

ARTICULO DE REVISIÓN CIENTÍFICA

DIABETES MELLITUS EN PEDIATRÍA

Dr. Guillermo Villatoro Godoy*

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la presencia de hiperglicemia y son el resultado de un defecto en la producción, acción de la insulina o ambos^(1,2) La hiperglicemia en su forma aguda puede poner en peligro la vida de los pacientes sobre todo cuando se asocia a cetoacidosis, alteraciones electrolíticas y edema cerebral. En su forma crónica produce disfunción o falla de varios órganos, especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos^(1,2)

Los criterios diagnósticos para la Diabetes Mellitus publicados recientemente por el comité internacional de expertos en el diagnóstico y clasificación de la diabetes auspiciado por la Asociación Americana de Diabetes, establece que para hacer diagnóstico definitivo se requiere de los siguientes criterios basados en la clasificación etiológica:

1. Síntomas de diabetes más glucosa plasmática casual con una concentración de 200 mg/dl. Casual se define en cualquier momento del día, independientemente del tiempo de la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin otra explicación.

2. Glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl. Ayuno se define como no ingesta calórica de por lo menos 8 horas.

3. Glucosa plasmática de 200 mg/dl, 2 horas posteriores a carga de glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa. El examen debe realizarse en base a los requisitos de la Organización Mundial de la Salud utilizando glucosa anhidra disuelta en agua a una dosis en pediatría de 1.75 gr. /Kg. / dosis única, sin pasar de 75 gramos.

Cualquiera de estos criterios debe ser confirmado un día posterior por cualquiera de los tres métodos. Para efecto de estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia o la incidencia se debe utilizar el criterio de glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl.w.

Este comité reconoce además un grupo de individuos intermedio cuyos niveles de glucosa no reúnen los criterios para diabetes pero tienen valores muy altos para ser considerados como normales. Estos grupos son definidos como niveles glucosa en ayunas de 110 mg/dl pero < 126 mg/dl, conocido como deterioro de la glucosa en ayuno del ingles IFG. Valores 2 horas durante la curva de tolerancia a la glucosa (CTG) de 140 mg/dl y < 200 mg/dl = deterioro de la tolerancia a la glucosa del ingles IGT.⁽¹⁾

La clasificación de diabetes mellitus actualmente es la etiológica, publicada por el comité de expertos recientemente⁰¹. Pacientes con cualquiera de estas formas de diabetes puede requerir insulina en algún estadio de su enfermedad y esto no cambia la clasificación del paciente. Básicamente se divide en cuatro grandes grupos: tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos donde cabe resaltar se encuentra los tipos MODY de la 1 a 6 y como cuarto y último grupo la diabetes

gestacional en la que no entraremos en detalle para efecto de esta revisión. (Tabla 1).

LA DIABETES TIPO 1:

Se clasifica en dos grupos: la mediada por

autoinmunidad (1A) la tipo 1 no mediada por autoinmunidad, conocida como idiopática o 1B (3). En la diabetes tipo 1A alrededor del mundo existe una amplia variación en su incidencia siendo tan alta como en Finlandia de aproximadamente 45 casos por 100,000 habitantes en menores de 15 años y puede

Tabla 1
Clasificación Etiológica de Diabetes Mellitus.

I. Diabetes Tipo 1 (Destrucción de la célula beta que lleva a absoluta deficiencia de insulina).

- A. Inmunológicamente mediada.
- B. Idiopática.

II. Diabetes Tipo 2. (Amplio espectro desde predominantemente resistencia a la insulina con relativa deficiencia de insulina hasta un predominio de defecto secretor con resistencia a la insulina).

III. Otros Tipos Específicos

A. Defectos genéticos en la función de la célula

1. Cromosoma 12, HNF-1á (MODY 3).
2. Cromosoma 7, Glucokinasa (MODY 2).
3. Cromosoma 20, HNF- 4á (MODY1)
4. DNA Mitocondrial
5. Otros.

B. Defectos Genéticos en la acción de la Insulina.

1. Resistencia a la insulina Tipo A
2. Leprechaunismo.
3. Síndrome de Robson-Mendenhall.
4. Diabetes Lipoatrófica.
5. Otros.

C. Enfermedad del Páncreas Exócrino.

1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomía.
3. Neoplasia.
4. Fibrosis Quística.
5. Hemocromatosis.
6. Pancreatopatía Fibrocalculosa.
7. Otros.

D. Endocrinopatías.

1. Acromegalia
2. Síndrome de Cushing.
3. Glucagonoma.
4. Feocromocitoma.
5. Hipertiroidismo.
6. Somatostatinaoma.
7. Aldosteronoma.
8. Otros.

E. Drogas o Inducida por Químicos.

1. Vacor
2. Pentamidina.
3. Ácido Nicotínico.
4. Glucocorticoides.
5. Hormonas Tiroideas.
6. Diasóxido.
7. Agonista á Adrenergicos.
8. Tiazidas.
9. Dialantín.
10. alnterferon.
11. Otros.

F. Infecciones.

1. Rubéola congénita.
2. Cítomegalovirus.
3. Otros.

G Diabetes poco comunes de mediación inmullógica.

1. Síndrome del "Hombre Rígido".
2. Anticuerpos anti-receptor de Insulina.
3. Otros.

H. Otros Síndromes Genéticos algunas veces asociados con Diabetes...

1. Síndrome de Down.
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turnen
4. Síndrome de Wolfram.
5. Ataxia de Friedreich.
6. Corea de Huntington.
7. Síndrome de Lawrence-Moom-Biedl.
8. Distrofia Mioiónica.
9. Porfirio.
10. Síndrome de Prader-Willi.

IV. Diabetes Mellitus Gestacional

ser tan baja la incidencia como en China, Japón y sur América, al rededor de 1 caso

por 100,000 habitantes¹⁴. La causa de esta variación es desconocida pero puede tratarse de un problema ambiental²⁴. En Europa y Australia la incidencia aumenta de 2-5 % por año convirtiendo esta en una de las enfermedades endocrinas más comunes en la infancia⁴, en Estados Unidos de América la prevalencia es de 2-3/1000, con una incidencia de 15/100,000 niños.

En la patogénesis de la diabetes tipo 1, existen factores de riesgo que se interrelacionan como ser factores genéticos, disparadores ambientales y la respuesta inmunológica del huésped.⁽²⁾

Factores genéticos:

De un 80%-85% de pacientes con diabetes tipo 1 no tienen antecedentes familiares de diabetes tipo 1 pero se dice que el riesgo relativo aumenta de 1 en 300 a 1 en 20 en parientes de primer grado⁽²⁾. Si el miembro de la familia es el padre existe un riesgo de 6%, si el familiar afectado es la madre el riesgo es 2-3%, para gemelos monozigotos el riesgo de concordancia es de 33%.^(2,89)

Los genes involucrados en el desarrollo de diabetes están localizados en el cromosoma 6p21. Genes que codifican para los antígenos leucocitarios humanos clase II (loci HLA-DR y DQ) los cuales son glicoproteínas de superficie que tienen dos cadenas, una alfa y una beta. Los identificados que confieren susceptibilidad son el (DR 1,3,4,8) las cadenas DQA1 y DQB1 son importante factor de riesgo hasta un 40% de pacientes con diabetes tipo 1 son homocigotos para la ausencia de ácido aspártico en la posición 57 de DQB1 (sustituido por Valina, Serina o Alanina) y la presencia de Arginina en la posición 52 del DQA1, aunque no es claro como estos aminoácidos alteran la función inmunológica^{2A5)}

Factores Ambientales:

Entre las infecciones virales el ejemplo clásico es el de mimetismo molecular, como el mecanismo más viable para desarrollar el daño a la célula beta, se menciona que el antígeno celular descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) tiene una secuencia peptídica similar a la proteína P2-C del virus Coxsackie, por lo tanto los anticuerpos contra el virus coxsackie pueden atacar el antígeno GAD de la célula beta. Otra de las posibilidades encontradas es la presencia de títulos altos de anticuerpos contra una secuencia de 17 aminoácidos de una porción de la albúmina sérica bovina que es marcadamente similar a una proteína de superficie de la célula beta p69. Esto último asociado a la exposición temprana a la albúmina sérica bovina a través de leche entera en un niño con un intestino inmaduro puede inducir suficiente injuria para iniciar el proceso de autoinmunidad⁽²⁵⁹⁾.

Marcadores de Inmunidad:

La mayor parte de los casos de diabetes tipo 1 resulta de la destrucción de la célula β mediada inmunológicamente. Los marcadores de esta destrucción incluyen anticuerpos anti-islet, auto anticuerpos anti-insulina, anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico y anticuerpos anti fosfatasa de tirosina IA-2 y IA-2B uno o usualmente mas de estos esta positivos en el 85-90% de los individuos⁽⁶⁾. Estos pacientes son también propensos al desarrollo de otras enfermedades autoinmunes tal como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo y anemia perniciosa¹²⁾. La forma idiopática donde no se puede demostrar autoinmunidad es mas frecuente entre individuos de origen africano y asiático.

Actualmente esta determinado que la diabetes tipo 1 es precedida por un periodo latente asintomático, caracterizado por la presencia

de auto-anticuerpos en la circulación reflejando el inicio de daño a la célula beta. Ante la presencia de un anticuerpo positivo el 25-50% de los pacientes evolucionan a diabetes con manifestaciones clínicas, indicando que muchos pacientes se mantienen en forma subclínica o proceso de autoinmunidad es abortado. Por lo anterior se habla de una autoinmunidad inocente. Según recientes estudios la presencia de dos o más anticuerpos positivos marca el punto de no retorno en el desarrollo de la diabetes mellitus la cual cuando da las manifestaciones clínicas representa el estadio terminal de la insulinitis⁽⁶⁾.

Estadificación Preclínica de Diabetes tipo 1:

Actualmente es posible estadificar la prediabetes en tres estadios según la cantidad de anticuerpos positivos en combinación con la respuesta en la liberación de insulina en la primera fase de la misma (FPIR). Se considera prediabetes temprana con la presencia de un anticuerpo positivo y FPIR normal (e'' 45mU/L), prediabetes avanzada con dos o más auto anticuerpos positivos y FPIR normal, prediabetes tardía con auto anticuerpos positivos pero con FPIR reducido o anormalmente bajo. El riesgo de progresar a la enfermedad clínica para un familiar se relaciona con la estadificación preclínica al momento del diagnóstico del caso índice, con un riesgo de 92% para los que se clasifican como prediabetes tardía⁽⁶⁹⁾.

El Estudio Alemán BABYDIAB estudió hijos de padres con diabetes tipo 1 con muestreo para detectar auto anticuerpos a los 9 meses, 2 años, 5 años. El 11% de los niños presentaron seroconversión a los 2 años y un 3.5% fueron positivos para múltiples auto anticuerpos ($e''2$) a la edad de 2 años y la mitad de estos progresó a diabetes clínica a los 5 años de edad. En el 96% de los casos el primer auto anticuerpo en aparecer fue el auto anticuerpos anti-insulina⁽⁶⁾. En los casos donde el paciente es hijo de madre con dia-

betes tipo 1 la presencia de anticuerpos antes de los primeros 15 meses pueden ser anticuerpos maternos pendiente de ser eliminados y por lo tanto se recomienda el primer tamizaje a los 18 meses de vida⁽⁷⁾.

La mayoría de los estudios han demostrado que la aparición a edad temprana de anticuerpos, altos títulos de los mismos, y tener un genotipo de HLA de alto riesgo asociado a FPIR reducido son todos factores asociados a diabetes tipo 1 de progresión acelerada⁽⁶¹³⁾.

En la actualidad existe un verdadero conflicto ético, en cuanto a realizar el tamizaje de los auto- anticuerpos involucrados en la diabetes tipo 1 a los familiares en primer grado de un caso índice de diabetes. A la fecha la mayor barrera para realizar este procedimiento a la población de riesgo consiste en el hecho que ante la ausencia de una efectiva intervención terapéutica que retrase la progresión de la enfermedad una vez detectada en su fase preclínica, este hecho solo induciría estrés, costos cambios en el estilo de vida y la dificultad de poder ser objeto de un seguro medico o de salud para los pacientes. Tan pronto como se encuentre una forma segura y eficaz de prevenir o retrasar el proceso se podrá realizar el tamizaje a gran escala en la población de riesgo⁽⁸⁾.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

En todo el mundo 100 millones de personas y 16 millones en EUA sufren de Diabetes Mellitus tipo 2⁽¹⁰⁾. En el pasado la diabetes tipo 2, fue considerada una enfermedad de los adultos y no una condición pediátrica. Existen reportes donde representó el 2-3% de todos los pacientes con diabetes⁽¹¹⁾. En la última década existe una tendencia al incremento en el número de casos de diabetes tipo 2 reflejando un incremento de la prevalencia de obesidad en la población pediátrica (12). La Organización Mundial de la Salud ha hecho proyecciones que sugieren que para el año

2010 habrá 230 millones de individuos diabéticos en el mundo ⁽¹⁰⁾.

Epidemiología:

De 45 a 80% de los pacientes tienen por lo menos un familiar con diabetes tipo 2 y puede existir historia de varias generaciones con el padecimiento. Entre un 74-100% de los pacientes tienen historia en un familiar de primero o segundo grado con diabetes tipo 2. Los indios Pima en Arizona una población ampliamente estudiada con alta prevalencia de diabetes tipo 2; según análisis realizado entre 1992-1996 en esta población la prevalencia de diabetes tipo 2 fue de 22.3 por 1000 entre los 10 y 14 años de edad y 50.9 por 1000 en el grupo de 15-19 años.⁽¹⁴⁾ En otras áreas de Estados Unidos como Cincinnati, Ohio, la incidencia entre 10-19 años incrementó de 0.7 por 100,000 en 1982 a 7.2 por 100,000 en 1994, observándose el mismo fenómeno en Tokio con un incremento de 7.3 en 1980 a 13.9 por 100,000 habitantes en 1995. Otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 son la pubertad y el sexo femenino.

Fisiopatología:

Existe un fuerte componente hereditario de tipo multigénico. Cuando el paciente tiene obesidad se sugiere que la anomalía inicial es un deterioro en la acción periférica de la insulina caracterizado por hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina y un estado euglicémico. Posteriormente cuando inicia la disfunción de la célula beta para hipersecretar insulina inicia la hiperglicemia. Esta última empeora la resistencia y la anomalía secretora de la insulina lo que se conoce bajo el concepto de glucotoxicidad.

Durante la pubertad se habla de un incremento en la resistencia a la insulina por incremento en la secreción de hormona de crecimiento y otras hormonas contra reguladoras por lo que esto último es

considerado un importante factor para el desarrollo de la diabetes tipo 2 en este grupo de edad.

Las recomendaciones para realizar estudios en pacientes con sospecha de diabetes tipo 2 son:

1. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor al percentil 85 para edad y sexo. Se ha observado que si se incrementa el IMC hay una disminución significativa de la sensibilidad a insulina ^(15_16)
2. Peso mayor de 120% del peso ideal (50percentil) para la talla.
3. Historia familiar de diabetes tipo 2 en primero o segundo grado.
4. Grupo racial de riesgo {indio-americano, africano-americano, hispano-americano, asiático y población de las islas del sur del pacífico}.
5. Signos de resistencia a insulina como son la acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia ^(10,11,16)

OTROS TIPOS DE DIABETES

DIABETES TIPO MODY: La diabetes de inicio en la madurez en el joven es un grupo de desordenes clínicamente y genéticamente heterogéneo caracterizado por diabetes mellitus no cetósica asociado a un modo de herencia autosómico dominante, con un inicio de los síntomas antes de los 25 años de edad y más frecuentemente en la infancia y la adolescencia, el defecto primario es a nivel de la función de la célula beta en su capacidad de secretar insulina. Fue reconocida por Fajans y colaboradores en la universidad de Michigan al principio de los años sesentas, en 1964 este mismo autor introduce el término MODY⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁾. Se han identificado por lo menos 6 genes diferentes la mutación de uno de ellos resultara en la disfunción de la célula β y diabetes mellitus. Todos los genes se expresan en la célula beta del páncreas y también se expresan en otros sitios como los riñones y el hígado. (Tabla 2).

La presentación clínica en la mayoría de los casos es leve, asintomático en niños no obesos y en la edad puberal, se sabe que corresponde al 1-5% de todos los casos de Diabetes en Estados Unidos y otros países industrializados⁽¹⁷¹⁸⁾. En el caso de la MODY 2 la mutación heterocigoto produce parcial deficiencia de la enzima y la evolución antes descrita pero la mutación homocigoto produce diabetes mellitus neonatal permanente.

HNF-1á, HNF-1á, HNF-4á:

El HNF-1á y 1á son miembros de la familia de factores de transcripción, el HNF-4á es un receptor nuclear huérfano. En la célula beta estos factores de transcripción regulan la expresión de los genes de insulina, genes que participan en codificación de proteínas involucradas en el transporte de glucosa y su metabolismo, en el hígado regulan la síntesis de lipoproteínas.

Los factores IPF-1 y NeuroD1 son factores que participan regulando la transcripción de insulina y activando la transcripción de insulina.

El tipo más común de MODY es la tipo 3. La MODY 1 es rara y se han documentado 13 familias alrededor del mundo. Estos dos tipos de diabetes presentan todo el espectro de complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes mellitus. La MODY 4 (IPF-1) Es de las más raras, de hecho lo que se conoce de fa misma es estudio en una sola familia cuyo paciente presentó diabetes neonatal permanente con insuficiencia de páncreas exócrino resultado de agenesia pancreática. La diabetes tipo MODY 5 se observa una asociación de diabetes mellitus y quistes renales (enfermedad Renal con hipoplasia glomeruloquistica)⁽¹⁷¹⁸⁾

TABLA 2
DIABETES TIPO MODY

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY X
LOCUS GENETICO	20 q	7 p	12 q	13 q	17 cen-q 21.3	2	Desconocido
GENE	HNF- 4 a	Glucoki nasa	HNF- 1 a	IPF- 1	HNF - b	Neuro D1	Desconocido
DISTRIBUCION	Raro	8-63 %	21-64 %	Raro	Desconocido	Raro	16-45 %
EDAD DEL DIAGNOST.	Postpuberal	Infancia	Postpuberal	Adulto temprano	Postpuberal	Adulto temprano	Heterogéneo
DEFECTO PRIMARIO	Páncreas Hígado	Páncreas Hígado	Páncreas Riñón	Páncreas otros	Páncreas Riñón	Páncreas otros	Páncreas Heterog.
CUADRO ASOCIADO	-----	BPN	Reducido	-----	Quistes glomerul.	-----	-----
SEVERIDAD	Severa	Leve	Severa	Leve ?	Leve ?	Desconocida	Heterogéneo
COMPLIC. DE DIABET.	Frecuente	Rara	Frecuente	Rara ?	Rara ?	Desconocida	Desconocida

TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS

En términos generales los tres pilares fundamentales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus son:

1. Plan adecuado de alimentación según edad, peso y talla del paciente.
2. Plan de ejercicio adecuado y
3. Tratamiento medicamentoso que debe ser para la tipo 1 insulina en cualquiera de sus presentaciones y con el protocolo que indique el médico tratante. El uso de hipoglicemiantes orales en general, biguanidas o sulfonilureas en diabetes tipo 2.

Todo lo anterior debe estar soportado técnicamente con Educación en la enfermedad, auto monitoreo constante, acceso rápido al equipo de trabajo en diabetes y detección temprana de complicaciones agudas.

TRATAMIENTO DE DIABETES TIPO 1:

En términos generales los objetivos de manejo de la diabetes son lograr un crecimiento físico y emocional adecuado, reducir los síntomas de diabetes que resultan tanto de hipo como de hiperglicemia, reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

El plan de alimentación en términos prácticos debe tener una meta calórica diaria, ésta se puede calcular por diferentes métodos, una forma sencilla de hacerlo es: 1000 Kcal. de base más 100 Kcal. por año de edad del paciente. El total de calorías debe ser fraccionado en quintas partes. La distribución de calorías por grupo de alimento se fracciona de preferencia con 50% carbohidratos, 25%-30% grasas, 20%-25% proteínas. ⁽²¹⁾

En cuanto al régimen de insulina es importante que el paciente conozca los efectos de la misma y los horarios de dichos

efectos. En general se recomienda una dosis entre 0.6-0.8 U/Kg./día para < de 5 años, 0.75-0.9 U/Kg./día para 5-11 años y 0.8-1.5 U/Kg./día para 12-18 años de edad ⁽²²⁾. La dosis total en el régimen tradicional debe ser repartida 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena; en el caso de uso de insulina regular (R - rápida) combinada con NPH de repartirse 2/3 NPH mas 1/3 de la insulina Rápida y por la noche 1/2 del total de la dosis con insulina NPH y 1/2 de insulina Rápida.

Es importante recalcar que existen diversos regímenes de tratamiento con insulina desde protocolos de dosis múltiples hasta el uso de la bomba de infusión pero lo realmente importante es que el paciente este bien estimulado y comprometido con los objetivos del tratamiento y el buen control de su enfermedad.

Actualmente están surgiendo nuevas insulinas como los Análogos de Insulina (obtenidos por bioingeniería). La insulina Aspart y la Lispro, ambos tipos de insulina fue modificada a nivel molecular sustituyendo el aminoácido prolina de la posición 28 de la cadena A de la molécula de insulina por ácido aspártico en la insulina Aspart. En la insulina Lispro se cambio la Usina de la posición 29 a la 28 y la prolina original en la posición 28 a la 29. Este pequeño cambio les confiere las propiedades de acción ultrarrápida logrando una desagregación de hexámeros a dímeros y monómeros resultando en una rápida liberación de la insulina por el tejido subcutáneo al torrente circulatorio (22). Otra de los análogos de la insulina es la Insulina Glargine en donde se colocó el aminoácido Glicina en la posición 21 de la cadena A y se agregaron 2 moléculas de arginina en la posición 31 y 32 de la cadena A ⁽²³⁾. Este pequeño cambio produce que esta insulina sea más soluble en un medio con PH ácido y menos soluble en PH fisiológico, lo que produce precipitación en el sitio de la inyección retrasando su absorción y dándole la característica de inulina de acción

Prolongada, sin picos de máxima acción, proporcionando la ventaja de no producir hipoglucemias sobre todo en horas de la madrugada. Además los estudios han una sola dosis es tan efectiva como dos de insulina NPH *w*.

En cuanto al tratamiento de la diabetes tipo 1 en la fase preclínica existen diversos estudios desde el uso de insulina en esta etapa temprana, el uso de inmunomodulación con ciclosporina, así como anticuerpos monoclonales anti-CD3. Todos ellos con el fin de retrasar el fenómeno de autoinmidad, sin tener resultados halagadores hasta el momento en la prevención del desarrollo de la diabetes tipo 1. ^(25,26)

Otras modalidades terapéuticas recientes son las insulinas inhaladas, se están estudiando tanto las de acción rápida como las de acción prolongada. Entre las técnicas de las insulinas de acción rápida esta la técnica de Pulmosol power, la técnica de Technophera. Para las insulinas de acción prolongada la técnica en desarrollo es la de partículas secas de aerosol conocido como AIR. Los estudios a la fecha parecen indicar que la insulina liberada a nivel pulmonar parece ser efectiva y segura pero más estudios son requeridos para su distribución a nivel mundial. ⁽²⁷⁾

El Transplante de islotes y de Páncreas:

Recientes reportes sugieren que la mejoría en la técnica de aislamiento de islotes y de inmunosupresión permitirá que este procedimiento sea universalmente aceptado como una herramienta de tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 1. El transplante de páncreas completo y vascularizado ha sido realizado en más de 15,000 pacientes alrededor del mundo con una tasa de éxito (insulina independencia) de 85% a un año posterior al transplante y previene la progresión de nefropatía y neuropatía. Es el tratamiento de elección para aquellos pacientes que requieren transplante de Riñón

por tener una enfermedad renal en estadio terminal.

El transplante de Islotes es una alternativa al método invasivo y se llama correctamente infusión de islotes pancreáticos, a Diciembre del 2000 un total de 493 adultos habían sido objeto de la intervención alrededor del mundo. Datos obtenidos del Registro Internacional de Transplante demostraron independencia a insulina por más de 1 mes solamente en un 12.5% y por más de 1 año en un 8% de los casos. ⁽²⁸⁾ La última publicación del grupo Edmontonen Mayo 2001 es que 15 pacientes han recibido transplante. Los primeros 7 pacientes con media de 18 meses desde el transplante, el paciente de mayor tiempo desde el transplante tiene 21 meses totalmente insulina-independiente.

La barrera más importante para el uso diseminado del transplante es la poca disponibilidad de donadores y la falta de datos de los efectos de la inmunosupresión a largo plazo así como los efectos que pueda tener sobre el crecimiento, desarrollo y teratogenicidad en los pacientes.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2:

Al igual que con la diabetes tipo 1 el objetivo ideal en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es la normalización de la glucosa y los valores de la Hemoglobina glicosilada. Se reporta que una reducción absoluta de HbA1c de 1% reduce el riesgo de complicaciones microvasculares hasta en un 30-35%, los reportes del UKPDS reportan la reducción de 14-16% en complicaciones macrovasculares ⁽²⁹⁾. Hay que promover un cambio en el estilo de vida del paciente disminuyendo las dietas altas en calorías y comida con mucho contenido de grasa. Se ha demostrado que el ejercicio reduce la resistencia a la insulina, el éxito del tratamiento depende de estos factores asociados a la medicación. En el área pediátrica se está utilizando de elección una biguanida (Metformina) que tiene el efecto de

reducir el flujo de glucosa del hígado al torrente sanguíneo, mejora la sensibilidad hepática y muscular a la insulina sin tener efecto directo sobre la célula beta. Este medicamento tiene la ventaja que no produce hipoglucemias y su eficacia y seguridad en el Tratamiento de la diabetes tipo 2 está demostrada⁽³⁰⁾. Otra ventaja de este medicamento es que no produce aumento de peso, se reportan niveles de HbA1c similares a otros hipoglicemiantes. Además en los casos asociados a síndrome de ovarios poliquísticos mejora las anomalías ovulatorias en las pacientes. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad hepática, hipoxia o infecciones. Entre los efectos secundarios más importantes esta molestia gastrointestinal como náuseas, epigastralgia por gastritis.

Si en un plazo de 3 a 6 meses el paciente no logra un buen control con monoterapia se puede utilizar para mejorar el control de la enfermedad una sulfonilurea o de preferencia insulina ya que la anterior no ha sido aprobada por FDA y se tiene poca experiencia en el área de pediatría. (14).

En la actualidad se le está dando la importancia que merece al cuidado de la hiperglicemia 2 horas postprandial y es recomendado por la Federación Internacional de Diabetes y las guías de la Asociación de Endocrinólogos Clínicos valores no mayores de 135 mg/dl y 140 mg/dl respectivamente, logrando reducir la HbA1c. Esto se logra con el uso de insulina de acción rápida o secretagogos de acción rápida con los cuales no hay mucha experiencia en pediatría (29).

La Metformina además ha demostrado un rol importante en la prevención de la diabetes tipo 2 en paciente que tienen los factores de riesgo como historia familiar de diabetes tipo 2 asociado a obesidad en la pubertad y además con signos de hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina, este medicamento modera la ganancia de peso

como un buen complemento de la dieta y ejercicio en los pacientes¹²⁴¹

El tratamiento de las variantes tipo MODY:

Se tratan según el comportamiento de las mismas y la evolución que presenten en su seguimiento por lo tanto son tratamientos completamente individualizados.

En general podemos afirmar que la diabetes y su control óptimo es un verdadero reto para el clínico que maneja este tipo de pacientes, pues no es fácil sin educación y sin el apoyo de un grupo multidisciplinario poder alcanzar las metas trazadas y el éxito con estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Expert Comité on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diab care* 2003;26:S5-S20.
2. Ráiner Kaufman, F. Diabetes Mellitus. *Pediatr. Rev.* 1997;18:11; 383-392.
3. Imagawa, A. Hanafusa, T. A novel Subtype of type 1 Diabetes Mellitus Characterized by a rapid onset and Absence of Diabetes-Related Antibodies. *N Engl J Med.* 2000;342:301-7.
4. Silink, M. Childhood Diabetes: A Global Perspective. *Horm Res* 2002;57(suppl 1):1-5.
5. Laron, Z. Childhood Diabetes Towards the 21 Century. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11:387-402.
6. Knip, M. Natural Course of Preclinical Type 1 Diabetes. *Horm Res.* 2002;57(suppl 1): 6-11.
7. Knip, M. Can We Predict Type 1 Diabetes in the General Population?. *Diab Car* 2002;25:623-625.
8. Schatz, D. Krischer, J. Xíon She, J. To Screen or Not to Screen for Pre- Type 1 Diabetes? *Horm Res* 2002;57(suppl H):12-17.
9. Atkinson, M.A. Maclaren, N. The Patogénesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1994;331:1428-1436.
10. Arslanian, S. Type 2 Diabetes Mellitus in Children: Clinical Aspects and Risk Factors. *Horm Res* 2002;57(suppl):19-28.
11. Glaser, N. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence. *Pediatr Clin*

NorthAm. 1997;44:307-337.

12. Matthews, D.R. Wallace.T.M. Children with Type 2 Diabetes: The Risk of Complications Horm Res 2002;57(suppl1):34-39.

13. Gillespie, K.M. Gale.A.M. High Familial Risk and Genetics Susceptibility in Early Onset Childhood Diabetes. 2002;51:210-214.

14. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Pediatrics.2000;105:671-680.

15. Young-Hyman.D. et al . Evaluation of Insulin Resistance Syndrome in 5-to-10-Year-Old Overweight/Obese African American Children. Diab Care 2001;24:1359-1364.

16. Steinberger, J. Daniels.S. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. Circulation.2003;107:1448.

17. Velho, G. Robert,J.J. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Genetics and Clinical Characteristics. Horm Res 2002;57(suppl1): 29-33.

18. Fajans, S.S. et al. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. N Engl J Med.2001;345:971-980.

19. Tusié Luna, M. T. La genética de la diabetes mellitus tipo 2: genes implicados en la diabetes de aparición temprana. Rev Invesi Clin 2000;52(3):296-305.

20. Winter,W.E. et al. Monogenic Diabetes Mellitus in Youth. Endocrinol and Metab Clinics of North Am.1999;28(4):765-785.

21. LebovitzH.E. American Diabetes Association. Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus

Complicaciones. 2da Ed. Mayo 1994.

22. Standl,E. Insulin Analogues-State of the Art. Horm Res 2002;57(suppl1):40-45.

23.Danne, T.et al Experience with Insulin Analogues in Children Horm Res 2002;57(suppl1): 46-53.

24. Schober.E. et al. Comparative Trial Between Insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Diab Care 2001;24:2005-2006.

25. Kevan.C. et al. Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New Onset Type 1 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2002;346:1692-1698.

26. Christie,M.R. et al. IA-2 Antibody-Negative Status Predicts Remission and Recovery of C-Peptide Levels in Type 1 Diabetes Patients Treated With Cyclosporin. Diab Care 2002;25:1192-1197.

27. White,J.R. Jr. Campbell,R.K. Inhaled Insulin: AnOverview. Clinical Diab 2001 ;19:13-16.

28. Daneman,D. Islet Cell Transplantation and Other New Technologies forTreating Type 1 Diabetes: A PaediatricView. Horm Res2002;57(supplH):54-59.

29. Grainger Parkin,C. Brooks.N. Is Postprandial Glucose Control Important?, is it Practical in Primary Care Settings?. Clinical Diab 2002;20:71-76.

30. Lee Jones,K. et al. Effect of Metformin in Pediatric Patient With Type 2 Diabetes. Diab Care 2002; 25:89-94.

31. Freemark,M. Bursley.D. The effect of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes. Pediatrics 2001;107(4):P.e55.

La sabiduría es conocer lo que se debe hacer; la virtud es hacerlo.

David Starr Jordan.