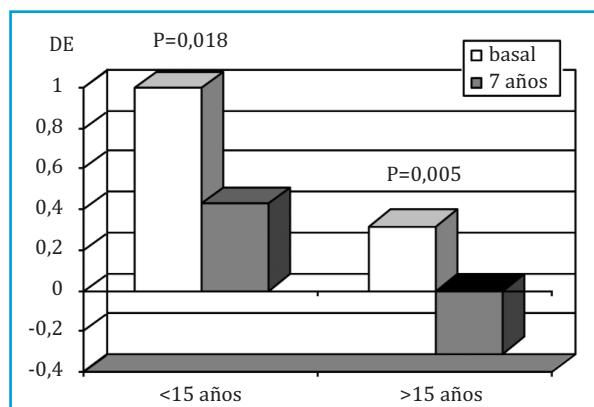
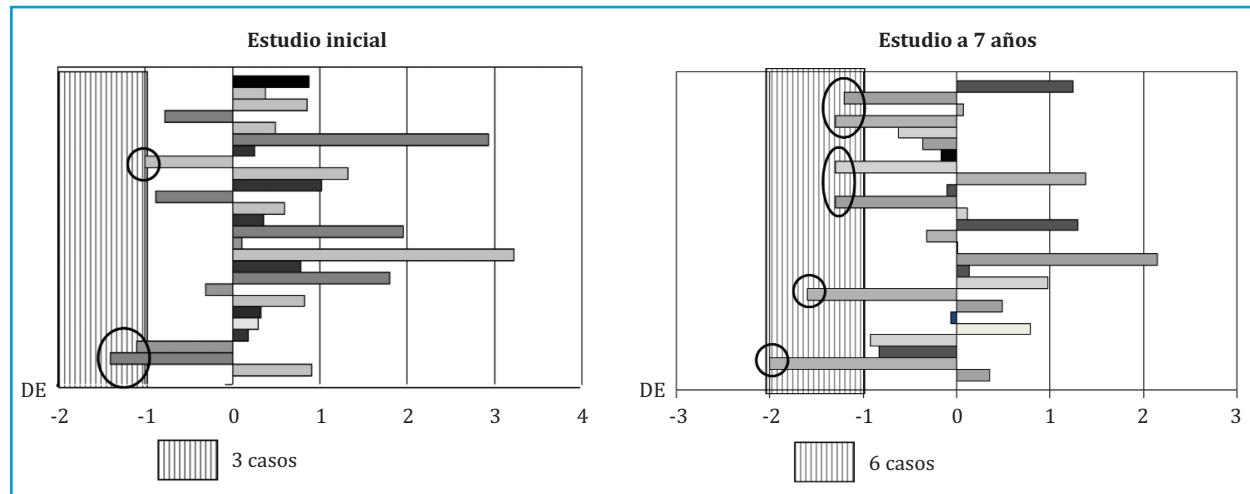


Figura 3. Número de pacientes con valores inferiores a -1 DE (expresados en Z-score) en el estudio inicial y tras 7 años de seguimiento (la posición de las barras corresponden al mismo paciente)



Nuestra población infantil diabética tipo 1, gana menos peso, menos altura y su IMC es inferior al esperado para una población sana de similar edad y género. El IMC se correlacionó con la DMO. Estudios que encuentran una menor talla y un menor peso en niños diabéticos tipo 1 prepúberes con un mal control metabólico, lo relacionan con una menor secreción de IGF-1 secundaria al déficit de insulina²⁰⁻²². En nuestro caso, casi todos los pacientes tenían un mal control metabólico y el inicio de la enfermedad se había manifestado antes de la pubertad excepto en un caso, lo que podría justificar estas alteraciones metabólicas, y la menor ganancia de masa ósea.

Son escasos los trabajos que relacionan los parámetros bioquímicos con los cambios experimentados en la DMO de niños con DM1. La mayoría de los estudios son transversales y muestran resultados dispares. De los pocos estudios de seguimiento que miden la masa ósea en niños diabéticos, son pocos los que incluyen parámetros bioquímicos^{12,14}. Aunque nuestros pacientes tenían niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D en rango de normalidad, estos fueron más bajos que en la población control. En los estudios transversales de población adolescente o adulta, los resultados han sido similares^{4,23-25}. Se sugiere que, posiblemente, este control metabólico alterado esté condicionado por los bajos niveles de insulina, dando lugar a anomalías en el metabolismo del calcio y por tanto, a una baja formación ósea^{23,24,26-28}. Las hipótesis sobre los niveles de PTH disminuidos, se sustentan en la insulinohipopenia presente en los diabéticos tipo 1 o en una disminución de la actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa-renal, y podrían estar relacionados con la menor ganancia de peso que presentan los diabéticos tipo 1^{28,29}. Nosotros, al igual que otros autores, no encontramos relación entre estos parámetros bioquímicos y la masa ósea^{4,24,25,30,31}.

En nuestros resultados, llama la atención los valores de fosfatasa alcalina sérica que, aunque dentro del rango de normalidad, fueron significativamente inferiores a los de los controles en la fase 1 del estudio. Después de casi 7 años, estos valores no se incrementaron como ocurre en la población adolescente no diabética y se relacionaron negativamente y de forma significativa con la masa ósea en la

fase 2 del trabajo. Esto podría explicarse debido al menor crecimiento y adquisición de masa ósea que hemos detectado en los pacientes con DM1. Este aspecto no ha sido evaluado en estudios longitudinales de niños con DM1. Los estudios transversales no encuentran estas diferencias^{4,32}.

Nuestro estudio, aunque es de gran interés por la homogeneidad de las muestras y el largo seguimiento, tiene sus limitaciones. En primer lugar, el número de casos estudiados puede ser insuficiente para obtener conclusiones definitivas. Además no se han determinado los niveles séricos del Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), hormonas sexuales e insulina, lo que sin duda, nos ayudaría a mejorar nuestro conocimiento de la fisiopatología del trastorno.

Aunque hubiera sido deseable evaluar longitudinalmente la DMO de los controles, hemos comparado los datos de la población diabética estudiada casi siete años después, con un segundo grupo control sano, con una adecuada aposición ósea y similares características antropométricas, obtenido a partir de un análisis transversal. Consideramos que ello no resta validez al estudio, ya que nuestros resultados muestran claramente, como en otras publicaciones realizadas con la misma metodología, la menor ganancia de masa ósea en los niños diabéticos tipo 1 incluso sin la presencia de complicaciones microvasculares.

En conclusión, el presente estudio muestra que los niños y adolescentes con diagnóstico reciente de DM1 tienen una DMO normal. Sin embargo, con el paso del tiempo y, sobre todo, en el periodo de la adolescencia, muestran una menor ganancia de masa ósea.

Los cambios observados en los parámetros del re-cambio óseo tras un largo período de seguimiento, podrían interpretarse como consecuencia de la deficiencia de insulina que provoca un mal control metabólico. El menor peso y la menor talla obtenidos al final del estudio podrían justificar, junto a estas alteraciones metabólicas óseas, la menor ganancia de masa ósea que adquieren los pacientes diabéticos. Todos estos hallazgos llevarán a la consecución de un menor pico de masa ósea y, seguramente, a un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas por fragilidad en la edad adulta.

Bibliografía

1. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1976;294(5):241-5.
2. Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, Tinsley LJ, Napoli N, Khamaisi M, Bouxsein ML, Fouda SMR, Keenan HA. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetol.* 2017 May;54(5):479-488.
3. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care.* 2003; 26(8):2365-9.
4. De Schepper J, Smitz J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res Paediatr.* 1998;50(4):193-6.
5. Pascual J, Argente J, Lopez MB, Muñoz M, Martinez G, Vazquez MA, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(1):31-5.
6. Salvatoni A, Mancassola G, Biasoli R, Cardani R, Salvatore S, Broggini M, Nespoli L. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone.* 2004 May;34(5):900-4.
7. Viña Simón E, Bueno Lozano G, Armadá Maresca MI, Ruibal Francisco JL, Fernández Pérez C, Lozano Tonkin C, et al. Bone mineral density in juvenile onset diabetes mellitus. *An Esp Pediatr.* 2000;52(6):507-15.
8. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(5):525-8.
9. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Response to comment on Weber et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: A population-based cohort study using the health improvement network (THIN). *Diabetes Care.* 2015;38:1913-1920. *Diabetes Care.* 2015;38(12):e205-6.
10. Devaraja J, Jacques R, Paggiosi M, Clark C, Dimitri P. Impact of type 1 diabetes mellitus on skeletal integrity and strength in adolescents as assessed by HRpQCT. *JBMR Plus.* 2020;4 (11):e10422
11. Léger J, Marinovic D, Alberti C, Dorgereit S, Chevenne D, Marchal CL, et al. Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003;4(4):162-7.
12. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34:13-21.
13. Vargas DM, Rigotti T, Gütz CNRM, Lobe MCS, Fernandes J de A. Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(3):253-8.
14. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23 (5):295-303.
15. Weber DR, Gordon RJ, Kelley JC, Leonard MB, Willi SM, Hatch-Stein J, Kelly A, Kosacci O, Kucheruk O, Kaafarani M, Zemel BS. Poor Glycemic Control Is Associated With Impaired Bone Accrual in the Year Following a Diagnosis of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4511-4520.
16. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Ogelsby GW, Brouhard BH, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):541-5.
17. Ersoy B, Gökşen D, Darcan S, Mavi E, Oztürk C. Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. *Indian J Pediatr.* 1999;66(3):375-9.
18. Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummo E, et al. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(6):331-6.
19. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(2):167-72.
20. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 1993;10(4):341-4.
21. Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2005;31(4):572-83.
22. Quinn M, Ficociello LH, Rosner B. Change in glycemic control predicts change in weight in adolescent boys with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8): 3585-3594.