DIABETES MELLITUS EN EL NIÑO, UNA CONDICIÓN CRECIENTE

CHILDHOOD DIABETES MELLITUS: AN INCREASING CONDITION

DRA. FRANCISCA EYZAGUIRRE C. (1) Y DRA. VERÓNICA MERICQ G. (1).

1. Departamento de Pediatría. Endocrinología Infantil. Clínica Las Condes. panquisca@yahoo.com

RESUMEN

La diabetes mellitus se caracteriza por hiperglicemia de diversas etiologías. Se diagnostica con un cuadro clínico de polidipsia, poliuria, baja de peso y polifagia, asociado a glicemias superiores a 125 y 200 mg/dl en ayunas y postprandiales, respectivamente. La ADA las clasifica en tipo 1, 2, tipos específicos y gestacional. La tipo 1 es la más frecuente en el niño, de inicio agudo y requiere tratamiento permanente con insulina. Su incidencia ha aumentado en Chile hasta 4-5 casos/100.00 niños menores de 15 años por año. La tipo 2, se asocia a obesidad, y su terapia se basa en dieta y ejercicio antes de agregar medicamentos orales insulino sensibilizantes. Dentro de los tipos específicos las diabetes tipo MODY 2 y 3 son las más frecuentes. Presentan hiperglicemias de intensidad variables, el tratamiento va desde dieta hasta hipoglicemiantes orales y algunas pueden evolucionar con complicaciones a largo plazo. La diabetes neonatal es monogénica y el defecto se puede ubicar en el canal de K o el receptor de sulfonilureas. En resumen, la diabetes ha aumentado en niños, realzando la importancia de una sospecha precoz para otorgar un tratamiento adecuado y oportuno, lo que significará disminuir la mortalidad al inicio de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes MODY, diabetes neonatal.

SUMMARY

Diabetes mellitus is characterized by hyperglycemia caused by different etiologies. Its diagnosis is made with clinical signs as polyuria, polydipsia, weight loss and polyphagia associated with glucose >125 and 200 mg/dl fasting and postprandial, respectively. ADA classifies diabetes as type 1, 2 specific types and gestational. Type 1 is more prevalent in children, with an acute beginning and it requires permanent insulin treatment. Type 1 diabetes incidence has increased, reaching yearly 4-5 new cases per 100.000 adolescents younger than 15 years of age. Type 2 is associated with obesity and it is managed with diet and exercise, before adding hypoglycemiant medication. MODY 2 and 3 are the most frequent types of MODY. Usually MODYs show different levels of hyperglycemia, and the treatment includes diet or hypoglycemiant drugs and some types of them may develop long term complications. Neonatal diabetes is monogenic and the defect is usually located in K channel or sulfonylurea receptor. In summary, diabetes is an increasing condition in children, highlighting the importance to suspect it in order to provide them a timely and adequate treatment, reducing the mortality at the beginning of diabetes and its long term complications.

Key words: Type1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, MODY, neonatal diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se define como una condición caracterizada por una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que se traduce en hiperglicemia de manejo variable, según sea el mecanismo fisiopatológico.

La ADA (Asociación Americana de Diabetes) ha establecido puntos de corte para establecer el diagnóstico, el cual consiste en hacer una prueba de tolerancia a la glucosa para medir glicemia con una muestra luego de 8 horas de ayuno, la que debe sobrepasar los 125 mg/dl y otra muestra luego de una carga de 1,75 gramos por kilogramo de peso (máximo 75 gramos) vía oral, con un valor superior a 200 mg/dl (1). Muchas veces los niños pueden consultar con un cuadro clínico de polidipsia, polifagia, poliuria y baja de peso, elementos que determinan una alta sospecha de diabetes mellitus. En estos casos una muestra al azar con valores superiores a 200 mg/dl, también es un criterio diagnóstico.

La diabetes en un niño corresponde en la gran mayoría de los casos a diabetes mellitus tipo 1 (2). Sin embargo, hoy en día se debe tener presente con mayor frecuencia la posibilidad de una diabetes tipo 2, una diabetes monogénica o una inducida por medicamentos.

Artículo recibido: 16-06-09
Artículo aprobado para publicación: 29-07-09

La presentación es muy variada, lo que muchas veces dificulta el diagnóstico. La hiperglicemia progresiva produce poliuria y polidipsia, con baja de peso, pese a que exista polifagia concomitante (3). Este conjunto de síntomas se presentan en forma más bien aguda en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, pero en la tipo 2, la clínica es mucho más larvada, lo que reduce el índice de sospecha. El cuadro clínico tiende a ser más agudo y severo a menor edad al debut de la DM1, según datos de un estudio chileno reciente en niños (4). Los antecedentes familiares son frecuentes de encontrar en la diabetes tipo 2 (DM2), no así en la tipo 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DIABETES (1)

1. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)
2. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
3. Tipos específicos
4. Diabetes gestacional

Diabetes mellitus tipo 1

Chile se ubica entre los países de incidencia intermedia dentro de Latinoamérica, con 4-5 casos / 100.000 niños menores de 14 años por año, muy lejos de Finlandia, Cerdeña, Canadá y Suecia, que alcanzan entre 30-43 casos / 100.000 niños menores de 14 años por año. Estas grandes diferencias entre los países sugieren que para el desarrollo de la diabetes se produce una importante interacción entre factores genéticos y ambientales.

En la Región Metropolitana, en este mismo grupo de edad la incidencia de diabetes en el período 1986-1992 fue estimada en 2,36/ 100.000 por año. Según cifras actualizadas, la tasa promedio de incidencia determinada para el período total 2000-2004 fue de 6,58/100.000 habitantes/año, observándose un aumento en la tasa de incidencia registrada en el año 2000 de 5,44 casos/ 100.000 habitantes/año a 8,33 casos /100.000 habitantes/año el año 2004 (5). Dentro de estos datos destaca el hecho que la incidencia de diabetes tipo 1 se duplicó en el grupo entre 0-4 años y al momento del debut el cuadro fue mucho más grave en este grupo etario. Este tipo de DM corresponde a un 70-80% de los casos de DM en niños, en los cuales existe una destrucción de las células beta del páncreas por un mecanismo inmunológico celular, cuyos desencadenantes no se han identificado aún (2, 3). Los anticuerpos que participan en este daño son anti glutámico-decarboxilasa (GAD 65), anti tirosin fosfatasa (IA-2β), anti insulina (IAA) y anti islotes (IA-2), los cuales pueden ser cuantificados en el periodo cercano al debut, inclusive antes que éste se produzca. Este daño determina insulinopenia y hace necesario el uso de insulina exógena. Actualmente se cuenta con insulinas sintetizadas por ingeniería genética, las cuales se dividen según su tiempo de acción en largas o cortas. Dentro de las de larga duración se encuentra la insulina NPH y los análogos como glargina (Lantus®) y detemir (Levemir®) y dentro de las de acción corta se encuentra la insulina cristalina y los análogos de acción ultra rápida, como son lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®). Estos últimos pueden utilizarse en las bombas de infusión continua de insulina, en las cuales se programa una infusión como basal y bolos prandiales según la carga de hidratos de carbono de cada comida. El tratamiento de la diabetes en el niño implica un equipo multidisciplinario donde participa el paciente, su familia y su entorno escolar, el médico y enfermera tratantes, psicólogos y nutricionistas, quienes buscan que el niño se autocontrole y mantenga adecuados niveles de hemoglobina glicosilada de acuerdo a su edad, promoviendo que el complejo manejo de su condición le permita un desarrollo lo más normal posible. Este tratamiento permitirá prevenir las complicaciones a largo plazo (2).

Diabetes mellitus tipo 2

En este caso existe un predominio de insulinoresistencia por parte de los tejidos periféricos asociado a una insulinopenia relativa y no total, como es en la diabetes tipo 1. Corresponde al 10-50% de los cuadros de DM en niños de 10-19 años según la etnia estudiada. Es más prevalente en hispanos, afro-americanos, aborígenes del pacífico y amerindios. Su etiología específica es aún desconocida, pero hay una mezcla poligénica en conjunto con factores ambientales principalmente algún grado de obesidad. Dado el aumento mundial de la obesidad infanto-juvenil, esta diabetes es cada vez más frecuente a menor edad (6). Existen estudios chilenos que demuestran una baja incidencia de diabetes tipo 2 entre adolescentes obesos al compararlos con estudios norteamericanos, donde es mucho más frecuente, probablemente porque esos pacientes presentan un grado de obesidad mucho más severa (7). Es necesario hacer estudios prospectivos de niños y adolescentes obesos para conocer la verdadera incidencia actual de esta diabetes en este grupo etario.

Esta condición generalmente no requiere tratamiento con insulina, excepto en etapas tardías y en ocasiones al debut cuando se presentan casos con cetoacidosis e hiperglicemias muy severas. El manejo fundamental se basa en una alimentación saludable que permita normalizar el peso y el ejercicio que permite mejorar la sensibilidad a insulina. Si con esas medidas no se logra un buen control glicémico, deben asociarse medicamentos sensibilizantes a insulina. En la niñez y adolescencia el único autorizado por la FDA es la metformina. El mayor riesgo de este tipo de diabetes son las complicaciones micro y macrovasculares, que favorecen el desarrollo de retinopatía, nefropatía, neuropatía e infarto agudo al miocardio a largo plazo.

TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

En la tabla 1 se resumen los diferentes tipos específicos de DM, cuyos mecanismos fisiopatológicos son muy variados.

Diabetes MODY (maturity onset diabetes of the young)

Especial mención merecen este tipo de diabetes monogénicas que corresponden al <5% de las DM y generalmente se presentan en menores de 25 años (8). Esta diabetes se hereda en forma autosómica dominante, es casi exclusiva de la población caucásica, generalmente de inicio en la pubertad, en forma gradual, sin cetosis ni evidencias de autoinmunidad. En estos casos la secreción de insulina es variable y la sensibilidad normal. Muchas veces el diagnóstico puede pasar desapercibido o demorarse, ya que la clínica es muy larvada. Lo más habitual es la pesquisa de glicemia alterada de ayuno (> 100 mg/dl) sin otros síntomas ni signos (8). Los MODY 2 y 3 son los más frecuentes y en el caso del tipo 3 puede requerir tratamiento con insulina o sulfonilureas, ya que estos pacientes pueden desarrollar complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. En general los pacientes con diabetes MODY no presentan complicaciones a

largo plazo, pero en algunos casos se indica dieta y/o hipoglicemiantes orales para su manejo. En la tabla 2 se resumen los diferentes tipos de diabetes MODY (9, 10).

Diabetes neonatal

Esta condición, con una incidencia de 1 caso en 400.000 - 500.000 RN vivos se presenta en los 6 primeros meses de vida, se define como un cuadro de hiperglicemia sostenida por un mes, asociada a deshidratación y compromiso severo del estado general, la cual requiere insulina para su manejo por más de 2 semanas. Se han descrito dos tipos: ***transitoria y permanente.*** La primera, generalmente es diagnosticada antes de la primera semana de vida, los niños son de muy bajo peso al nacer y tiende a la remisión a las 12 semanas de vida, con una reaparición posterior a edades variables, generalmente en la pubertad. Su etiología se basa en disomías uniparentales del cromosoma 6, defectos de metilación del gen ZAC y HYAMI y en forma poco frecuente mutaciones activantes del canal de K o receptor de sulfonilureas (SUR). La ***diabetes neonatal permanente*** (≈50%) en cambio, generalmente es diagnosticada entre las 0 - 6 semanas de vida, los niños nacen de bajo peso y requieren tratamiento prolongado con insulina o hipoglicemiantes orales cuando el estudio genético confirma mutación del SUR. En ambos casos los autoanticuerpos son negativos. El defecto más frecuente es el canal de K asociado al SUR de las células beta del páncreas o en el mismo receptor SUR (menos frecuente). Otros defectos menos frecuentes son mutaciones de IPF-1 (aplasia páncreas), del gen FOXP3, o en el gen de la glucoquinasa. Lo interesante es que en la gran mayoría de las diabetes neonatales el defecto se ha identificado en el canal de K asociado al receptor de sulfonilureas (Kir 6.2) y estos niños pueden ser tratados con sulfonilureas y no requieren de terapia con insulina. Esto hace que el diagnóstico molecular de estos casos sea de suma importancia, pues una mutación en Kir 6.2 permite hacer el cambio de insulina (parenteral) a sulfonilureas (oral) (11).

En resumen, la diabetes es una enfermedad de diferentes etiologías y formas de presentación, que ha aumentado en la población pediátrica, de ahí la importancia de una sospecha precoz para otorgar un tratamiento adecuado en forma oportuna, lo que significará disminuir la mortalidad al inicio de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo.

TABLA 1. TIPOS ESPECÍFICOS DE DM

Defectos genéticos en la función de la célula beta • MODY • Defectos del DNA mitocondrial	Infecciones • Rubéola congénita • Citomegalovirus
Defectos genéticos en la acción de la insulina • Insulinoresistencia tipo A • Leprechaunismo • Síndrome Rabson-Mendenhall • Diabetes lipoatrófica	Síndromes genéticos asociados a DM • Síndrome de Down • Ataxia de Friedrich • Síndrome de Klinefelter • Porfiria • Síndrome de Turner • Distrofia miotónica • Síndrome de Wolfram • Corea de Huntington • Síndrome de Prader-Willi • Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Endocrinopatías • Acromegalia • Síndrome de Cushing • Glucagonoma • Feocromocitoma • Somastotinoma • Aldosteronoma	Inducido por drogas o químicos • Pentamidina • Ácido nicotínico • Glucocorticoides • Hormonas tiroideas • Tiazidas • Interferon alfa • Antipsicóticos • Diazoxide • Agonistas β adrenérgicos • Inmunosupresores : tacrolimus
Formas infrecuentes inmunológicas de DM • Síndrome de Stiff-mann • Anticuerpos anti receptor de insulina	Patologías del páncreas exocrino • Pancreatitis • Trauma/pancreatectomía • Neoplasia • Fibrosis quística • Hemocromatosis • Pancreatopatía fibrocalculosa

TABLA 2. TIPOS DE MODY

TIPO	DEFECTO	ALTERACIÓN GENÉTICA
MODY 1	Defecto en la secreción de insulina	Mutación en factor nuclear de transcripción hepático (HNF-4α, cromosoma 20)
MODY 2	Alteración del sensor pancreático de glucosa	Mutación de la glucoquinasa (cromosoma 7)
MODY 3	Defecto en la secreción de insulina	Mutación en factor nuclear de transcripción hepático (HNF-1α, cromosoma 12)
MODY 4	Defecto en la secreción de insulina	Mutación en factor promotor de insulina (IPF-1, cromosoma 13)
MODY 5	Defecto en la secreción de insulina	Mutación en factor nuclear de transcripción hepático (HNF-1β, cromosoma 17)
MODY 6	Secreción de insulina defectuosa	Mutación en factores Beta2/Neuro D1 que se unen a regiones reguladoras del gen de insulina (cromosoma 2)
MODY X	Diferente a los anteriores	Desconocida

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and Management. Arch. Dis. Child. 2004; 89;1138-1144.

2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2008; 31: S55-60.

3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. Pediatric Diabetes 2006; 7: 343-51.

4. Carrasco E, Angel B, Codner E, García D, Ugarte F, Bruzzone ME, Pérez F. Type 1 diabetes mellitus incidence in Santiago, Chile. Analysis by counties in the period 2000-2004. Rev Med Chil. 2006; 134(10):1258-64.

5. Eyzaguirre F, Pelaez JM, Sepúlveda C, Gaete X, Codner E, Unanue N, Avila A, Ugarte F, Silva R, García H. Diabetes mellitus (DM1) en niños menores de 5 años: características al debut vs. otros grupos etarios en Chile. Revista Chilena de Pediatría 2006; 77(4): 375-381.

6. Gallardo T V, Avila A A, Unuane M N, Codner E. Fasting glucose versus oral glucose tolerance test for detection of glucose intolerance in obese children. Rev Med Chil. 2006; 134(9): 1146-52.

7. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P. Kim Donaghue. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. Pediatric Diabetes 2006: 7: 352–360.

8. Porter JR, Barret TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. Arch Dis Child 2004; 89: 1138-47.

9. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, Bingham C, Hannemann M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. Diabetes. 2001; 50 Suppl 1:S94-100.

10. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. Diabetologia 2006; 49(6): 1190-97.

11. Codner E, Rocha A, Deng L, Martínez-Aguayo A, Godoy C, Mericq V, Chung WK. Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2009 Feb 27.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con los laboratorios.