

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1 Y SU RELACION CON EL CONTROL DE LA GLUCEMIA

ADELA V. ABREGU, TERESITA DEL R. CARRIZO, MARIA M. PRADO, MARIA S. VELARDE, ELBA I. DIAZ, ROSSANA C. PEREZ AGUILAR, MARIA C. FONIO, MARIA C. BAZAN¹

Cátedra de Práctica Hospitalaria, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán; ¹Servicio de Endocrinología, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán

Resumen Los pacientes con diabetes tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). El objetivo de este trabajo fue evaluar factores de riesgo de ECV en niños con diabetes tipo 1 y su asociación con el grado de control glucémico. Se estudiaron 52 pacientes, entre 5 y 15 años, tratados con insulina corriente y NPH, comparados con 37 controles. Se investigó el grado de control glucémico, perfil lipídico, fibrinógeno plasmático, microalbuminuria y presión arterial. Los pacientes se agruparon en diabéticos con buen control glucémico [DBCG: hemoglobina glicosilada (HA_{1c}) < 8%] y con pobre control glucémico (DPCG, HA_{1c} ≥ 8%). La población con diabetes presentó valores incrementados de colesterol total (4.1 ± 0.9 vs. 3.1 ± 0.7 mmol/l, $p = 0.0008$), LDL-colesterol (2.4 ± 0.9 vs. 1.7 ± 0.7 mmol/l, $p = 0.0001$), HDL-colesterol (1.2 ± 0.3 vs. 1.0 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.0002$), respecto a los sujetos controles. El 83% mostró un pobre control glucémico. No hubo diferencias significativas en el perfil lipídico entre DBCG y DPCG, excepto para HDL-colesterol que fue mayor en los DPCG ($p = 0.007$). Los niveles de fibrinógeno fueron mayores en DPCG que en DBCG (265 ± 46 vs. 229 ± 22 mg/dl, $p = 0.02$). Se detectaron tres pacientes con microalbuminuria y ninguno con hipertensión arterial. En la población estudiada los factores de riesgo cardiovascular más pronunciados fueron la dislipemia y la hiperglucemia, evidenciando la necesidad de la detección temprana de estos factores y un control metabólico riguroso.

Palabras clave: diabetes tipo 1, riesgo cardiovascular, dislipemia, fibrinógeno

Abstract *Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes and their relationship with the glycemic control.* Diabetics have an increased risk of cardiovascular disease (CVD). The objective of this work was to evaluate the cardiovascular risk factors in infant-juvenile type 1 diabetics and their association with the degree of glycemic control. A total of 52 patients, aged 5-15 years, were studied and compared with 37 control subjects. The degree of glycemic control, lipid profile, plasma fibrinogen, microalbuminuria and blood pressure were investigated. The patients were grouped in diabetics with good glycemic control [DGGC, glycosilated hemoglobin (HbA_{1c}) < 8%] and poor glycemic control [DPGC, HA_{1c} ≥ 8%]. Diabetic patients presented incremented values of total cholesterol (4.1 ± 0.9 vs. 3.1 ± 0.7 mmol/l, $p = 0.0008$), LDL-cholesterol (2.4 ± 0.9 vs. 1.7 ± 0.7 mmol/l, $p = 0.0001$), HDL-cholesterol (1.2 ± 0.3 vs. 1.0 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.0002$), with respect to control group. Eighty three per cent of diabetics showed a poor glycemic control. There were not significant differences in lipid profile between DGGC and DPGC, excepting HDL-cholesterol which was higher in DPGC group ($p = 0.007$). Plasma fibrinogen levels were similar in diabetics and controls, but they were higher in DPGC than in DGGC (265 ± 46 vs. 229 ± 22 mg/dl, $p = 0.02$). Three patients with microalbuminuria and none with hypertension were detected. In these patients the most pronounced risk factors for CVD were dyslipidemia and hyperglycemia, which justify the need for the early detection of these factors as well as strict metabolic control.

Key words: type 1 diabetes, cardiovascular risk, dyslipidemia, fibrinogen

La diabetes tipo 1 es una enfermedad frecuente en la población infanto-juvenil y su incidencia se ha incrementado en el mundo en las últimas décadas¹.

La diabetes constituye *per se* un factor de riesgo cardiovascular, estimándose que en relación a la pobla-

ción general, el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, es de 2 a 4 veces mayor en los pacientes con diabetes. Sin embargo en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 las evidencias clínicas de aterosclerosis son escasas^{2, 3}.

Está bien establecido que las complicaciones vasculares aparecen a mediana o avanzada edad, no obstante, estudios realizados en autopsias han demostrado que el proceso de aterosclerosis comienza en la niñez y se acelera en presencia de factores de riesgo

Recibido: 15-XI-2004

Aceptado: 18-V-2005

Dirección postal: Dra. Adela V. Abregu, Cátedra de Práctica Hospitalaria, Jujuy 316, 4000 San Miguel de Tucumán, Argentina.
Fax: (54-0381) 4310994 e-mail: vabregu@arnet.com.ar

independientes y modificables, tales como hiperglucemia, dislipemia, microalbuminuria, hipertensión arterial y valores elevados de fibrinógeno^{4,8}.

La hiperglucemia induce la disfunción endotelial a través del estrés oxidativo, alterando las propiedades antiaterogénicas y anti-trombóticas del endotelio^{9, 10}. La dislipemia y la hipertensión arterial también están asociadas con la morbimortalidad en la diabetes. Diferentes trabajos evidenciaron que la reducción de la presión sanguínea y de los niveles de colesterol, disminuyen el riesgo de complicaciones cardiovasculares en adultos con diabetes¹¹⁻¹³. Sin embargo, sólo recientemente se ha prestado atención al control de la presión arterial en la población infantil^{4, 14, 15}. Asimismo, la microalbuminuria define entre los pacientes con diabetes a un grupo de alto riesgo de mortalidad cardiovascular prematura¹⁶.

Los niveles aumentados de fibrinógeno plasmático también están relacionados con la génesis de la enfermedad arterial, aunque los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta asociación no están totalmente esclarecidos⁸.

Por otro lado, los pacientes púberes con diabetes tipo 1 presentan un riesgo mayor de hiperglucemia debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina y una reducida vasodilatación dependiente del endotelio, por acción de la hormona de crecimiento, aumentando así el riesgo cardiovascular^{3, 17}.

Debido a que los estudios de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en niños con diabetes tipo 1 son escasos, el objetivo de este trabajo fue evaluar dichos factores en una población infanto-juvenil con diabetes tipo 1 y su asociación con el grado de control glucémico.

Materiales y métodos

Se estudiaron 52 pacientes con diabetes tipo 1 (25 varones y 27 mujeres) de edades comprendidas entre 5 y 15 años, los que fueron atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán. A todos los pacientes se les confeccionó una detallada historia clínica consignando: edad cronológica, edad ósea, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estadio de Tanner, tiempo de evolución de la diabetes, presión arterial, antecedentes familiares de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Todos los pacientes fueron tratados con insulina corriente y NPH y una dieta acorde a las necesidades de cada uno.

La población con diabetes se comparó con 37 controles sanos, de edades y sexos semejantes, sin antecedentes familiares de diabetes que fueron seleccionados de una población escolar. En ambos grupos se tomaron muestras de sangre previo ayuno de 12 horas, que se procesaron en el Laboratorio de la Cátedra de Práctica Hospitalaria de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional de Tucumán. Las extracciones se efectuaron previo consentimiento escrito de los padres o responsables.

El grado de control glucémico se evaluó mediante las determinaciones de glucemia en ayunas, (método enzimático, *Wiener Lab*, Argentina), fructosamina (método cinético de

NBT, *BioSystems*) y hemoglobina glicosilada (HA_{1c} , sistema DCA 2000, *Bayer*, EE.UU.).

El perfil lipídico incluyó las mediciones en suero de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos empleando métodos enzimáticos (*Wiener Lab*, Argentina) y el cálculo del cociente CT/HDL-colesterol. Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro *Metrolab* 1600 plus.

Los niveles de fibrinógeno plasmático se determinaron empleando el método de Clauss (*Diagnostica Stago*, Francia).

Para la investigación de microalbuminuria se utilizó un método inmunturbidimétrico (DCA 2000, *Bayer*, EE.UU.) en muestras de orina de 12 horas de recolección nocturna, considerándose microalbuminuria a la excreción urinaria de albúmina comprendida entre 30 y 299 mg/24 horas, en al menos dos de tres muestras consecutivas.

Los resultados se expresaron como la media \pm una desviación estándar ($\bar{X} \pm DS$). El test-t de Student se aplicó para analizar las diferencias entre grupos no apareados, considerando significativos valores de $p < 0.05$. El coeficiente de Pearson se empleó para investigar el grado de correlación entre dos variables.

El protocolo del presente trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital del Niño Jesús.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características clínicas y la distribución de los pacientes con diabetes según el estadio de Tanner. El 21% de los niños presentó un estadio II de Tanner, observándose en los mismos diferencias significativas en los niveles de fructosamina (4.5 ± 0.8 vs. 3.5 ± 0.7 mmol/l, $p = 0.004$) y en la dosis de insulina NPH necesaria (0.80 ± 0.2 vs. 0.57 ± 0.22 U/kg/día, $p = 0.004$).

Veinticuatro niños tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 2, 4 pacientes mostraron asociación con enfermedad celíaca y en 2 se detectó retinopatía.

No se observaron diferencias significativas entre la edad cronológica y la edad ósea en los niños con diabetes ($p = 0.20$).

La Tabla 2 muestra comparativamente las características clínicas y bioquímicas entre pacientes y controles sanos. Se encontraron diferencias significativas en el IMC ($p = 0.04$) y los valores de colesterol total ($p = 0.0008$), HDL-colesterol ($p = 0.0002$) y LDL-colesterol ($p = 0.0001$).

De acuerdo con las pautas fijadas para niños con diabetes^{4, 15} se consideraron como niveles óptimos para colesterol total < 4.4 mmol/l, HDL-colesterol > 0.9 mmol/l, LDL-colesterol < 2.6 mmol/l y triglicéridos < 1.7 mmol/l. En la población enferma la incidencia de valores no deseables fue: 40.4% para colesterol total; 14.2% para HDL-colesterol, 42.8% para LDL-colesterol y del 9.5% para triglicéridos.

Los niveles de fibrinógeno plasmático no mostraron diferencias significativas entre enfermos y controles ($p = 0.15$).

Los pacientes fueron agrupados según las concentraciones de HA_{1c} en: diabéticos con buen control glucémico (DBCG, $HA_{1c} < 8\%$) y diabéticos con pobre control glucémico (DPCG, $HA_{1c} \geq 8\%$).

Tabla 1.— Características clínicas de la población con diabetes tipo 1 estudiada

	n	52
Varones/mujeres		25 / 27
Edad cronológica (años)		11.3 ± 2.3
Edad ósea (años)		10.6 ± 2.2
Duración de la diabetes (años)		3.4 ± 2.9
IMC (kg/m ²)		16.9 ± 2.1
Velocidad de crecimiento (cm/año)		4.4 ± 2.3
Presión sistólica (mm Hg)		110 ± 11
Presión diastólica (mm Hg)		67 ± 8
NPH humana (U/kg/día)		0.63 ± 0.23
Estadios de Tanner	I	19 pacientes
	II	12 pacientes
	III	12 pacientes
	IV	7 pacientes
	V	2 pacientes

IMC: Índice de masa corporal

La Tabla 3 muestra los parámetros bioquímicos de los pacientes de acuerdo al grado de control glucémico. El 83% de la población presentó un pobre control glucémico, puesto en evidencia por las diferencias significativas en los niveles de glucemia, fructosamina y HA_{1c} entre ambos grupos. Los pacientes del grupo DPCG fueron los que presentaron mayor tiempo de evolución de enfermedad (3.9 ± 2.9 vs. 1.1 ± 1.0 años, $p = 0.0003$).

Al analizar el perfil lipídico no se observaron diferencias significativas entre los grupos DBCG y DPCG, excepto para HDL-colesterol que fue mayor en los DPCG (0.9 ± 0.29 vs. 1.3 ± 0.3 mmol/l, $p = 0.007$).

Los niveles de fibrinógeno plasmático fueron más elevados en los DPCG que en los DBCG ($p = 0.02$).

En el grupo DPCG y con un tiempo de evolución de la enfermedad entre 4 y 10 años, se detectaron 3 pacientes con microalbuminuria. Al mismo grupo pertenecían los dos niños con retinopatía.

Tabla 2.— Parámetros clínicos y bioquímicos de niños con diabetes y controles

	Niños diabéticos	Controles	p
	n	52	37
Varones/mujeres (%)	25/27	19/18	***
Edad cronológica (años)	11.3 ± 2.3	10.4 ± 1.7	0.071
Duración de la diabetes (años)	3.4 ± 2.9	***	***
IMC (kg/m ²)	16.9 ± 1.7	18.2 ± 2.7	0.04
Glucemia en ayunas (mmol/l)	8.4 ± 4.2	3.3 ± 0.4	0.0006
HA _{1c} (%)	11.8 ± 2.9	5.4 ± 0.2	0.00005
Fructosamina (mmol/l)	3.7 ± 0.8	1.9 ± 0.2	0.00005
Fibrinógeno plasmático (mg/dl)	260 ± 46	252 ± 21	0.151
Colesterol total (mmol/l)	4.1 ± 0.9	3.1 ± 0.7	0.0008
HDL-Colesterol (mmol/l)	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.00002
LDL-Colesterol (mmol/l)	2.4 ± 0.9	1.7 ± 0.7	0.0001

HA_{1c}: Hemoglobina glucosilada

Tabla 3.— Parámetros bioquímicos de niños con diabetes de acuerdo al grado de control glucémico

	DBCG	DPCG	p
n	9	43	****
%	17	83	****
Glucemia (mmol/l)	5.5 ± 2.2	8.8 ± 4.3	0.007
Fructosamina (mmol/l)	2.7 ± 0.7	3.8 ± 0.8	0.013
HbA _{1c} (%)	7.2 ± 0.8	11.9 ± 1.9	0.0008
Colesterol total (mmol/l)	3.7 ± 0.8	4.1 ± 0.9	0.246
HDL-colesterol (mmol/l)	0.9 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.007
LDL-colesterol (mmol/l)	2.2 ± 0.9	2.3 ± 0.8	0.768
Triglicéridos (mmol/l)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.7	0.518
Fibrinógeno (mg/dl)	229 ± 22	265 ± 46	0.020

DBCG: diabéticos con buen control glucémico

DPCG: diabéticos con pobre control glucémico

Discusión

Diversos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar ECV aumenta con el grado de hiperglucemia, ya que ésta provoca alteraciones vasculares que aceleran el proceso de aterosclerosis. Esta relación no se limita a los rangos diabéticos de hiperglucemia sino que aun ligeros aumentos de glucemia en ayunas o postprandial han sido asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁸⁻²⁰.

La pubertad es un período de intensos cambios hormonales y metabólicos, que tienen un papel preponderante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. En este trabajo se encontró que 21 pacientes presentaron estadio de Tanner II, en los cuales el requerimiento de insulina NPH y los niveles de fructosamina fueron mayores que en el resto de la población estudiada. Estos resultados podrían deberse a un aumento de la hormona del crecimiento, la cual promueve una mayor necesidad de insulina.

En la población con diabetes analizada, se encontró que el 83% presentaba un pobre control glucémico, lo que indica el riesgo incrementado de estos pacientes a desarrollar complicaciones vasculares a mediano o largo plazo. Las dificultades para mantener a este grupo de pacientes con un buen control glucémico estarían relacionadas con cambios hormonales, desórdenes alimentarios y/o terapéuticos propios de la edad^{21, 22}.

El perfil lipídico mostró valores incrementados de colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol respecto a los controles. Estos resultados concuerdan con los de Gunczler y col²² en los valores de LDL-colesterol y triglicéridos, mientras que los de HDL-colesterol coinciden con otros autores^{6, 23, 24}. Considerando los criterios establecidos para el manejo de los lípidos en niños con diabetes^{4, 12}, observamos una elevada incidencia de valores no deseables especialmente para colesterol total y LDL-colesterol.

No se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico entre los grupos DBCG y DPCG, excepto en los niveles de HDL-colesterol, que fueron más elevados en aquellos con pobre control glucémico. A pesar de esta paradoja, el riesgo de ECV es elevado en estos pacientes, y de acuerdo con Valabhji y col. la causa sería diferencias cualitativas en las moléculas de HDL y cambios en su capacidad antioxidante²⁵.

Son numerosos los estudios que consideran que niveles elevados de fibrinógeno plasmático constituyen un factor de riesgo independiente de ECV^{26, 27}. En un trabajo previo de nuestro grupo, se encontraron valores elevados de fibrinógeno en diabéticos tipo 2²⁸, en coincidencia con otros autores. Similares resultados fueron hallados por Ceriello y col. en adultos con diabetes tipo 1²⁹. Los datos sobre fibrinógeno en niños diabéticos son escasos y discordantes. Así, mientras Cam y col³⁰ señala-

ron niveles elevados, en el presente trabajo no se observaron diferencias significativas entre niños con diabetes y controles. Los valores de fibrinógeno más elevados encontrados en el grupo DPCG indicarían un mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes. Sin embargo, consideramos que son necesarias más investigaciones en este grupo etéreo acerca de ese factor de riesgo.

En el grupo DPCG se detectaron tres sujetos con microalbuminuria, los cuales presentaban un tiempo de evolución de la diabetes superior a 4 años. Estos datos al igual que los de Meigs y col⁷, sugieren que la hiperglucemia de larga duración incrementa el riesgo de microalbuminuria.

En la población estudiada sólo dos pacientes del grupo DPCG presentaron retinopatía. La aparición de esta complicación en la diabetes estaría directamente relacionada con la duración de la enfermedad y el grado de control glucémico.

La hipertensión arterial junto a la dislipemia son factores de riesgo sinérgicos para el desarrollo de ECV. En la población estudiada no se encontraron niños hipertensos; sin embargo, es recomendable que todo niño diabético sea controlado para detectar hipertensión en cada visita al médico y así, establecer un tratamiento precoz^{14, 15}.

Entre los pacientes diabéticos hubo 24 niños con historia familiar de diabetes tipo 2. Al respecto, Erbey y col. sostiene que este antecedente es un factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria en diabéticos tipo 1 y proponen que la insulinoresistencia puede contribuir a su desarrollo, coexistiendo en estos pacientes una "doble diabetes"³¹.

En conclusión, en la población estudiada, los factores de riesgo de ECV más destacados fueron la dislipemia y el nivel de hiperglucemia.

Teniendo en cuenta que en la actualidad la diabetes es considerada una enfermedad cardiovascular, se enfatiza la importancia de la detección y control precoz de dichos factores de riesgo en la población infanto-juvenil con diabetes.

Agradecimientos: A Laboratorios *Wiener Lab* y a la Fundación Infantil de Endocrinología (FIDE), por la donación de reactivos empleados en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th Century. *Diabetes* 2002; 51: 3353-61.
2. Lipman TH, Hayman LL, Fabian CV, et al. Risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes. *Nurs Res* 2000; 49: 160-6.
3. Chiarelli F, Mohn A. Angiopathy in children with diabetes. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 187-201.
4. The American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2194-7.
5. Ghosh J, Weiss MB, Kay RH, Frishman WH. Diabetes

- mellitus and coronary artery disease therapeutic considerations. *Heart Dis* 2003; 5: 119-28.
6. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 493-8.
 7. Meigs JB, D'Agostino RB, Nathan DM, et al. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria. The Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002; 25: 977-83.
 8. Koenig W. Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-9.
 9. Elhadd TA, Khan F, Kirk G, et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stressing young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1990-6.
 10. Romano M, Pomilio M, Vigneri S, et al. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1674-8.
 11. Dullaart RP. Plasma lipoproteins abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Neth J Med* 1995; 46: 44-54.
 12. Brown VW. Lipoprotein disorders in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1994; 78: 143-61.
 13. Lyons TJ. Oxidized LDL: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes?. *Diabetic Med* 1991; 8: 411-9.
 14. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker D. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes. 10-years incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053-9.
 15. Miller J, Silvertin J. Cardiovascular risk factors in childhood diabetes. *The Endocrinologist* 2003; 13: 394-405.
 16. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Tottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219-27.
 17. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58 (suppl 1): 66-71.
 18. Gerstein HC. Dysglycaemia: a cardiovascular factor risk. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Suppl): 9-14.
 19. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular Diabetology* 2002; 1: 1-10.
 20. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004; 116: 11S-22S.
 21. Jack L. Biopsychosocial factors affecting metabolic control among female adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2003; 16:154-9.
 22. 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 adoslescents with Type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 181-6.
 23. Merrin PK, Renton S, Fisher C, et al. Serum lipids and apolipoproteins and their relationship with macrovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Med* 1994; 11: 402-6.
 24. Johansson J, Reichard P, Jensen-Urstad K, Rosfors S, Jensen-Urstad M. Influence of glucose control, lipoproteins and haemostasis function on brachial endothelial reactivity and carotid intima-media area, stiffness and diameter in Type 1 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 472-9.
 25. Valabhji J, McColl AJ, Schachter M, Dhanjil S, Richmond W, Elkeles RS. High-density lipoprotein composition and paraoxonase activity in type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 659-70.
 26. Reinhart WH. Fibrinogen: marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8: 211-6.
 27. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a Cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993; 118: 956-63.
 28. Abregu A, Díaz E, Velarde MS, et al. Fibrinógeno plasmático en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente en Tucumán. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2000, 34: 239-46.
 29. Ceriello A, Taboga C, Giacomello R, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 430-2.
 30. Cam H, Pusuroglu K, Aydin A, Ercan M. Effects of hemorheological factors on the development of hypertension in diabetic children. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 164-7.
 31. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care* 1998; 21: 610-4.

LA PORTADA

Une salle de l'Hôtel Dieu au 15^{ème} siècle

Enluminure extraite du Livre de Vie Active de l' Hôtel Dieu de Paris, de Jehan Henry, 15^{ème} siècle.

Una sala del Hôtel Dieu en el siglo XV

Estampa iluminada del Libro de la Vida Activa del Hôtel Dieu de Paris, por Jehan Henry, siglo XV (Inscripción al pie, sobre el muro).

Fotografía de la reproducción existente en el muro de la galería, primer piso, Hôtel Dieu, place du Parvis - Notre Dame, Paris, noviembre 2004.