



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

**RIESGO VASCULAR, OBESIDAD ABDOMINAL Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN
ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN**

Memoria presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid por

Diego Real de Asúa Cruzat para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

AGRADECIMIENTOS

A Cristina, por todos los sacrificios que ha hecho para que este proyecto viese la luz, animando en ratos malos, y empujando en ratos buenos. Y a mi familia, especialmente a mis padres, por animarme a estudiar “lo que me apetecía”, y que me dieron todas las facilidades del mundo para que llegase a buen puerto.

A mi directora de tesis, Carmen. No sólo ha sido mi principal referente para llegar a la Medicina Interna, sino que también ha conseguido que mi camino dentro de ella haya sido el más satisfactorio de todos. Porque además de jefa, ha sido ejemplo, estímulo y excelente consejera. Por enseñarme en qué consiste la investigación clínica, a pequeña y a gran escala. Por enseñarme a exigirme más. Y por intentar entender todas mis decisiones.

A todo el personal del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa. A sus adjuntos, con quienes he tenido el placer de trabajar, y de quienes he podido ir aprendiendo las miles de caras que tiene la medicina diaria, por la paciencia que han tenido conmigo y porque nunca, nunca vi una mala cara. A todos los residentes con los que he trabajado, porque me han estimulado a diario, bien para parecerme a ellos, en el caso de los mayores, o para obligarme a estudiar más, en el caso de los pequeños. Y a todas las enfermeras y auxiliares, soporte y base del servicio, y sin las que nada funcionaría. Porque todos ellos hacen que la Medicina Interna en La Princesa se escriba con letras capitulares. Es muy difícil comprender lo orgulloso que me siento de haber pertenecido a este equipo.

Tengo que dar las gracias especialmente a Fernando Moldenhauer, por abrirme las puertas al mundo de la atención a las personas con discapacidad. Por hacerlo además, de manera totalmente altruista y desinteresada, y porque sus manos están detrás de todos los proyectos. A Ramón Costa y a Pedro Parra, porque sin ellos ninguno de los trabajos hubiese visto la luz. Y porque han sido un increíble equipo de fatigas, risas, y de experiencias compartidas.

A Juan García Puig, por darme la primera oportunidad en este mundo de la contestación de preguntas clínicas mediante proyectos bien estructurados. Por guiarme en ese primer trabajo, por enseñarme cómo deben engranarse todos los pasos, y por darme después otras oportunidades para seguir demostrando por qué la faceta investigadora de la medicina merece la pena.

Al servicio de Hematología de Puerta de Hierro, porque me acogieron de manera ejemplar, y porque mi estancia con ellos ha sido increíblemente gratificante. Porque gracias a sus consejos, apoyos, comentarios y reflexiones conseguí centrar mi vocación y empezar a andar mi propio camino; y porque toda esta ayuda la han dado de manera absolutamente gratuita.

Por último, quiero dar las gracias a Jose Carlos Flórez, por tantísimas cosas: por hacer posible mi estancia en Boston, no sólo desde el punto de vista burocrático, sino sobre todo desde el personal. Por abrirme la puerta al Massachusetts General Hospital, a la vida de las personas con síndrome de Down en Boston, y por ayudarme con todos mis proyectos con plena disposición. Por dejarme trabajar con él codo con codo para intentar poner en marcha el proyecto de la R01, que

finalmente murió antes de llegar a puerto, pero cuya experiencia mereció totalmente la pena. Por haberme servido de ayuda en muchos otros momentos después, por intentar abrirme la puerta hacia EEUU y hacerme ver en qué consistía realmente ese etéreo sueño.

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HOMA: Homeostasis assessment model

HOMA-IR: Homeostasis assessment model-Insulinorresistencia

HOMA- β : Homeostasis assessment model-función de célula beta

ICA: Índice cintura-altura

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)

NMDA: N-metil-D-aspartato

OA: obesidad abdominal

PA: presión arterial

PTH: parathormona

RNV: recién nacidos vivos

SD: síndrome de Down

SM: síndrome metabólico

T4: tiroxina

TG: triglicéridos

TSH: hormona estimulante del tiroides

VCM: volumen corpuscular medio

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

RESUMEN

ANTECEDENTES: La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down (SD) ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. Estos adultos presentan un perfil de comorbilidades diferentes al de la población general. En concreto, aunque los adultos con SD parecen presentar un perfil de riesgo vascular incrementado respecto a la población general, sufren menos eventos vasculares. La evidencia previa es limitada y en ocasiones, contradictoria.

OBJETIVO PRINCIPAL: Describir la prevalencia de los factores de riesgo vascular en los adultos con SD, y evaluar el impacto de los trastornos de peso (sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal [OA]) sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico de estos sujetos.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio transversal retrospectivo sobre personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las atendidas en el periodo entre enero 2012 y marzo 2013. Se realizó un subestudio transversal en 51 adultos con SD y 51 controles sanos (sujetos que no presentasen alto o muy alto riesgo vascular añadido). Cuarenta y cuatro hermanos de adultos con SD (44/51, 86%) fueron reclutados como controles. Se analizaron variables socio-demográficas, antropométricas, clínicas (patologías previas, medicación activas y cuestionario dietético) y de laboratorio. Los resultados se compararon entre grupos (SD vs controles), ajustados por edad y sexo.

RESULTADOS: Se analizaron 144 adultos con SD de edad media 35 ± 12 años, con un rango de edad entre 17 y 65 años. Los grupos de patología más relevantes presentes en esta población fueron la patología oftalmológica (81% de los sujetos), fundamentalmente las cataratas y el queratocono, las alteraciones tiroideas (56%), fundamentalmente el hipotiroidismo, los problemas neurológicos (12.5%), como demencias y crisis comiciales, y la psicopatología (40%). Las alteraciones del peso también fueron extremadamente prevalentes. Nueve de cada diez adultos con SD de la población del subestudio comparativo presentó OA por índice cintura-altura, y más de dos tercios tuvo sobrepeso (37%) u obesidad (37%) por índice de masa corporal. La frecuencia del resto de factores clásicos de riesgo vascular fue baja (14 sujetos [10%] con dislipemia, dos con diabetes mellitus [1%], siete presentaron síndrome metabólico [5%] y ninguno con hipertensión arterial).

CONCLUSIONES: Los adultos con SD presentan una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables, propias de un proceso de envejecimiento precoz, incluso a partir de la tercera década de la vida. Entre ellas, destacan la patología oftalmológica, las alteraciones tiroideas, el deterioro cognitivo y la psicopatología. La prevalencia de trastornos de peso en los adultos con SD es muy elevada, pese a lo cual se ha encontrado una baja prevalencia de SM en la población adulta con SD y obesidad abdominal.

ÍNDICE

ÍNDICE

Agradecimientos	pag. 3
Abreviaturas	pag. 5
Resumen	pag. 7
Índice	pag. 9
1. Introducción	pag. 13
2. Hipótesis de trabajo y objetivos del estudio	pag. 17
2.1 Hipótesis de trabajo	pag. 19
2.2 Objetivos del estudio	pag. 19
3. Pacientes y métodos	pag. 21
3.1 Entorno organizativo del estudio	pag. 23
3.2 Diseño del estudio	pag. 23
3.3 Pacientes	pag. 24
3.4 Sujetos control	pag. 24
3.4 Medidas y variables	pag. 25
3.5 Análisis estadístico	pag. 26
4. Resultados	pag. 29
4.1 Características globales de los adultos con SD	pag. 30
4.1.1 Características sociodemográficas de los adultos con SD	pag. 31
4.1.2 Principales comorbilidades de los adultos con SD	pag. 31
4.1.3 Prevalencia de factores de riesgo vascular en adultos con SD	pag. 35
4.1.4 Medicación más frecuentemente utilizada por los adultos con SD	pag. 35
4.1.5 Variables de laboratorio de los adultos con SD	pag. 35

4.2	Estudio comparativo sobre la prevalencia de trastornos de peso en adultos con SD y su influencia sobre parámetros metabólicos	pag. 39
4.2.1	Prevalencia de trastornos de peso en adultos con SD y diferencias respecto a una población control	pag. 39
4.2.2	Prevalencias de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico en adultos con SD	pag. 41
4.2.3	Influencia de la obesidad abdominal en las alteraciones metabólicas en adultos con SD	pag. 42
5.	Discusión	pag. 45
1.	Características generales de la cohorte de adultos con SD	pag. 47
2.	Prevalencia de los factores de riesgo vascular en los adultos con SD	pag. 48
3.	Diferencias en la prevalencia de trastornos de peso entre adultos con SD y controles	pag. 49
4.	Influencia de la OA en la prevalencia de trastornos metabólicos en adultos con SD y en controles	pag. 49
5.5	Fortalezas y limitaciones	pag. 50
5.6	Reflexiones finales	pag. 51
6.	Conclusiones	pag. 53
7.	Bibliografía	pag. 57
8.	Anexos	pag. 65
	Anexo 1. Documento de aprobación del protocolo de investigación por el CEIC del Hospital Universitario de La Princesa	pag. 67
	Anexo 2. Comunicaciones a congresos	pag. 69
	Anexo 3. Publicaciones de la línea de investigación	pag. 71

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos (RNV) y la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita¹. En la mayoría de ocasiones el SD se debe a una trisomía del cromosoma 21, aunque también se han descrito traslocaciones robertsonianas o mosaicismos en el cariotipo². Su incidencia oscila entre 1/660 y 1/1000 o más RNV³. Los principales factores que determinan esta incidencia variable son el uso de técnicas de diagnóstico prenatal, la edad materna a la gestación, la edad gestacional al diagnóstico y las interrupciones voluntarias del embarazo. La implantación de nuevos métodos de diagnóstico prenatal en las últimas décadas ha conducido a un aumento de 7 a 9 veces en el número de diagnósticos gestacionales de SD^{4, 5}. La edad materna a la concepción también guarda una relación directa con la incidencia de diagnósticos de SD, que se ha estimado en aproximadamente 1 caso por cada 800 RNV (1/800) en el segmento de edad materna entre 30 y 34 años, 1/270 RNV entre 35 y 39 años, 1/100 RNV entre 40 y 44 años, y 1/50 RNV en mayores de 45 años⁶. Sin embargo, un incremento paralelo en el número de interrupciones voluntarias del embarazo ha llevado a un estancamiento en la prevalencia global de recién nacidos con SD⁷.

En las últimas décadas se ha observado un aumento considerable y progresivo de la esperanza de vida de las personas con SD⁸. Un estudio estadounidense observó un incremento desde 25 años en 1983 hasta 49 años en 1997, con un crecimiento de 1.7 años de vida por año estudiado⁸. Las principales causas de esta mejoría son los progresos en las técnicas de cirugía cardíaca, la mayor eficacia en el tratamiento y prevención de infecciones, particularmente del aparato respiratorio, y el desarrollo de estructuras de apoyo psicosocial más completas⁹. Todo ello ha favorecido que actualmente la esperanza de vida media de los adultos con SD alcance la séptima década de la vida⁹.

No obstante, sigue existiendo una grave carencia de información sobre el proceso de envejecimiento tanto en los adultos con SD, como en el resto del colectivo de personas con discapacidad intelectual. Las estimaciones más recientes sobre la prevalencia de diversas comorbilidades en la población adulta con SD se han realizado mediante estudios poblacionales que utilizaban códigos diagnósticos de certificados de defunción o de informes de hospitalización^{10, 11, 12}; o mediante series retrospectivas centradas en aspectos concretos (oftalmológicas, deterioro cognitivo, celiaquía, patología cardiovascular, etc.)^{13, 14}. Los escasos estudios llevados a cabo desde una perspectiva integradora apuntan que estas personas tienen problemas de salud propios y particularidades clínicas que los diferencian tanto de la población pediátrica con este síndrome como de la población adulta general^{15, 16}. Debido a las dificultades metodológicas de los estudios anteriores resulta difícil establecer una base sólida sobre la que fundamentar “la búsqueda de soluciones prácticas y concretas para la atención médica integral (...) de las personas con síndrome de Down”¹⁷. Es por ello necesario un cambio de paradigma en su atención sanitaria, y fijar la atención en áreas específicas de salud, como el estudio de los factores de riesgo vascular.

Los eventos cardiovasculares son extremadamente infrecuentes en los adultos con SD, por lo que éstos han sido propuestos como “modelo libre de ateroma”^{18, 19}. Desde 1977, diversos estudios anatomopatológicos han encontrado una práctica ausencia de cambios ateroscleróticos en autopsias de adultos con SD^{18, 20}. Prácticamente todos los factores clásicos de riesgo vascular se han analizado en busca de una explicación a este hecho. Los adultos con SD tienen cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica medidas de forma casual en consulta menores que la población general²⁰. El tabaquismo también es menos prevalente en esta población. Sin embargo, se postula que los sujetos con SD que viven en la comunidad tienen peores hábitos alimentarios, mayor índice de masa corporal (IMC) y una prevalencia de DM mayor que la población general²²⁻²⁴. Diversos trabajos han objetivado un perfil lipídico proaterogénico en los adultos con SD, con niveles medios elevados de TG, lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) y apolipoproteína B, y niveles menores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína A^{25, 26}. Finalmente, también se ha demostrado un aumento de estrés oxidativo en diversos sistemas celulares de los sujetos con SD, atribuido a la sobreexpresión de superóxido dismutasa y cistationin-β-sintasa, cuyos genes se encuentran en el cromosoma 21²⁷. En este sentido, se han detectado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como la leptina, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α, así como variaciones en la concentración sérica de homocisteína respecto a la población normal²⁸⁻³⁰. Sin embargo, se desconoce el efecto neto de estas alteraciones moleculares sobre el riesgo vascular global de los adultos con SD.

Pese a la confluencia de múltiples factores clásicos de riesgo vascular y de marcadores moleculares de estrés, al menos dos trabajos independientes demuestran una menor afectación vascular subclínica en la población adulta con SD. Draheim y cols. observaron un grosor íntima-media carotídeo menor en adultos con SD que en sujetos control³¹, mientras que Rodrigues y cols. encontraron valores similares de velocidad onda de pulso entre sujetos con SD y controles³².

En resumen, las personas con SD, cuya esperanza de vida ha cambiado drásticamente en las últimas décadas, parecen presentar un perfil de riesgo vascular incrementado en comparación con la población general. Sin embargo, estos sujetos presentan menos eventos vasculares. La evidencia previa es limitada y en ocasiones, contradictoria. Se pretende desarrollar un estudio transversal sobre una cohorte amplia de personas con SD, que permita sentar las bases para una posterior identificación de los factores de protección cardiovascular en esta población, dado que su detección podría tener un impacto sustancial en la población general.

HIPÓTESIS de TRABAJO y OBJETIVOS del ESTUDIO

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los adultos con SD tienen un perfil de riesgo vascular diferente, pero no más favorable que el de la población general. Sin embargo esto no conlleva el desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado o lipídico.

2.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El presente trabajo pretende describir la prevalencia de los distintos factores de riesgo vascular en los adultos con SD, así como evaluar el impacto de los trastornos de peso (sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal [OA]) sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico de estos sujetos.

Para ello, se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas, analíticas y de uso de medicación de una cohorte de adultos con SD, y analizar las diferencias en la prevalencia de estas comorbilidades en función de la edad y el género.
2. Estudiar la prevalencia de los distintos factores de riesgo vascular en los adultos con SD.
3. Comparar la prevalencia de trastornos de peso y otras alteraciones asociadas del metabolismo hidrocarbonado (glucosa anómala en ayunas, DM o SM) o lipídico entre adultos con SD y una cohorte de controles sin SD.
4. Evaluar la influencia de la OA en la prevalencia de dichos trastornos metabólicos.

PACIENTES y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Entorno organizativo del estudio

El estudio ha sido llevado a cabo en la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid. El hospital es un centro terciario de carácter público cuyas áreas generales dan servicio a una población aproximada de 350.000 personas. La Unidad de atención a adultos con SD, única unidad de referencia en la Comunidad de Madrid, se estableció en el año 2005. Desde entonces asiste a más de 600 personas, lo que supone un 10 - 15% de la prevalencia estimada de SD en la Comunidad Autónoma de Madrid. La evolución demográfica de esta asistencia se resume en la FIGURA 1.

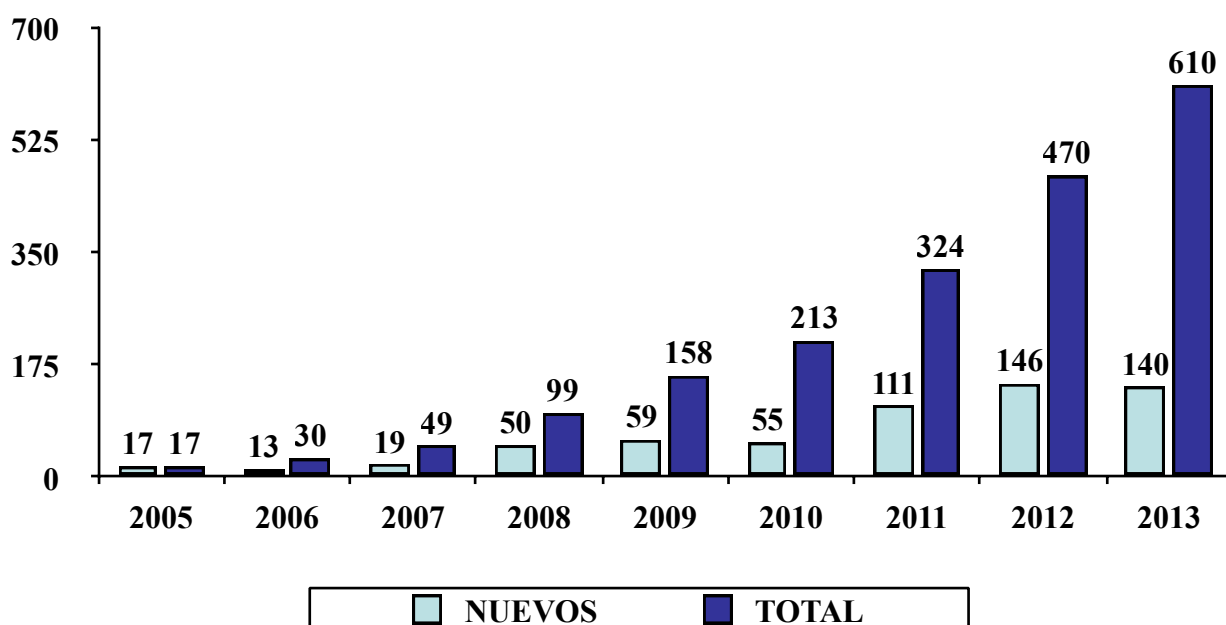


FIGURA 1. Evolución demográfica de la asistencia a la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa

(en número de pacientes/año)

3.2 Diseño del estudio

Para estudiar las características globales de los adultos con SD (objetivos 1 y 2) se realizó un estudio transversal retrospectivo sobre personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las atendidas por primera vez en la unidad en el periodo comprendido entre febrero 2012 y marzo 2013.

Para comparar la prevalencia de trastornos de peso entre la población adulta con SD y una población control, así como para analizar la influencia de los mismos sobre los trastornos del metabolismo lipídico e hidrocarbonado (objetivos 3 y 4) se realizó un sub-estudio transversal en 51 adultos con SD y 51 controles. Estos sujetos fueron elegidos por muestreo consecutivo de entre todos los atendidos en la unidad entre enero 2012 y marzo 2013, según los criterios de inclusión y exclusión reflejados en la *sección 3.3*.

Ambos estudios se llevaron a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki (1996) y las guías actuales de buena práctica clínica. El comité de ética para la investigación clínica del Hospital Universitario de La Princesa consideró innecesario solicitar el consentimiento informado de los pacientes analizados en los objetivos 1 y 2, debido a la ausencia de intervención y a la naturaleza retrospectiva del estudio. No obstante, sí que evaluó y aprobó el protocolo del sub-estudio comparativo (objetivos 3 y 4, ANEXO 3). Todos los participantes del mismo y sus familiares fueron informados por al menos dos investigadores antes de la evaluación inicial y dieron su consentimiento por escrito antes de realizarse ninguna prueba. Todos los datos fueron tratados con la máxima confidencialidad, de acuerdo con la legislación vigente.

3.3 *Pacientes*

El reclutamiento de pacientes para el estudio general de comorbilidades (objetivos 1 y 2) se realizó sin criterios específicos de inclusión o exclusión. Los criterios de inclusión para el sub-estudio comparativo (objetivos 3 y 4) fueron ser mayor de 18 años y la presencia de trisomía 21 por cariotipo (documentado o referido en anamnesis a familiares). Los criterios de exclusión fueron la presencia de cardiopatía congénita no corregida³³, discapacidad sensorial severa (visual o auditiva), situación de dependencia funcional que imposibilitase el seguimiento, incapacidad para consentir, embarazo, presencia de un riesgo vascular añadido alto o muy alto según los criterios de las sociedades europeas de cardiología e hipertensión (ESH/ESC) vigentes al inicio del estudio³⁴ o sujetos con fibrilación auricular previa.

3.4 *Sujetos control*

Los controles eran individuos sanos de la misma raza a los que se realizó una valoración clínica general. Tras ésta evaluación se consideraron criterios de exclusión la presencia de un riesgo vascular añadido alto o muy alto según los criterios previamente mencionados, la presencia de clínica que sugiriese una patología cardiovascular subyacente, o la presencia de fibrilación auricular. Los familiares de los adultos con SD o sus representantes legales fueron animados a participar en el estudio. Cuarenta y cuatro hermanos de adultos con SD (44/51, 86%) fueron reclutados como controles. En cuanto al resto de los controles, 2 eran padres de los sujetos con SD y 5 eran individuos sanos no emparentados.

3.5 Medidas y variables

En la muestra inicial de adultos con SD se recogieron las siguientes variables:

- Variables socio-demográficas: edad (años), género, vivienda habitual (domicilio familiar, residencia, piso tutelado, etc.), cuidador principal (padres, hermanos, institucional, etc.) y situación laboral (centro de día, centro ocupacional, inserción laboral, etc.).
- Variables antropométricas: peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC, kg/m²). El peso se midió en una báscula calibrada, redondeando la cifra al 0.1 kg más próximo. La altura se midió en un estadiómetro y se redondeó la cifra al centímetro más próximo.
- Patologías previas (se recogieron aquellos diagnósticos realizados antes de o durante la primera valoración en la Unidad)^{15, 16}: a) factores de riesgo vascular: PA sistólica y diastólica (mmHg) y frecuencia cardíaca (lpm) medidas en consulta con un dispositivo oscilométrico validado (modelos OMRON M-6 comfort o OMRON 711, OMRON Healthcare, Vernon Hills, Illinois, USA) según las recomendaciones de la ESH/ESC³⁴, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, dislipemia y/o SM (cuyo diagnóstico se realizó de acuerdo los criterios NCEP-ATPIII, vigentes al inicio del estudio)³⁵, glucemia anómala en ayunas o DM (según los criterios de la asociación americana de diabetes)³⁶, hiperuricemia, horas de actividad física semanal, y/o consumo de tabaco o alcohol; b) patología oftalmológica: cataratas o cirugía sobre el cristalino, queratocono o cirugía corneal previa, y/o déficits de refracción; c) patología otorrinolaringológica: tapones de cerumen frecuentes, otitis de repetición, amigdalectomía, y/o adenoidectomía; d) patología dermatológica: dermatitis seborreica, alopecia areata, acné, y/o foliculitis de repetición; e) tiropatías: hipo- o hipertiroidismo; f) patología cardiológica: cardiopatías congénitas (tanto detectadas en edad infantil como adulta), y porcentaje de las mismas corregidas quirúrgicamente; g) patología neurológica: demencia, y/o crisis comiciales; h) patología psiquiátrica: ansiedad, depresión, agitación/agresividad, y/u otra patología psiquiátrica (como tics, obsesiones, rituales, etc.); i) patología músculo-esquelética: artrosis, inestabilidad atlo-axoidea, y/o *hallux valgus*; j) patología gastrointestinal: celiaquía, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, y/o infección por virus de hepatitis B.
- Se recogieron las siguientes categorías de medicación activa¹⁵: ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos, anticomiciales, inhibidores de acetilcolinesterasa o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), antiinflamatorios (tanto no esteroideos como glucocorticoides), suplementos vitamínicos del grupo B o D, antirresortivos, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, hipotensores, hipoglucemiantes (tanto orales como insulina), estatinas y/u otros hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y levotiroxina.

- Variables analíticas: Tras la primera valoración clínica en la Unidad, se realizó una extracción sanguínea a todos los adultos con SD como parte de su evaluación clínica habitual. Dicha técnica se llevó a cabo en condiciones estandarizadas, tras un mínimo de 8-10 horas de ayuno. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en un analizador Roche/Hitachi® modular-D. En todos los pacientes se determinó hemoglobina (g/dL), VCM (mm³), leucocitos (miles/mm³), plaquetas (miles/mm³), glucosa (mg/dl), creatinina (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), T4 libre (ng/dL), TSH (mcU/mL), ácido fólico (ng/ml) y vitamina B12 (pg/ml), PTH intacta (pg/ml) y 25-OH-vitamina D (ng/ml).

De manera adicional, en el sub-estudio comparativo se recogieron las siguientes variables:

- Variables antropométricas: perímetro de cintura (cm), índice cintura-altura (ICA) y porcentaje de grasa corporal total. Se determinaron categorías diagnósticas (normopeso, sobrepeso, obesidad) según el IMC, en base a criterios internacionalmente aceptados³⁷. El perímetro de cintura se midió a media altura media entre la porción superior de la cresta iliaca y el borde costal inferior, y se definió OA según los criterios ATPIII³⁵. Se calculó asimismo el ICA y se utilizó el punto de corte de 0.5 como diagnóstico de OA^{38, 39}. Se eligió el ICA frente al índice cintura-cadera debido a que los adultos con SD generalmente presentan una estatura significativamente menor que la población general. El porcentaje de grasa corporal total se midió por impedanciometría con un dispositivo manual validado (OMRON BF-306, OMRON Healthcare, Vernon Hills, IL, USA)⁴⁰. Se eligieron los puntos de corte de 30% en varones y 35% en mujeres para establecer el diagnóstico de exceso de grasa corporal^{41, 42}.

- Variables dietéticas: se recogió el consumo de fruta, verdura y fibra mediante los cuestionarios de cribado de Block⁴³.

- Variables analíticas: hemoglobina glicada (%) e insulinemia basal (mcU/ml). Se calcularon los siguientes índices de resistencia insulínica⁴⁴: HOMA-insulinorresistencia (HOMA-IR): $[\text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (mcU/ml)}] / 405$ y HOMA-función célula beta (HOMA- β): $[360 \times \text{insulina (mcU/ml)}] / [\text{glucosa (mg/dl)} - 63]$. El diagnóstico de resistencia insulínica se estableció a partir del punto de corte de HOMA-IR de 3.8.⁴⁵

3.6 *Análisis estadístico*

Los datos se analizaron con el software SPSS (SPSS 20.0.0, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Los resultados cualitativos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que los cuantitativos se presentan como media \pm desviación estándar (DE).

Para el análisis global se separó la muestra inicial en estratos etarios (menores de 30 años, 30-39 años, 40-49 años y mayores de 50 años) y se compararon las diferentes prevalencias de

comorbilidades y uso de medicación entre grupos. Adicionalmente, se realizó un análisis comparativo por género. La comparación de variables cualitativas se realizó según el método de χ^2 o test exacto de Fischer. Se utilizó ANOVA para variables cuantitativas, con la corrección de Bonferroni cuando fue necesaria.

En el sub-estudio comparativo se analizaron las diferencias en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como en la distribución de las variables antropométricas (peso, IMC, perímetro de cintura, ICA y porcentaje de grasa corporal total) y clínico-analíticas (glucemia anómala en ayunas, dislipemia, DM, SM, etc.) entre adultos con SD y controles. Se utilizó el método de χ^2 o test exacto de Fischer para analizar las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de t de Student, o U de Mann-Whitney, si la variable no seguía una distribución normal. Se utilizó un test de correlación kappa para determinar el grado de concordancia en el diagnóstico de OA usando el criterio de perímetro abdominal vs. ICA. Salvo en aquellas ocasiones en que se menciona específicamente, los análisis se realizaron sin ajustar. No obstante, se previó un análisis ajustado por edad y sexo en caso de que se encontrasen diferencias significativas en dichas variables entre grupos. Todas las pruebas estadísticas se analizaron de manera bilateral. Los resultados con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características globales de los adultos con SD

La población inicial de estudio se compuso de 144 adultos con SD de edad media 35 ± 12 años, con un rango de edad entre 17 y 65 años. Se observó una proporción similar de ambos sexos en todos los grupos etarios.

4.1.1 Características sociodemográficas de los adultos con SD

Las características sociodemográficas de la muestra se describen en la TABLA 1. La proporción de adultos con SD que vivía en el domicilio familiar disminuyó conforme aumentó la edad de los sujetos, desde el 85% de los sujetos menores de 30 años hasta el 56% de los mayores de 50 años ($p=0.056$). De manera inversa, la proporción de sujetos institucionalizados (17 sujetos en total, 12%) aumentó significativamente según el grupo etario, desde un 2% de los menores de 30 años hasta un 35% de los mayores de 50 años ($p<0.001$ para la distribución). En paralelo a este cambio demográfico, se observó también un cambio de cuidador principal. Los padres fueron los cuidadores principales del 83% de los adultos menores de 30 años, para ser progresivamente sustituidos por hermanos o cuidadores institucionales conforme mayores fueron los adultos con SD ($p<0.001$ y $p<0.01$ para las respectivas distribuciones). En tercer lugar, se objetivó un mayor grado de inserción laboral en adultos jóvenes con SD frente a adultos mayores (5 menores de 30 años [9%] u 11 adultos entre 30 y 39 años [25%] vs. un sujeto entre 40-49 años o ninguno mayor de 50 años; $p<0.01$). No se encontraron diferencias relevantes en el análisis estratificado por sexos.

4.1.2 Principales comorbilidades de los adultos con SD

La TABLA 2 resume las principales comorbilidades clínicas de los adultos con SD. El número medio de comorbilidades por sujeto fue de 5 ± 2 , sin que se encontrasen diferencias significativas entre grupos de edad. Más de la mitad de los sujetos de la muestra presentó patología oftalmológica (117 sujetos, 81%), dermatológica (60%), tiroidopatías (56%), y/o problemas gastrointestinales (50.7%). El hipotiroidismo y la patología psiquiátrica, especialmente los cuadros depresivos, fueron especialmente prevalentes en todos los grupos de edad. Las alteraciones oftalmológicas, como las cataratas y el queratocono ($p<0.001$ y $p<0.05$ respectivamente para cada distribución), la patología músculo-esquelética, principalmente artrosis y *hallux valgus* (p no significativa en ambas comparaciones), y las patologías neurológicas, tanto demencias como crisis comiciales ($p<0.001$ para ambas distribuciones), se encontraron de forma significativamente más frecuente en los mayores de 50 años. Por contra, se observó una mayor prevalencia de cardiopatías (así como unos porcentajes mayores de pacientes intervenidos quirúrgicamente), celiaquía o inestabilidad atlo-axoidea en los grupos de sujetos más jóvenes, particularmente entre menores de 30 años. Al realizar un análisis estratificado por sexo se observó una mayor prevalencia de *hallux valgus* en mujeres (1/74 varones vs. 9/70 mujeres; $p<0.01$) y una mayor prevalencia de adenoidectomías y miringotomías en varones (adenoidectomía: 19/74 varones vs. 6/70 mujeres, Pearson's 7.33, $p<0.01$; miringotomía: 18/74 vs. 7/70, Pearson's 3.97, $p<0.05$). No

se encontraron otras diferencias relevantes en el análisis por sexos, tanto en la muestra global como en los distintos subgrupos.

Característica	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	F _{3, 140}	Pearson n	p
Edad (años)	35 ± 12	24 ± 4	35 ± 3	44 ± 3	54 ± 4	436. 1		<0.00 1
Sexo (% varones)	74 (51%)	30 (55%)	23 (52%)	10 (43%)	11 (48%)		1.08	ns
<u>Vivienda:</u>								
Domicilio	112 (78%)	46 (85%)	35 (79%)	18 (78%)	13 (56%)		7.81	0.05
Residencia	17 (12%)	1 (2%)	4 (9%)	4 (17%)	8 (35%)		17.80	<0.00 1
Otros / no reflejado	15 (10%)	7 (13%)	5 (11%)	1 (5%)	2 (9%)		-	-
<u>Cuidador principal:</u>								
Padres	105 (73%)	45 (83%)	35 (79%)	17 (73%)	8 (35%)		20.89	<0.00 1
Hermanos	9 (6%)	0	1 (2%)	2 (9%)	6 (26%)		20.47	<0.00 1
Institución	17 (12%)	1 (2%)	3 (7%)	3 (13%)	7 (30%)		15.76	<0.01
Otros / no reflejado	13 (9%)	8 (15%)	6 (13%)	1 (5%)	2 (9%)		-	-
<u>Situación laboral:</u>								
Ninguna	11 (8%)	3 (5%)	1 (2%)	2 (9%)	5 (22%)		8.65	<0.05
Centro de día	17 (12%)	2 (3%)	8 (18%)	5 (21%)	2 (9%)		7.52	ns
Taller ocupacional	72 (50%)	27 (50%)	24 (54%)	11 (47%)	10 (43%)		0.80	ns
Inserción laboral	17 (12%)	5 (9%)	11 (25%)	1 (5%)	0		12.00	<0.01
Otros / no reflejado	27 (19%)	17 (31%)	0	4 (17%)	6 (26%)		-	-

TABLA 1. Características sociodemográficas de los adultos con SD

ns: no significativo

Comorbilidad	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	Pearson <i>n</i>	p
Número medio de comorbilidades	5.0 ± 2.1	4.6 ± 2.0	4.8 ± 2.0	5.4 ± 1.8	5.6 ± 2.6		ns
OFTALMOLÓGICA	117 (81%)	39 (72%)	35 (80%)	22 (96%)	21 (91%)	7.63	0.054
Cataratas	45 (31%)	8 (15%)	12 (27%)	11 (48%)	14 (61%)	19.45	<0.001
Queratocono	10 (7%)	0	5 (11%)	1 (4%)	4 (17%)	9.48	<0.05
Refracción	97 (67%)	36 (67%)	29 (66%)	18 (78%)	14 (61%)	1.74	ns
ORL	53 (37%)	19 (35%)	16 (36%)	10 (43%)	8 (35%)	0.54	ns
Tapones	27 (19%)	6 (11%)	10 (23%)	6 (26%)	5 (22%)	3.47	ns
Otitis de repetición	19 (13%)	12 (22%)	4 (9%)	2 (9%)	1 (4%)	6.47	ns
Amigdalectomía	23 (16%)	7 (13%)	8 (18%)	6 (26%)	2 (9%)	3.18	ns
Adenoidectomía	25 (17%)	15 (28%)	8 (18%)	2 (9%)	0	10.14	<0.05
DERMATOLÓGICA	86 (60%)	35 (65%)	26 (59%)	15 (65%)	10 (43%)	3.40	ns
Dermatitis seborreica	32 (22%)	11 (20%)	11 (25%)	5 (22%)	5 (22%)	0.31	ns
Alopecia areata	10 (7%)	2 (4%)	4 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	2.75	ns
Acné	3 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0	1.68	ns
Foliculitis recidivante	25 (17%)	12 (22%)	8 (18%)	4 (17%)	1 (4%)	3.62	ns
ENDOCRINOLÓGICA	81 (56%)	26 (48%)	28 (64%)	13 (57%)	14 (61%)	2.62	ns
Hipotiroidismo	75 (52%)	23 (43%)	25 (57%)	13 (57%)	14 (61%)	3.24	ns
Hipertiroidismo	6 (4%)	3 (6%)	3 (7%)	0	0	3.04	ns
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	45 (31%)	27 (50%)	10 (23%)	5 (22%)	3 (13%)	14.84	<0.01
Corrección quirúrgica	29 (20%)	21 (39%)	6 (14%)	2 (9%)	0	20.63	<0.001

Comorbilidad	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	Pearson	p
SNC	18 (12.5%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (17%)	12 (52%)	43.41	<0.001
Demencia	14 (10%)	0	0	3 (13%)	11 (48%)	48.89	<0.001
Crisis comiciales	11 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (13%)	6 (26%)	16.41	<0.001
PSIQUIÁTRICA	58 (40%)	17 (31%)	18 (41%)	11 (48%)	12 (52%)	3.64	ns
Ansiedad	13 (9%)	6 (11%)	2 (5%)	2 (9%)	3 (13%)	1.82	ns
Depresión	37 (26%)	10 (18%)	11 (25%)	7 (30%)	9 (39%)	3.91	ns
Agitación / agresividad	15 (10%)	4 (7%)	6 (14%)	2 (9%)	3 (13%)	1.26	ns
Otros: tics, obsesiones, rituales	13 (9%)	4 (7%)	5 (11%)	1 (4%)	3 (13%)	1.53	ns
MÚSCULO- ESQUELÉTICA	25 (17%)	10 (18%)	5 (11%)	3 (13%)	7 (30%)	4.19	ns
Artrosis	5 (3%)	0	2 (5%)	1 (4%)	2 (9%)	4.02	ns
Inestabilidad atlo- axoidea	7 (5%)	6 (11%)	1 (2%)	0	0	7.55	0.056
Hallux valgus	10 (7%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (9%)	4 (17%)	6.16	ns
GASTROINTESTINAL	73 (50.7%)	40 (74%)	24 (54%)	12 (52%)	10 (43%)	8.18	<0.05
Celiaquía	11 (8%)	7 (13%)	1 (2%)	2 (9%)	1 (4%)	4.36	ns
ERGE	20 (14%)	7 (13%)	8 (18%)	3 (13%)	2 (9%)	1.25	ns
Estreñimiento	48 (33%)	16 (30%)	15 (34%)	9 (39%)	8 (35%)	0.71	ns
HBV crónica	7 (5%)	0	4 (9%)	1 (4%)	2 (9%)	5.21	ns

TABLA 2. Principales comorbilidades de los adultos con SD

ORL, otorrinolaringología; SNC, sistema nervioso central; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; HBV, virus hepatitis B; ns, no significativo

4.1.3 Prevalencia de factores de riesgo vascular en los adultos con SD

La distribución de los factores de riesgo vascular en los sujetos de la muestra inicial se resume en la TABLA 3. Entre ellos destacó el hallazgo de un IMC medio de $29.2 \pm 6.4 \text{ Kg/m}^2$, así como una disminución progresiva y estadísticamente significativa de las horas de actividad física por semana en función de la edad de los sujetos ($p < 0.001$). La dislipemia fue más prevalente conforme mayores fueron los adultos con SD, hasta alcanzar el 21% en mayores de 50 años ($p < 0.05$ para la distribución). La prevalencia del resto de factores de riesgo vascular fue baja. No se encontró ningún sujeto con hipertensión arterial. En todos los grupos etarios se detectaron unas cifras medias de PA y frecuencia cardiaca en el rango bajo de la normalidad, sin diferencias significativas entre grupos. Asimismo, ninguno de los adultos de la muestra presentó hábitos tóxicos. No se encontraron diferencias por género en la distribución de los factores de riesgo vascular.

4.1.4 Medicación más frecuentemente utilizada por los adultos con SD

En la TABLA 4 se exponen los grupos de medicación más frecuentemente prescritos. El consumo medio de fármacos por sujeto fue de 2.2 ± 1.4 . Se observó un elevado porcentaje de adultos en tratamiento sustitutivo con levotiroxina (70/144, 48.6%), así como con vitamina D (50/144, 34.7%). El consumo de antidepresivos y antipsicóticos también fue elevado (32/144 [22%] y 31/144 [21.5%] respectivamente). Los adultos mayores de 50 años recibieron con una frecuencia significativamente mayor psicofármacos y fármacos contra el deterioro cognitivo que el resto de grupos etarios (antipsicóticos: 10 adultos con SD mayores de 50 años [43%] vs 8 menores de 30 [15%]; anti-demencia: 8 adultos con SD mayores de 50 años [35%] vs. ningún sujeto menor de 40 años; $p < 0.05$ y < 0.001 respectivamente). También se detectó una prescripción mayor de antidepresivos y de anticomiciales en los mayores de 50 años, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

4.1.5 Variables de laboratorio habituales de los adultos con SD

Las principales variables de laboratorio medidas en nuestra población se exponen en la TABLA 5. En general, los adultos con SD presentaron valores normales en todos los parámetros del hemograma y de bioquímica general. Como hallazgo principal se observó un aumento progresivo de las cifras de LDL y TG con la edad (LDL: $107 \pm 25 \text{ mg/dL}$ en menores de 30 años vs. $147 \pm 35 \text{ mg/dL}$ en mayores de 50 años; TG: $87 \pm 38 \text{ mg/dL}$ vs. $115 \pm 54 \text{ mg/dL}$ en los mismos grupos; $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente). No se encontraron otras diferencias clínicamente relevantes en las comparaciones entre grupos.

Característica	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	$F_{3,140}$	Pearson	p
Peso (kg)	65 ± 14	62 ± 13	72 ± 13	62 ± 11	60 ± 12	7.22		<0.001
Talla (cm)	152 ± 10	152 ± 10	155 ± 9	143 ± 15	146 ± 9	8.33		<0.001
IMC (kg/m ²)	29.2 ± 6.4	27.4 ± 6.5	31.3 ± 6.1	31.0 ± 3.6	28.7 ± 6.8	4.03		<0.01
PA sistólica (mmHg)	104 ± 13	107 ± 10	104 ± 10	107 ± 26	98 ± 11	2.51		ns
PA diastólica (mmHg)	63 ± 16	65 ± 6	57 ± 22	71 ± 17	64 ± 14	4.58		<0.01
Frecuencia cardíaca (lpm)	67 ± 12	68 ± 12	68 ± 9	67 ± 23	64 ± 9	0.57		ns
Hª familiar ECV precoz	12 (8%)	3 (6%)	5 (11%)	3 (13%)	1 (4%)		2.22	ns
Hipertensión arterial	0	-	-	-	-		-	-
Dislipemia	14 (10%)	1 (2%)	6 (14%)	2 (9%)	5 (21%)		8.39	<0.05
Diabetes mellitus	2 (1%)	1 (2%)	0	0	1 (4%)		2.50	ns
Síndrome metabólico	7 (5%)	2 (4%)	2 (5%)	1 (4%)	2 (9%)		0.91	ns
Hiperuricemia	3 (2%)	1 (2%)	0	2 (9%)	0		6.37	ns
Deporte (h/semana)	2.9 ± 2.2	3.4 ± 1.6	2.9 ± 2.6	2.7 ± 2.5	0.5 ± 0.6	11.38		<0.001
Tabaco / Alcohol	0 / 0	-	-	-	-		-	-

TABLA 3. Distribución de los factores clásicos de riesgo vascular en una adultos con SD

IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; Hª familiar ECV precoz, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz; ns, no significativo

Medicación	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	Pearson	p
Ansiolíticos	12 (8.3%)	1 (2%)	4 (9%)	5 (22%)	2 (9%)	8.42	<0.05
Antidepresivos	32 (22%)	8 (15%)	11 (25%)	5 (22%)	8 (35%)	4.01	ns
Antipsicóticos	31 (21.5%)	8 (15%)	9 (20%)	4 (17%)	10 (43%)	8.26	<0.05
Anticomiciales	10 (6.9%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (9%)	4 (17%)	6.16	ns
Demencia	10 (6.9%)	0	0	2 (9%)	8 (35%)	35.00	<0.001
AINE	8 (5.6%)	4 (7%)	3 (7%)	1 (4%)	0	1.90	ns
Vitamina D	50 (34.7%)	20 (37%)	13 (29%)	10 (43%)	7 (30%)	1.61	ns
Estatinas	9 (6.3%)	0	5 (11%)	1 (4%)	3 (13%)	7.52	ns
IBP	16 (11.1%)	5 (9%)	6 (14%)	3 (13%)	2 (9%)	0.69	ns
Tiroxina	70 (48.6%)	24 (44%)	23 (52%)	11 (48%)	9 (39%)	1.20	ns

TABLA 4. Fármacos más habitualmente prescritos en adultos con SD

AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; IBP, inhibidores de la bomba de protones; ns, no significativo

Parámetro laboratorio (Unidad de medida)	Global (n = 144)	Menores de 30 (n = 54)	30 - 39 (n = 44)	40 - 49 (n = 23)	Mayores de 50 (n = 23)	F _{3, 140}	p
Hemoglobina (g/dL)	15.2 ± 1.6	15.2 ± 1.5	15.3 ± 1.7	15.8 ± 1.2	14.6 ± 1.5	2.42	ns
VCM (mm ³)	91 ± 11	88 ± 14	92 ± 5	95 ± 3	91 ± 14	2.61	ns
Leucocitos (miles/mm ³)	5.8 ± 1.8	6.1 ± 1.8	5.6 ± 1.6	6.0 ± 1.7	5.3 ± 2.0	1.43	ns
Plaquetas (miles/mm ³)	232 ± 56	235 ± 46	233 ± 73	229 ± 45	229 ± 53	0.09	ns
Glucosa (mg/dL)	93 ± 8	92 ± 7	94 ± 7	96 ± 9	92 ± 13	1.46	ns
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1.35	ns
Colesterol total (mg/dL)	191 ± 37	173 ± 26	189 ± 35	205 ± 33	224 ± 37	15.46	<0.001
HDL (mg/dL)	54 ± 15	50 ± 19	55 ± 12	55 ± 10	58 ± 14	1.87	ns
LDL (mg/d)	122 ± 32	107 ± 25	119 ± 30	130 ± 28	147 ± 35	11.33	<0.001
TG (mg/dL)	93 ± 41	87 ± 38	88 ± 40	100 ± 32	115 ± 54	3.06	<0.05
Ácido úrico (mg/dL)	5.8 ± 1.4	6.0 ± 1.4	5.8 ± 1.3	5.5 ± 1.6	5.5 ± 1.4	1.05	ns
TSH (mcU/mL)	4.3 ± 3.8	4.0 ± 2.1	5.2 ± 5.8	3.8 ± 2.5	3.7 ± 2.5	1.30	ns
Ácido fólico (ng/mL)	7.7 ± 3.6	6.9 ± 3.1	7.9 ± 3.4	9.8 ± 4.7	7.2 ± 3.8	3.70	<0.05
Vitamina B12 (pg/mL)	441 ± 156	463 ± 143	462 ± 167	435 ± 176	351 ± 111	3.35	<0.05
Vitamina D (ng/mL)	25.9 ± 11.4	24.2 ± 8.2	27.4 ± 11.8	24.5 ± 10.4	28.1 ± 16.5	1.07	ns
PTH (pg/mL)	41.6 ± 21.1	34.6 ± 11.7	40.6 ± 21.4	44.9 ± 20.3	55.4 ± 32.4	5.78	<0.001

TABLA 5. Parámetros de laboratorio de los adultos con SD

VCM, volumen corpuscular medio; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; ns, no significativo

4.2 *Estudio comparativo de prevalencia de los trastornos del peso en adultos con SD y su influencia sobre parámetros metabólicos*

La población del sub-estudio comparativo se compuso de 102 participantes (51 adultos con SD y 51 controles). 98 participantes fueron incluidos en el análisis final de las variables clínicas y antropométricas (49 sujetos por grupo), ya que 2 sujetos de cada grupo carecían de medidas de perímetro abdominal. Un adulto con SD y 15 controles no accedieron a realizarse la extracción de sangre, por lo que los resultados de laboratorio se refieren a 48 adultos con SD y a 34 controles.

4.2.1 Prevalencia de trastornos de peso en adultos con SD y diferencias respecto a una población control

Las características antropométricas y clínicas de ambos grupos se exponen en la TABLA 6. Los adultos con SD fueron significativamente más jóvenes y más frecuentemente varones, y presentaron una prevalencia mayor de sobrepeso y obesidad que los controles. Los sujetos con SD mostraron también un ICA y una prevalencia de OA por este índice significativamente mayor que los controles. El porcentaje de grasa corporal total entre grupos fue similar y el diagnóstico de exceso de grasa corporal se alcanzó en 13 sujetos en cada grupo (p no significativa para ambas comparaciones). Todas estas comparaciones se mantuvieron tras ajustar el análisis por edad y sexo.

En relación con el resto de comorbilidades, el hipotiroidismo fue más frecuente en los adultos con SD que en los controles. No obstante, sólo un adulto con SD tuvo niveles de T4 libre bajo el límite inferior de la normalidad. El resto de sujetos en tratamiento sustitutivo presentó un perfil hormonal tiroideo normal / hipotiroidismo subclínico leve. El valor medio de TSH fue similar en ambos grupos (3.3 ± 2.8 vs. 2.6 ± 1.3 mU/L; p no significativa). En cuanto a los hábitos dietéticos, los adultos con SD realizaron un consumo significativamente mayor de fruta y fibra que los controles. La mayor parte del elevado consumo de grasas dietéticas fue atribuible a un consumo generalizado de aceite de oliva en la cocina diaria.

Característica clínica	DOWN (n=49)	CONTROL (n=49)	p
Edad (años)	36 ± 11	42 ± 13	<0.01
Género (% varones)	29 (57%)	19 (39%)	<0.05
Peso (kg)	65.6 ± 10.9	69.9 ± 13.2	ns
Altura (cm)	151 ± 8	167 ± 10	<0.001
IMC (kg/m ²)	28.8 ± 4.7	24.9 ± 3.8	<0.001
Normopeso	13 (26%)	30 (62%)	<0.001
Sobrepeso	18 (37%)	12 (24%)	
Obeso	18 (37%)	7 (14%)	
Perímetro abdominal (cm)	93.5 ± 12.1	90.0 ± 12.2	ns
OA	18 (35%)	17 (35%)	ns
ICA	0.62 ± 0.09	0.54 ± 0.08	<0.001
ICA patológico	44 (90%)	35 (71%)	<0.05
Grasa corporal total (%)	26 ± 10	29 ± 8	ns
Exceso de grasa corporal (n, %)	13 (27%)	13 (26%)	ns
Hipotiroidismo	32 (65%)	8 (16%)	<0.001
<u>Dieta</u>			
>30% grasa en dieta diaria	39 (80%)	38 (78%)	ns
Porciones de fruta/verdura (n/día)	4.1 ± 1	3.5 ± 1.3	<0.05
<3 porciones diarias	5 (10%)	14 (29%)	<0.05
3 - 4 porciones diarias	22 (45%)	20 (41%)	
≥5 porciones diarias	20 (41%)	11 (22%)	
No disponible	2 (4%)	4 (8%)	
Ingesta fibra alimentaria (g/día)	20 ± 4.5	17 ± 3	<0.001

Tabla 6. Características antropométricas, clínicas y dietéticas de la población del subestudio

IMC, índice de masa corporal; OA, obesidad abdominal; ICA, índice cintura-altura; ns, no significativo

4.2.2 Prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico en adultos con SD

Los valores de laboratorio de ambos grupos se reflejan en la TABLA 7. Veintiocho sujetos fueron diagnosticados de dislipemia (17 adultos con SD [33%] vs. 11 controles [22%]); y 12 casos fueron diagnosticados de SM (5 adultos con SD [10%] vs. 8 controles [17%]), sin encontrar diferencias significativas en ambas comparaciones. Dos adultos con SD fueron diagnosticados de DM (vs 0 controles). Ambos índices HOMA fueron significativamente mayores en los adultos con SD, en quienes se detectó una prevalencia mayor de insulinoresistencia. Sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron después de ajustar el análisis por edad y sexo (HOMA-IR pre-ajuste $p < 0.05$, post-ajuste $p = 0.22$; y HOMA- β pre-ajuste $p < 0.01$, post-ajuste $p = 0.1$).

Parámetro analítico (unidades de medida)	TOTAL (n=81)	DOWN (n=48)	CONTROL (n=33)	p
Glucemia basal (mg/dL)	94 ± 8	95 ± 8	93 ± 8	ns
Glucemia anómala en ayunas	15 (14.7%)	10 (19.6%)	5 (9.8%)	ns
Insulinemia basal (mcU/mL)	12.3 ± 9.1	14.1 ± 10.7	9.2 ± 3.8	<0.05
HbA1c (%)	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3	ns
HOMA-IR	2.94 ± 2.31	3.4 ± 2.7	2.2 ± 1.0	<0.05
Resistencia insulínica	13 (12.7%)	11 (25.6%)	2 (3.9%)	<0.05
HOMA- β	136 ± 90.5	157 ± 107	101 ± 34	<0.01
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	<0.001
Colesterol total (mg/dL)	202 ± 34	201 ± 34	204 ± 35	ns
HDL (mg/dL)	58 ± 14	56 ± 13	61 ± 14	ns
LDL (mg/dL)	125 ± 31	126 ± 31	123 ± 30	ns
TG (mg/dL)	101 ± 50	103 ± 45	98 ± 57	ns
TSH (mU/L)	3.1 ± 2.3	3.4 ± 2.8	2.6 ± 1.3	ns

Tabla 7. Descripción de parámetros analíticos en adultos con SD y controles (análisis no ajustado)

HbA1c, hemoglobina glicada; HOMA-IR, Homeostasis assessment model-insulinoresistencia; HOMA- β , homeostasis assessment model- función de célula β ; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; ns, no significativo

4.2.3 Influencia de la obesidad abdominal en las alteraciones metabólicas en adultos con SD

Tras el hallazgo de una diferencia sustancial en la prevalencia de OA según el método diagnóstico empleado (perímetro de cintura vs. ICA), se realizó un análisis del grado de concordancia diagnóstica entre métodos (TABLAS 6 y 8). Treinta y cinco sujetos fueron diagnosticados de OA con el criterio de perímetro de cintura (36% de la muestra del subestudio). Estos individuos estaban repartidos equitativamente entre los adultos con SD y los controles. El ICA identificó a 79 sujetos con OA (44 adultos con SD [90%] vs. 35 controles [71%]; $p < 0.05$). Cuarenta y cuatro sujetos considerados no obesos por perímetro de cintura fueron reclasificados como OA con el ICA (26 adultos con SD y 18 controles). El índice de correlación kappa para la distribución fue 0.24 (Intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0.13 - 0.34). Este valor osciló entre 0.12 (IC95%: 0.01 - 0.23) en los adultos con SD y 0.35 (IC95%: 0.17 - 0.53) en controles.

		Perímetro abdominal		TOTAL
		Sujetos con OA	Sujetos sin OA	
ICA	Sujetos con OA	34	45	79
	Sujetos sin OA	0	19	19
TOTAL		34	64	98

Tabla 8. Grado de concordancia entre el perímetro abdominal y el índice cintura-altura para el diagnóstico de obesidad abdominal

OA, obesidad abdominal; ICA, índice cintura-altura

Para el análisis posterior se clasificó a los sujetos de acuerdo a la presencia de OA en base al ICA. Al comparar a los adultos SD y OA con aquellos sujetos con SD sin OA (TABLA 9), se observó que los primeros eran significativamente mayores (37 ± 11 años vs. 28 ± 8 años, diferencia de medias 9 ± 9.6 años; $p < 0.05$), por lo que el resto de resultados expuestos corresponden al análisis ajustado por edad y sexo. Los adultos con SD y OA tuvieron valores mayores de IMC (29.5 ± 4.4 vs. 22.8 ± 2.7 kg/m², dif. medias 6.7 ± 3.6 kg/m²; $p < 0.01$) y presentaron una prevalencia mayor de sobrepeso y obesidad por IMC que aquellas personas con SD sin OA (sobrepeso: 17 adultos con SD y OA vs. 1 adulto con SD sin OA; obesidad: 18 adultos con SD y OA vs. ningún adulto con SD sin OA; $p < 0.001$ para la distribución).

Característica clínica	DOWN (n=49)		CONTROL (n=49)	
	Con OA (n=44)	Sin OA (n=5)	Con OA (n=35)	Sin OA (n=14)
Edad (años)	37 ± 11	28 ± 8	46 ± 12	34 ± 9
Género (% varones)	26 (59%)	3 (60%)	16 (46%)	3 (21%)
IMC (kg/m ²)	29.5 ± 4.4	22.8 ± 2.7	26.3 ± 3.4	21.2 ± 2.0
Normopeso	9 (20.5%)	4 (80%)	16 (46%)	14 (100%)
Sobrepeso	17 (38.5%)	1 (20%)	12 (34%)	0
Obesidad	18 (41%)	0	7 (20%)	0
Perímetro de cintura (cm)	95.6 ± 10.9	74.8 ± 3.1	95.4 ± 8.9	76.6 ± 8.1
ICA	0.64 ± 0.07	0.47 ± 0.03	0.57 ± 0.06	0.45 ± 0.03
Grasa corporal total (%)	27.3 ± 9.1	16 ± 11	30.3 ± 7.8	24.1 ± 6.9
Exceso de grasa corporal (n, %)	13 (29.5%)	0	13 (37%)	0
PA sistólica (mmHg)	112 ± 13	117 ± 9	129 ± 11	116 ± 13
PA diastólica (mmHg)	70 ± 9	69 ± 6	80 ± 8	69 ± 11
Hipertensión arterial	0	0	5 (14%)	1 (7%)
Dislipemia	16 (36%)	1 (20%)	9 (26%)	2 (14%)
DM 2	2 (4.5%)	0	0	0
SM	5 (11%)	0	8 (23%)	0
Hipotiroidismo	30 (68%)	2 (40%)	6 (17%)	2 (14%)

Tabla 9. Diferencias antropométricas y clínicas entre adultos con SD y controles, en función de la presencia de obesidad abdominal

OA, obesidad abdominal; IMC, índice de masa corporal; ICA, índice cintura-altura; PA, presión arterial; DM 2, diabetes mellitus tipo 2; SM, síndrome metabólico

Las diferencias en los distintos parámetros de laboratorio entre adultos con SD y OA y aquellos con SD sin OA se exponen en la TABLA 10. Los índices HOMA fueron significativamente mayores en los adultos con SD y OA (HOMA-IR: 3.48 ± 2.62 vs. 1.41 ± 0.36, dif. medias 2.63 ± 1.21; HOMA-β: 164.4 ± 109.8 vs. 82.3 ± 23.1, dif. medias 115.5 ± 48.6; p<0.05 para ambas comparaciones). Los valores de las fracciones de colesterol, TG y PA fueron similares entre grupos. Todos los adultos con SD diagnosticados de glucemia anómala en ayunas, resistencia insulínica según HOMA-IR, DM, y/o SM pertenecían al grupo de sujetos con OA. Todos menos uno de los sujetos con SD diagnosticados de dislipemia también pertenecían a este grupo (p no significativa para todas las comparaciones).

Parámetro analítico (unidad de medida)	DOWN (n=48)		CONTROL (n=34)	
	Con OA (n=44)	Sin OA (n=5)	Con OA (n=25)	Sin OA (n=9)
Glucemia basal (mg/dL)	95 ± 8	91 ± 3	95 ± 7	87 ± 10
Glucemia anómala en ayunas	9 (20.5%)	0	4 (25%)	0
Insulinemia basal (mcU/mL)	14.6 ± 10.5	6.3 ± 1.6	10.7 ± 3.4	5.6 ± 2.4
HbA1c (%)	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.1	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.3
HOMA-IR	3.48 ± 2.62	1.41 ± 0.36	2.58 ± 0.95	1.28 ± 0.6
Resistencia insulínica	11 (25%)	0	2 (12.5%)	0
HOMA-β	164.4 ± 109.8	82.3 ± 23.1	116.1 ± 30.1	69.3 ± 21.4
Colesterol total (mg/dL)	204 ± 33	194 ± 34	212 ± 34	177 ± 24
HDL (mg/dL)	55 ± 13	65 ± 15	61 ± 14	64 ± 14
LDL (mg/dL)	127 ± 32	122 ± 23	129 ± 28	100 ± 24
TG (mg/dL)	107 ± 46	81 ± 21	112 ± 60	55 ± 16
TSH (mU/L)	3.4 ± 2.9	2.0 ± 1.4	2.7 ± 1.4	2.5 ± 1.0

Tabla 10. Descripción de los parámetros de laboratorio de adultos con SD y controles, en función de la presencia de obesidad abdominal

OA, obesidad abdominal; HbA1c, hemoglobina glicada; HOMA-IR, Homeostasis assessment model-resistencia insulínica; HOMA-β, homeostasis assessment model-función de célula β; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos.

Al comparar los sujetos con SD y OA con los controles con OA, los primeros eran significativamente más jóvenes (37 ± 11 años vs. 46 ± 12 años, dif. medias -9 ± 19.9 años; $p < 0.01$), por lo que todos los análisis subsiguientes también se ajustaron por edad y sexo. Los adultos con SD y OA presentaron un IMC significativamente mayor (29.5 ± 4.4 vs. 26.3 ± 3.4 kg/m², dif. medias 3.2 ± 7.4 kg/m²; $p < 0.01$), así como una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad que los controles con OA (sobrepeso: 17 adultos con SD [38.5%] vs. 12 controles [34%]; obesidad: 18 adultos con SD [41%] vs. 7 controles [20%]; $p < 0.05$ para la distribución). Los valores del perfil lipídico y de los índices HOMA fueron similares en ambos grupos (HOMA-IR: 3.48 ± 2.62 vs. 2.58 ± 0.95 ; HOMA-β: 164.4 ± 109.8 vs. 116.1 ± 30.1 ; p no significativa en ambas comparaciones). Sin embargo, los valores de PA fueron sustancialmente menores en el grupo de adultos con SD y OA (PA sistólica: 112 ± 13 vs. 129 ± 11 mmHg, dif. medias -17 ± 22 mmHg; PA diastólica: 70 ± 9 vs. 80 ± 8 mmHg, dif. medias -10 ± 16 mmHg; $p < 0.001$ en ambos casos).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El trabajo actual pone de manifiesto la elevada prevalencia de comorbilidades tratables presente en los adultos con SD, incluso a partir de la tercera década de la vida. Entre éstas, la patología oftalmológica (en un 81% de los sujetos), fundamentalmente las cataratas y el queratocono, las alteraciones tiroideas (56%), fundamentalmente el hipotiroidismo, los problemas neurológicos (12.5%), como demencias y crisis comiciales, y la psicopatología (40%), especialmente la depresión, cobran especial importancia. Las alteraciones del peso también fueron extremadamente prevalentes, ya que nueve de cada diez adultos con SD de la población del sub-estudio comparativo presentó OA por ICA, y más de dos tercios de dicha muestra tuvo sobrepeso u obesidad por IMC.

1. *Características generales de una cohorte de adultos con SD*

Existen muy pocas series que aborden de manera integral la prevalencia de comorbilidades médicas en los adultos con SD. Kerins y cols. describen una prevalencia similar de comorbilidades en una cohorte estadounidense de adultos con SD¹⁵. Sin embargo, en su serie destaca una prevalencia de demencia mucho mayor que la actual (81% en el subgrupo de adultos mayores de 50 años [n=64] vs. 48% en la serie actual [n=23]) y una proporción sustancialmente menor de cataratas (14% vs. 61% en el mismo grupo etario). Como posibles motivos para explicar esta discrepancia encontramos los siguientes: a) el diagnóstico de demencia en ambos estudios ha sido fundamentalmente clínico, sin arreglo a criterios diagnósticos estructurados, por lo que dichos porcentajes pueden reflejar grados distintos de deterioro cognitivo, por lo que probablemente son resultados poco comparables; y b) el estudio de Kerins y cols. se llevó a cabo en una clínica de atención geriátrica, entre cuyos principales motivos de derivación se encontraba la pérdida de capacidades de los sujetos con discapacidad, lo que puede sesgar la prevalencia de deterioro cognitivo. En un estudio realizado por Henderson y cols. sobre una población de adultos con SD en el área de Newcastle, Reino Unido, la prevalencia de múltiples comorbilidades también fue a grandes rasgos similar a las actuales, si bien la ausencia de análisis de la distribución de las patologías por grupos de edad en dicha serie hace difícil realizar una comparación más exhaustiva¹⁶. Tyrrell y cols. describieron una prevalencia de demencia en adultos irlandeses con SD de 13.3%¹⁴. En este trabajo se observó asimismo una mayor prevalencia de crisis comiciales o mioclonías en el grupo de sujetos con demencia, en quienes la edad media de inicio de demencia estaba en 54 años. Estos resultados son muy similares a los presentados en el trabajo actual. Por todo ello se puede concluir que no se han encontrado grandes diferencias en cuanto a la prevalencia global de comorbilidades entre los presentes resultados y los de las cohortes anglosajonas previas.

Los resultados actuales definen dos poblaciones distintas de adultos con SD. En un extremo se encuentra el grupo de adultos jóvenes con SD (menos de 30 años). En muchos casos, éstos han recibido a lo largo de las primeras décadas de vida una asistencia clínica estructurada, basada en protocolos de actuación para la detección precoz de múltiples comorbilidades, todos

ellos desarrollados en los últimos 15 - 20 años^{46, 47}. La mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, celiaquía o inestabilidad atlo-axoidea, así como un mayor porcentaje de adenoidectomías o intervenciones cardíacas en este grupo de edad son reflejo de una mayor estandarización y de una evaluación clínica más sistemática que, junto a una mejoría en las técnicas diagnósticas, permiten un control más estricto e intensivo de diversas patologías. El mayor porcentaje de integración laboral de estos adultos al momento de nuestra valoración puede estar en relación tanto con las mejorías médico-quirúrgicas, como con una mayor disponibilidad de apoyos en la esfera psico-social durante la infancia. En el extremo opuesto encontramos a los adultos con SD mayores de 45-50 años. Estas personas contaron probablemente con unas prestaciones socio-sanitarias menos desarrolladas en las primeras décadas de su vida, y con una asistencia clínica menos organizada. Además, otra explicación para la menor prevalencia de cardiopatía congénita en este grupo de edad es que los resultados actuales podrían reflejar un sesgo de voluntario sano. La pérdida del apoyo paterno y el progresivo aumento en la complejidad de su asistencia podría explicar el mayor porcentaje de sujetos institucionalizados en este segmento. No obstante, este proceso no parece estar relacionado en tanta medida con un aumento paulatino en el número de comorbilidades, como puede ocurrir en la población general, sino con un aumento de la complejidad del cuidado de estas personas en las últimas décadas de su vida, derivado de la pérdida de capacidades y autonomía.

2. Prevalencia de los factores de riesgo vascular en los adultos con SD

De forma general, puede decirse que los adultos con SD presentan un proceso de envejecimiento precoz, expresado en patologías cuya aparición es más tardía en la población general, como son las cataratas, la demencia o la patología articular degenerativa. Sin embargo, es llamativa la ausencia de expresión de este envejecimiento en el aparato cardiovascular, no siendo la enfermedad cardiovascular una patología prevalente en esta población^{18, 19, 48}. En relación con ello, merece la pena llamar la atención sobre la particular distribución de los factores de riesgo cardiovascular en los adultos con SD. Se ha encontrado una elevada proporción de pacientes con sobrepeso/obesidad en base a IMC, así como un porcentaje elevado de sedentarismo en los grupos etarios mayores. Todo ello puede justificar la creciente prevalencia de dislipemia con la edad. Sin embargo, pese a estos hallazgos, la frecuencia del resto de factores clásicos de riesgo vascular es sorprendentemente baja. Estos resultados concuerdan con los publicados por diversos autores, que han demostrado no sólo una baja prevalencia de síndrome metabólico en una cohorte fenotípicamente “predispuesta”, sino una ausencia de afectación vascular subclínica mediante técnicas no invasivas, como el grosor íntima-media carotídeo, y de eventos cardiovasculares mayores en los adultos con SD^{31, 32}.

3. Diferencias en la prevalencia de trastornos de peso entre adultos con SD y controles

La prevalencia de sobrepeso, obesidad y OA observada en nuestra población de adultos con SD fue extremadamente elevada. En este sentido, se han observado ciertas discrepancias respecto a series anteriores. Prasher y Fujiura y cols. describieron una prevalencia de obesidad mayor que la actual (47% de mujeres y 48% de varones; y 43% de mujeres y 25% de varones respectivamente)^{49, 50}. Rubin y cols. encontraron una prevalencia mayor de sobrepeso en su muestra de adultos con SD (56% de los varones y 45% de las mujeres)⁵¹, mientras que Melville y cols. objetivaron una prevalencia menor de obesidad en una población similar⁵². No obstante, dado que estos estudios previos utilizaron puntos de corte diferentes de IMC para establecer las categorías diagnósticas de sobrepeso y obesidad, resulta difícil realizar comparaciones entre trabajos. Un reciente estudio poblacional holandés llevado a cabo en una población de sujetos con discapacidad intelectual describió una prevalencia global del 38% de sobrepeso y 26% de obesidad medidos por IMC, y una prevalencia de OA por índice cintura-cadera de 46%⁵³. Aunque los resultados del subconjunto de adultos con SD no se comunicaron específicamente, la prevalencia global de trastornos del peso fue similar a la actual. Nuestro trabajo es el primero llevado a cabo en una población mediterránea de adultos no-institucionalizados con SD que aborda específicamente esta cuestión. En única serie mediterránea encontrada hasta la fecha, Bertoli y cols., en un estudio realizado mediante encuesta poblacional en Roma, describieron una prevalencia general de trastornos de peso (sobrepeso/obesidad, sin definir los criterios diagnósticos) de 31%, por debajo de la actual, si bien éste no era el objetivo de su estudio, y su análisis no discriminó por estratos etarios⁵⁴. En nuestra población, los adultos con SD realizaban una dieta más saludable que los controles, con un consumo mayor de fruta, verdura y fibra alimentaria. Estas diferencias dietéticas podrían contribuir a explicar parcialmente las diferencias encontradas con las cohortes de origen anglosajón⁵⁵.

4. Influencia de la OA en la prevalencia de trastornos metabólicos entre adultos con SD y controles

En el presente estudio se demuestra una relación significativa entre OA e insulinoresistencia en adultos con SD. Aunque esta relación había sido extensamente descrita en la población general, no había sido confirmada en la población con SD⁵⁶. Los adultos con SD y OA presentaron los índices HOMA de insulinoresistencia más elevados de todos los grupos estudiados; mayores que los sujetos con SD sin OA, y similares a los de los controles con OA. La prevalencia de sobrepeso y obesidad también fue mayor en el subgrupo de adultos con SD y OA. Más aún, estos individuos también presentaron una mayor prevalencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado (glucemia anómala en ayunas) y lipídico (dislipemia, fundamentalmente a expensas de elevaciones de LDL) que los adultos con SD sin OA. La ausencia de significación estadística en estas comparaciones fue probablemente debida al pequeño tamaño muestral en el análisis de subgrupos. Por tanto, la presencia de OA sí condiciona

el desarrollo posterior de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico en adultos con SD. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos y a diferencia de lo observado en la población general, la prevalencia de SM en los adultos con SD y OA fue relativamente baja (aproximadamente del 10%). Estos resultados coinciden con los de Draheim y cols. y de Winter y cols., quienes también encontraron una baja prevalencia de SM en adultos con SD^{57, 58}. de Winter y cols. describieron una prevalencia de SM en esta población del 11.4% y de OA medida por perímetro de cintura de 38.6%. Creemos que la ausencia de SM se pueden explicar por las cifras de PA encontradas en esta población, y por el escaso desarrollo de dislipemia aterogénica (elevación de TG con descenso de HDL). Las cifras de PA de los adultos con SD y OA fueron muy similares a las de aquellos sin OA y menores que las de los controles sin OA. Estos sorprendentes hallazgos no pueden ser explicados con los resultados del presente trabajo, pero sugieren una importante línea de investigación en el futuro.

5. Fortalezas y limitaciones

El estudio actual tiene importantes fortalezas. En primer lugar se trata de la mayor serie de adultos con SD publicada en España. En segundo lugar, se ha realizado una recogida exhaustiva de comorbilidades, uso de medicación y variables socio-demográficas y de laboratorio. En tercer lugar, todos los análisis estadísticos se ajustaron por edad y sexo para evitar posibles variables de confusión. Finalmente, el uso de hermanos como controles en el sub-estudio comparativo contribuye a disminuir el efecto potencial de factores genéticos y ambientales que pudiesen explicar las diferencias observadas entre sujetos con y sin SD. Teniendo en cuenta la práctica ausencia de criterios de exclusión durante el reclutamiento de sujetos, y que los individuos asistidos en la Unidad de atención a adultos con SD podrían representar un 10-15% de la población total de adultos con SD de la Comunidad de Madrid, los autores estiman que los presentes resultados puedan ser generalizables a la población adulta con SD de nuestro entorno.

Sin embargo, el trabajo actual también tiene potenciales limitaciones. En primer lugar, la naturaleza transversal del estudio impide analizar la incidencia de las distintas patologías, lo que permitiría un conocimiento más detallado del proceso de envejecimiento de estos individuos. En segundo lugar, carecemos de una recogida sistemática de datos sobre comorbilidades respiratorias, importantes en esta población dada la elevada incidencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. En tercer lugar, dado que los porcentajes recogidos reflejan los diagnósticos atribuidos a los pacientes en el momento de la primera valoración en nuestra Unidad, se podría dudar de la calidad de los mismos, ya que pudieron haber sido hechos por personal sanitario sin experiencia en la atención de personas con discapacidad. Para evitar esta limitación decidimos registrar los diagnósticos previos una vez realizada la primera consulta en nuestra unidad. En relación con el sub-estudio comparativo, también encontramos limitaciones adicionales. La pérdida unilateral de información de laboratorio en el grupo control podría haber minimizado las diferencias encontradas. Se ha utilizado un punto de corte de HOMA-IR muy específico para el

diagnóstico de insulinoresistencia, lo que también ha podido conducir a un infradiagnóstico de estos casos. Sin embargo, el uso de un punto de corte más bajo, de mayor sensibilidad, habría conducido a un mayor número de diagnósticos en el grupo de sujetos con OA, incrementando las actuales diferencias y reforzando las presentes conclusiones. Finalmente, los autores reconocen también la posibilidad de que las familias que han buscado la atención en nuestra Unidad puedan contar con familiares con SD con necesidades más complejas.

6. Reflexiones finales

En resumen, hemos observado una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables en los adultos con SD. Creemos que este hecho justifica la necesidad formar y consolidar equipos multidisciplinares de trabajo, coordinados por médicos generalistas, especialmente entrenados en la atención a personas con discapacidad. El estudio actual puede ser considerado un paso inicial para futuras líneas de investigación, que permitan describir de manera más definitiva el proceso de envejecimiento en esta población y así mejorar su asistencia a lo largo del mismo.

En segundo lugar, se ha encontrado una prevalencia muy elevada de sobrepeso, obesidad y OA en la población adulta con SD. En relación con estos hallazgos, se ha demostrado también una mayor prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y de dislipemia en el grupo de adultos con SD y OA. Sin embargo, a la luz de los presentes resultados aparecen nuevas preguntas: si los adultos con SD tienen una prevalencia mayor de trastornos de peso y unos parámetros de insulinoresistencia mayores, ¿por qué no desarrollan el fenotipo completo de SM, con dislipemia aterogénica e hipertensión arterial?, y más aún, ¿qué mecanismos evitan el ulterior desarrollo de daño vascular subclínico y eventos cardiovasculares en esta población? Creemos que existen al menos dos vías de investigación que deben ser exploradas en mayor detalle: el papel regulador de distintas adipocitoquinas sobre el metabolismo lipídico en estos sujetos, y los mecanismos que expliquen su hipotensión arterial sostenida. Se han descrito importantes diferencias en el balance entre leptina y adiponectina en adultos con SD respecto a la población general, como apuntan Corsi y cols. y Adelekan y cols.^{28, 59}. La adiponectina, que ejerce un papel protector frente al desarrollo de DM, inflamación y enfermedades cardiovasculares, habitualmente disminuye en los sujetos con acúmulo de grasa visceral⁶⁰. Sin embargo, en los sujetos con SD sus niveles aumentan con la edad, mientras que los niveles de leptina decrecen, y este peculiar balance podría ejercer un efecto metabólico neto favorable tanto en el metabolismo tisular adiposo como en la función endotelial²⁸. Desgraciadamente, en la actualidad se desconocen los mecanismos que regulan la producción de estas citoquinas en el tejido adiposo de los sujetos con SD, por lo que esta hipótesis sólo se ha explorado puntualmente. El segundo foco de interés se centra sobre la regulación de la PA en los sujetos con SD. Para justificar los valores encontrados de PA y frecuencia cardiaca se ha sugerido que podría existir una hipoactividad simpática mantenida^{61, 62}. Es posible que mediante nuevos métodos de análisis de PA, como la

monitorización ambulatoria o la bioimpedancia eléctrica transtorácica, se pueda profundizar en este análisis, con consecuencias posiblemente relevantes para la población general⁶³.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los adultos con SD presentan una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables, propias de un proceso de envejecimiento precoz, incluso a partir de la tercera década de la vida. Entre ellas, destacan la patología oftalmológica, las alteraciones tiroideas, el deterioro cognitivo y la psicopatología.

2. Se distinguen dos grandes poblaciones diferenciadas de adultos con SD: una compuesta por adultos jóvenes, con un acceso presuntamente mayor a una asistencia clínica estandarizada de alto nivel y mayores apoyos en la esfera psico-social; y otra compuesta por adultos mayores de 45-50 años, en quienes una probable menor estandarización en su asistencia clínica previa, la pérdida de apoyo paterno y el progresivo aumento en la complejidad de su asistencia han condicionado una mayor tasa de institucionalización y menores tasas de integración social y laboral.

3. La prevalencia de trastornos de peso en los adultos con SD, medida por IMC o por ICA, es muy elevada. No obstante, la prevalencia de otros factores clásicos de riesgo vascular, como la hipertensión o la DM, es claramente menor que en la población general.

4. La presencia de OA sí condiciona una frecuencia mayor de trastornos del metabolismo hidrocarbonado (en forma de resistencia insulínica y glucemia anómala en ayunas) y lipídico (en forma de dislipemias por hipercolesterolemia LDL) en los adultos con SD.

5. Pese a la elevada prevalencia de trastornos de peso en esta población, el sedentarismo creciente con la edad, y las alteraciones metabólicas mencionadas, se ha encontrado una baja prevalencia de SM en la población adulta con SD y OA.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Roizen NJ, Patterson D. Down's Syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
2. Chromosomal syndromes: common and/or well-known syndromes. En: Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE, eds. *Gorlin's syndromes of the head and neck*. 5ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
3. Florez J, Ruiz E. Síndrome de Down. En: Del Barrio JA ed. *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones*. Madrid: FEAPS; 2006. [acceso 12 junio 2014]. Disponible en: <http://www.feaps.org/archivo/publicaciones-feaps/libros/coleccion-feaps/308-sindromes-y-apoyos-panoramica-desde-la-ciencia-y-desde-las-asociaciones.html>.
4. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact antenatal screening for Down's Syndrome in France, 1981-2000. *BJOG*. 2004;111:485-90.
5. Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: Analysis data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ*. 2009;339:b3794.
6. Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keane RJ, et al. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. *BJOG*. 2000;107:1453-9.
7. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1336-40.
8. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *Lancet*. 2002;359:1019-25.
9. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002;62:390-3.
10. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellekjær L, Linet M, Adami HO, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med*. 2003;163:705-11.
11. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:642-9.

12. Zhu JL, Hasle H, Correa A, Schendel D, Friedman JM, Olsen J, Rasmussen SA. Hospitalizations among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:650-7.
13. van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RM, Evenhuis HM. Prevalence of visual impairment in adults with intellectual disabilities in the Netherlands: cross-sectional study. *Eye (Lond)*. 2006;20:1004-10.
14. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1168-74.
15. Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down Syndrome: A descriptive analysis. *Downs Syndr Res Pract*. 2008;12:141-7.
16. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract*. 2007;57:50-5.
17. Conclusions of the 6th World Congress on Down syndrome. Madrid, 23rd-26th October 1997. *Down Syndr Res Pract*. 1998;5:47-8.
18. Murdoch JC, Christine Rodger J, RAO SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: an atheroma-free model? *BMJ*. 1977;2:226-8.
19. Raina T, McGrath E, Gunn J. Myocardial infarction in a patient with Down syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Cardiol*. 2011;34:87-9.
20. Ylä-Herttuala S, Luoma J, Nikkari T, Kivimäki T. Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1989; 76:269-72.
21. Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF. Low blood pressure in Down's Syndrome. A link with Alzheimer's Disease? *Hypertension*. 1996; 28:569-75.
22. Van den Akker M, Maaskant MA, Van der Meijden RJ. Cardiac diseases in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2006; 50:515-22.
23. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006; 49:1179-82.
24. Ohyama Y, Utsugi T, Uchiyama T, Hanaoka T, Tomono S, Kurabayashi M. Prevalence of diabetes in adult patients with Down's Syndrome living in a residential home. *Diabetes Care*. 2000; 23:705-6.

25. Nishida Y, Akaoka I, Nishizawa T, Maruki M, Maruki K. Hyperlipidaemia in patients with Down's syndrome. *Atherosclerosis*. 1977;26:369-72.
26. Pueschel SM, Craig WY, Haddow JE. Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1992; 36:365-9.
27. Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. Evaluation of urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in children with Down's syndrome. *Life Sci*. 2011; 89:655-61.
28. Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R, et al. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Role of adiponectin. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 48: 106-9.
29. Chadeaux B, Ceballos I, Hamet M, Coude M, Poissonnier M, Kamoun P, et al. Is absence of atheroma in Down's Syndrome due to decreased homocysteine levels? *Lancet*. 1988; 2:741.
30. Licastro F, Marocchi A, Penco S, et al. Does Down's syndrome support the homocysteine theory of atherogenesis? Experience in elderly subjects with trisomy 21. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006; 43:381-7.
31. Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down's syndrome. *Am J Cardiol*. 2010; 106:1512-6.
32. Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WLS, Gouvea SA, Vasconcellos MJ, Cunha RS, et al. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down's syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:375-81.
33. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;80:213-7.
34. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
35. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, education, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35:S64-S71.

37. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al.; for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults. European Clinical Practice Guidelines. *Obes Facts*. 2008;1:106-16.
38. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:275-86.
39. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23:247-69.
40. Deurenberg P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, et al. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:973-9.
41. Going SB, Lohman TG, Cussler EC, Williams DP, Morrison JA, Horn PS. Percent body fat and chronic disease risk factors in U.S. children and youth. *Am J Prev Med*. 2011;41:S77-S86.
42. Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Development of youth percent body fat standards using receiver operating characteristic curves. *Am J Prev Med*. 2011;41:S93-S99
43. Block G, Gillespie C, Rosenbaum EH, Jenson C. A rapid food screener to assess fat and fruit and vegetable intake. *Am J Prev Med*. 2000;18:284-8.
44. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insuline concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
45. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:530-3.
46. Cohen WI, Patterson B, eds. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision (Down syndrome preventive medical checklist). Down Syndrome Medical Interest Group. *Down Syndrome Quarterly*. 1999;4:1-15.
47. Programa español de salud para personas con síndrome de Down. Down España. 2011[consultado 12 abril 2014]. Disponible en http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L_downsalud.pdf.

48. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Penning C, Evenhuis HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disabilities. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2009;114:427-36.
49. Prasher VP. Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *J Intellect Disabil Res.* 1995;39:437-41.
50. Fujiura GT, Fitzsimons N, Marks B. Predictors of BMI among adults with Down syndrome: the social context of health promotion. *Res Dev Disabil.* 1997;18:261-74.
51. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard.* 1998;36:175-81.
52. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: A case-control study. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49:125-33.
53. de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TIM, Evenhuis HM, Echteld MA. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 2012;33:1722-31.
54. Bertoli M, Biasini G, Calignano MT, Celani G, De Grossi G, Digilio MC, et al. Needs and challenges of daily life for people with Down syndrome residing in the city of Rome, Italy. *J Intellect Disabil Res.* 2011;55:801-20.
55. Bullo M, Garcia-Aloy M, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Fernandez-Ballart JD, Fiol M et al; for the PREDIMED study investigators. Association between a healthy lifestyle and general obesity and abdominal obesity in an elderly population at high cardiovascular risk. *Prev Med.* 2011;53:155-61.
56. Reaven GM. Insulin resistance: The link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95:875-92.
57. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2002;107:201-11.
58. de Winter CF, Magilsen KW, Van Alfen JC, Willemsen SP, Evenhuis HM. Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability. *Fam Practice.* 2011;28:141-4.
59. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics.* 2012;129:e1382-87.
60. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: A key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:267-78.
61. Goulopoulou S, Baynard T, Collier S, Giannopoulou I, Figueroa A, Beets M, et al. Cardiac autonomic control in individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006;111:27-34.

62. Agiovlasitis S, Collier SR, Baynard T, Echols GH, Goulopoulou S, Figueroa A, et al. Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2010;31:857-63.
63. Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Toff I, Stergiou GS, et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press.* 2013;22:3632-70.

ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR EL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, a 01 de marzo de 2012

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa en su reunión del día 23-02-12 (acta 04/12) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Valoración de la afectación vascular subclínica, medida a través del grosor íntima-media, la velocidad onda de pulso y el índice de aumento, en sujetos adultos con síndrome de Down.

Nº de Registro: PI-596

Investigador principal: Diego Real de Asúa Cruzat, Pedro Parra Caballero, Ramón Costa Segovia, Fernando Moldenhauer Díaz, Carmen Suárez Fernández (Servicio de Medicina Interna)

Ponentes: D. Ochoa, C. Martínez

Decisión tomada: Aprobación (23-02-12)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de la Princesa.

Fdo: **Dra. Mª de Mar Ortega Gómez**
Secretaria del C.E.I.C

ANEXO 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

A. Comunicaciones orales

1. Costa R, Parra P, **Real de Asúa D**, García C, Moldenhauer F, Suárez C. ¿Arterioesclerosis en adultos con síndrome de Down? Comunicación oral RV-26. XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2013;213(Espec Congr):68.

B. Pósters

1. **Real de Asúa D**, Parra P, Costa R, Garcia C, Moldenhauer F, Suárez C. Prevalencia de obesidad y alteraciones metabólicas en adultos con síndrome de Down. Comunicación póster RV-093. XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2013;213(Espec Congr):735.
2. Costa R, Parra P, **Real de Asúa D**, Moldenhauer F, Suárez C. Cardiovascular risk profile in adults with Down Syndrome. Comunicación poster RV-57. 11th Congress of the European Federation of Internal Medicine - XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2012;212(Espec Congr):435.
3. **Real de Asúa D**, Costa R, Parra P, Moldenhauer F, Suárez C. Obesity-related phenotypic differences in adults with Down's syndrome. Comunicación poster RV-074. 11th Congress of the European Federation of Internal Medicine – XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2012;212(Espec Congr):441.
4. Parra P, **Real de Asúa D**, Costa R, Moldenhauer F, Suárez C. Assessment of subclinical vascular disease in adults with Down's syndrome. Comunicación poster RV-152. 11th Congress of the European Federation of Internal Medicine – XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2012;212(Espec Congr):472

ANEXO 3. PUBLICACIONES DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

1. **Real de Asúa D**, Quero M, Moldenhauer F, Suárez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2014, *en prensa*.
2. **Real de Asúa D**, Costa R, Parra P, Moldenhauer F, Suárez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes Metab J* 2014;38(6): *en prensa*. (DOI <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2014.38.6.???>)
3. **Real de Asúa D**, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suárez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glycemic and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2014;35:2942-9. (PMID 25108610)