



PROYECTO TRIGR

(Trial to Reduce Insulin Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk)

1. INTRODUCCIÓN
2. ANTECEDENTES
3. PROTOCOLO
 - 3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - 3.3. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

1. INTRODUCCIÓN

El Proyecto TRIGR es un estudio de intervención dietética que se realiza en recién nacidos con riesgo genético de desarrollar diabetes. Este proyecto está basado en el control de la alimentación del lactante en los primeros 6 meses de vida.

Las características del proyecto TRIGR son:

1. Es un estudio internacional multicéntrico (ver apartado "**Lista de centros participantes**"). El proyecto incluirá a 2800 recién nacidos de todo el mundo (Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia)
2. El proyecto va dirigido a **recién nacidos** que sean **familiares de primer grado** de diabéticos tipo 1 (**padre, madre o hermano/a**) que tengan HLA de riesgo de desarrollar diabetes
3. Es un estudio randomizado y doble ciego
4. Se realiza una **vigilancia estricta** de la dieta durante los primeros 6 meses de vida. **El proyecto controla la ingesta de proteínas de leche de vaca durante los 6 primeros meses de vida**. Los niños son randomizados en el momento del nacimiento a una de las dos posibilidades de lactancia artificial (una fórmula infantil normal o una fórmula infantil hidrolizada). **SE RECOMIENDA LA LACTANCIA MATERNA** y, únicamente cuando ésta no es posible o se requiera un suplemento se darán estas fórmulas infantiles. A partir de los 6 meses de edad, todos los niños llevarán una dieta idéntica al resto de lactantes de su edad.
5. Desde el punto de vista pediátrico, todos los niños seguirán las recomendaciones generales de su pediatra.

2. ANTECEDENTES

Se sabe que la diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune cuya etiología es tanto de origen genético como ambiental. Así, se conoce que los familiares de primer grado tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes que la población general.

Dentro de los factores ambientales, ciertos virus y algunos componentes de la dieta (proteínas de la leche de vaca, etc) han sido propuestos como posibles desencadenantes del proceso autoinmune que conlleva a la destrucción de la célula beta del páncreas.

En estudios epidemiológicos realizados en modelos animales de diabetes (ratas *Bio Breeding* y ratones *Non Obese Diabetic*) para estudiar la influencia del tipo de dieta en el desarrollo de la diabetes se vio que, las dietas a base de hidrolizado de caseína tenían un efecto protector contra la diabetes. Estos estudios en animales sugieren además, que las proteínas de la leche de vaca influyen en el desarrollo del proceso autoinmune. Esta influencia parece ser especialmente intensa en los primeros meses de la vida.

Existen numerosos estudios epidemiológicos en seres humanos que han tratado de demostrar si existe alguna relación entre la duración de la lactancia materna y el riesgo de desarrollar diabetes. Uno de estos estudios se llevó a cabo en Finlandia –*"Childhood Diabetes in Finland"* (DiMe)– y mostró que la lactancia materna corta y la introducción temprana de fórmulas infantiles a base de leche de vaca, podrían aumentar el riesgo de desarrollar diabetes en los niños.

Entre 1995 y 1999 se llevó a cabo un estudio piloto TRIGR en el que se evaluó la posibilidad de realizar este proyecto realizando un *screening genético* y estudiar la aparición de variables inmunológicas durante los primeros años de la vida (estudio de presencia/ausencia de autoanticuerpos específicos para diabetes). Este estudio mostró que existían diferencias entre el grupo control y el grupo que tomaba una fórmula infantil con hidrolizado de caseína. Los resultados de este segundo estudio piloto TRIGR sugirieron que modificar la respuesta inmune (frecuencia de autoanticuerpos) en los niños con riesgo genético de desarrollar diabetes podría ser posible.

Basándose en todas estas observaciones, el Grupo de Estudio del Proyecto TRIGR planteó realizar un estudio de intervención nutricional en recién nacidos con un elevado riesgo genético para contraer la enfermedad. **Este estudio propone confirmar o desmentir si el hecho de excluir las proteínas de la leche de vaca de la dieta de los niños disminuye el riesgo de diabetes en el futuro.**

3. PROTOCOLO

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. El padre, la madre o el hermano del niño que va a nacer tenga diabetes tipo 1 según los criterios de la Organización Mundial de la Salud
2. Los padres o el representante legal firmen el Consentimiento Informado

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Uno de los hermanos del niño que va a nacer esté participando en el Estudio TRIGR
2. Embarazo múltiple
3. Los padres no quieren o no pueden alimentar al bebé con productos preparados a base de leche de vaca por algún motivo (razones religiosas, culturales, etc)
4. El recién nacido posea alguna anomalía cromosómica, malformación congénita, fallo respiratorio que requiera ventilación asistida, deficiencias enzimáticas, etc
5. La edad gestacional del recién nacido sea menor de 36 semanas
6. Incapacidad de los padres de participar en el estudio (no tengan acceso al centro de salud, no tengan teléfono, etc)
7. El bebé haya tomado alguna otra fórmula infantil (que no sea *"Nutramigen"*) antes de la randomización
8. El bebé tenga más de 7 días en el momento de la randomización
9. No haya sido posible obtener una muestra para el estudio genético antes de la edad de 8 días

3.3 PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Previamente al nacimiento, el equipo investigador habrá informado al personal del hospital donde vaya a nacer el niño sobre las peculiaridades del estudio. En el momento del parto se tomarán muestras de sangre de cordón para el estudio genético y, además, se insistirá en no dar al recién nacido ninguna fórmula infantil habitual. En caso de que la lactancia materna no fuese posible, se utilizará la fórmula de Estudio a la que haya sido randomizado el niño (las fórmulas de Estudio son proporcionadas por el equipo investigador).

Tras conocer el resultado del estudio genético (4-14 días) se informará a la familia sobre el mismo. En caso de que el HLA no sea de riesgo, el niño quedará excluido del estudio.

Los recién nacidos que participen en el estudio visitarán el centro de Estudio a las edades de 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y también a los 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años de edad, así como en el caso de que el niño debute con diabetes. En cada visita el niño será atendido por un pediatra del centro que le examinará y registrará las observaciones de la exploración física. En las visitas se tomarán muestras de sangre para el estudio serológico (auto anticuerpos).

En las visitas de los 12, 24 meses y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años se analizarán localmente la glucosa sanguínea y la hemoglobina glicosilada. A la edad de 6 y 10 años se realizará un test de sobrecarga oral de glucosa (OGTT) a todos los participantes del estudio.

INTERVENCIÓN DIETÉTICA

A cada participante del proyecto TRIGR se le randomizará a uno de los dos tipos de fórmula de Estudio (fórmula infantil normal o fórmula infantil hidrolizada). Las fórmulas de Estudio se encuentran codificadas con colores y no son distinguibles una de otra. Estos dos tipos de fórmula infantil están fabricados por *Mead Johnson Nutritionals* (Evansville, IN, USA) y son productos que se encuentran en el mercado. Se recomienda a las madres que den lactancia materna. Únicamente cuando la lactancia materna no fuese posible o fuese necesario un suplemento se daría la fórmula de Estudio correspondiente.

Asimismo, se realizarán entrevistas dietéticas a las 2 semanas, y a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 meses de la vida del niño. Estas entrevistas registrarán la alimentación del bebé durante el periodo de intervención dietética y, además se dará asesoramiento dietético sobre la alimentación del bebé. A los 6 meses de edad finalizará el periodo de intervención dietética y la dieta del bebé no será diferente del resto de los bebés de su edad.

Tanto el protocolo de seguimiento como la intervención dietética estarán supervisados por el equipo investigador responsable del proyecto TRIGR en Finlandia. El investigador principal es el Profesor Hans K. Akerblom (Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia). En el País Vasco los investigadores principales son los Dres. L. Castaño y P. Martul del Hospital de Cruces.

Link de información

www.trigr.org

Personas de contacto en el Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

Dr. Luis Castaño
Dr. Pedro Martul

Grupo de Endocrinología Pediátrica
Grupo de Investigación en Diabetes
Hospital de Cruces
Teléfono: 94 6006376 (Preguntar por la Srta. Teba González)
Fax: 94 6006076
Correo electrónico: investi5@hcru.osakidetza.net
lcastano@hcru.osakidetza.net
pmartul@hcru.osakidetza.net

Lista de Centros Participantes

España

Hospital de Cruces Osakidetza, Barakaldo, Bizkaia
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Finlandia

University of Turku
Hospital for Children and Adolescents
University of Helsinki
Kymenlaakson Central Hospital, Kotka
Paijat Hame Central Hospital, Lahti
Tampere University Hospital, Tampere
Central Hospital of Satakuta, Pori
Central Finland Central Hospital, Jyväskylä
South Ostrobothnia Central Hospital, Seinäjoki
Hyvinkää Hospital, Hyvinkää
Kuopio University Hospital, Kuopio
University of Oulu, Oulu
Kanta Hame Central Hospital, Hameenlinna
Central Hospital of Vaasa, Vaasa
South Karelian Central Hospital, Lappeenranta
Mikkeli Central Hospital, Mikkeli

Estonia

Tallinn Children's Hospital, Tallinn
Tartu University Children's Hospital, Tartu

Alemania

Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover
Klinik für Allgemeine Pädiatrie Charité, Berlin

Hungría

Semmelweis Medical University, Budapest

Italia

Policlinico Campus Bio-Medico, Roma
Ospedale S. Eugenio, Roma
Ospedale Fatebenefratelli, Roma
Policlinico Gemelli, Roma
Ospedale Pertini, Roma
Azienda Ospedaliera "G-Brotzu", Cagliari

Holanda

University Hospital, Rotterdam

Polonia

Medical University of Wrocław, Wrocław
Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow
Silesian School of medicine, Katowice

Suecia

Linköping's University, Linköping

Uddevalla Hospital, Uddevalla
Drottning Silvias Barnsjukhus, Gothenburg
Falun Hospital, Falun
Halmstad Hospital, Halmstad
Trollhattan Hospital, Trollhattan
Boras Hospital, Boras
Karlskrona Hospital, Karlskrona
University Hospital, Orebro
Ryhovs Hospital, Jonkoping

Suiza

University Children's Hospital, Zurich

Canadá

University of Western Ontario, London, Ontario
University of British Columbia, Vancouver, British Columbia
Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta
Walter Mackenzie Health Sciences, Edmonton, Alberta
University of Manitoba- Children Hospital, Winnipeg, Manitoba
Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario
Université Laval, Quebec City, Quebec
Saint John Regional Hospital, Saint John, New Brunswick
Hospital Ste. Justine, Montreal, Quebec
McGill University Health Centre, Halifax, Nova Scotia
Janeway Child Health Centre, St John's, Newfoundland

Estados Unidos

Children's Hospital and University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
University of Washington, Seattle, Washington
Washington University, St. Louis, Missouri
University at Los Angeles, Los Angeles, California
Ponce University, Puerto Rico
Columbia University, New York, New York

Australia

New Children's Hospital, Parramatta, New South Wales