

COBERTURA

XIII JORNADA

DE DIABETES DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE de la SEEP



VII CURSO DE POSTGRADO DE DIABETES DE LA SEEP

Madrid, 29 de Febrero y 1 de Marzo de 2008

COBERTURA

XIII JORNADA

DE DIABETES DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE de la SEEP

VII CURSO DE POSTGRADO

DE DIABETES DE LA SEEP

Madrid, 29 de Febrero y 1 de Marzo de 2008

ÍNDICE

06

Diabetes Monogénicas.

Dr. A. Cuesta

26

Diabetes Neonatal: implicaciones del diagnóstico molecular en la actitud terapéutica.

Dra. I. Rica

42

Insulinoterapia: pautas actuales de insulinización.

Dra. A. Gómez Gila

54

Utilidad de la infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica.

Dra. M. Torres

64

Control glucémico (glucemias capilares vs. monitorización continua de glucosa intersticial), HbA1C y variabilidad glucémica.

Dra. B. García Cuartero

76

Psicología y Diabetes.

D^a Isabel Asensio (psicóloga clínica)

86

Alimentación y diabetes tipo 1.

Importancia de la cuantificación de los hidratos de carbono, índice glucémico, ratio insulina/HC, en el control de la diabetes.

Dra. M. Oyarzábal / Dra. M. Rodríguez y equipo de enfermería

96

Práctica del ejercicio físico en la diabetes.

Ajuste de la insulina y dieta a los distintos tipos de ejercicio.

Dra. V. Borrás

108

Insulinorresistencia.

Alteraciones de los hidratos de carbono. Síndrome metabólico.

Dra. MT. Muñoz

**Mesa redonda:
Etiopatogenia y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus**

Diabetes Monogénicas

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Fundación IMABIS

Complejo Hospitalario Carlos Haya.

Málaga

INTRODUCCIÓN

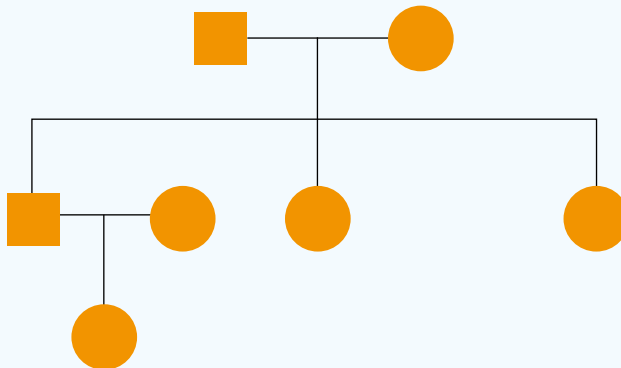
La diabetes monogénica es aquella diabetes causada por mutaciones producidas en un solo gen y que presentan un patrón de herencia autosómica dominante. Entre las diabetes monogénicas más conocidas están la diabetes tipo MODY (maturity onset diabetes of the young), mitocondriales y algunos tipos de diabetes neonatal permanente⁽¹⁻⁴⁾. La identificación de genes involucrados en la diabetes monogénica durante los últimos años, ha contribuido a mejorar el conocimiento sobre los mecanismos genéticos involucrados en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el ser humano y al mismo tiempo a definir dianas para nuevos fármacos a utilizar en el tratamiento de la diabetes.

El defecto primario en la diabetes MODY es una alteración en la función de la célula β pancreática que va a dar lugar a una disminución de la secreción de insulina estimulada por la glucosa (SIEG) por dicha célula⁽¹⁾. Cinco de los diferentes tipos de MODY están causados por mutaciones en factores de transcripción; factor nuclear hepático 4α (HNF- 4α), responsable de la diabetes MODY 1⁽¹⁾, HNF- 1α responsable del MODY 3⁽¹⁾, factor promotor de la insulina 1 (IPF-1/PDX-1) relacionado con MODY 4⁽¹⁾, HNF- 1β responsable del MODY 5 (1) y el factor de diferenciación neurogénico (NeuroD1 o BETA2), causante del MODY 6⁽¹⁾. La diabetes MODY 2 está causada por mutaciones en el gen que codifica para la producción de la enzima fosforiladora y glucolítica glucocinasa⁽¹⁾.

En la etiopatogenia de la diabetes MODY, el papel jugado por los factores ambientales no es de importancia en el desarrollo de la enfermedad, no obstante factores que afecten a la sensibilidad insulínica tales como embarazo, pubertad, infecciones y en muy raras ocasiones la obesidad, pueden precipitar el comienzo de la diabetes, mientras que en aquellos pacientes con diabetes MODY ya establecida dichos factores podrían incrementar la hiperglucemia existente. La presentación clínica más común de la diabetes MODY es la de un niño, adolescente o joven adulto sin obesidad, que presenta una hiperglucemia leve y asintomática, y con una importante carga familiar de diabetes con familiares diabéticos en diferentes generaciones y un patrón de herencia autosómica dominante (Figura 1). Este tipo de diabetes monogénica suele ser diagnosticada en la mayoría de los casos antes de los 25 años, no obstante, es de gran importancia considerar que como resultado de la hiperglucemia leve, el diagnóstico puede que no se realice hasta la edad adulta, en unos casos por el reciente diagnóstico de diabetes monogénica MODY en un familiar más joven, y en otros porque la diabetes como tal, se ha manifestado en la edad adulta. La ausencia de obesidad y la herencia multigeneracional junto con la ausencia de otros componentes del síndrome metabólico como resistencia insulínica, hipertrigliceridemia e hipertensión, distingue la diabetes MODY de la diabetes tipo 2 tanto de comienzo temprano, p.e. antes de los 45 años (YT2D), como la de comienzo tardío, p.e. después de los 45 años.

Figura 1.

Árbol familiar de una familia afectada de diabetes monogénica. Los miembros de la familia afectados de diabetes en diferentes generaciones muestran un patrón de herencia autosómica dominante. Los símbolos cuadrados representan varones y símbolos redondos mujeres. Símbolos coloreados representan miembros afectados de diabetes.



Excepto en algunos pacientes portadores de mutaciones en el gen de la glucocinasa, que se mantienen con glucemias moderadamente elevadas a lo largo de toda la vida sin llegar a desarrollar una diabetes clínica, todas las personas portadoras de mutaciones en cualquiera del resto de los genes implicados en la diabetes MODY desarrollarán una diabetes manifiesta. El perfil glucémico, incluso antes de que se manifieste la hiperglucemia persistente en ayunas, así como la progresión de la misma, difiere de unos pacientes a otros. Algunos pacientes presentarán una hiperglucemia en ayunas leve durante muchos años, y otros serán normoglucémicos y sólo presentan una intolerancia a la glucosa por un cierto número de años antes de la aparición de la diabetes⁽¹⁾. De la misma manera la necesidad de instaurar un tratamiento, ya sea con antidiabéticos orales o con insulina, puede variar en el tiempo, en función del tipo de paciente⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

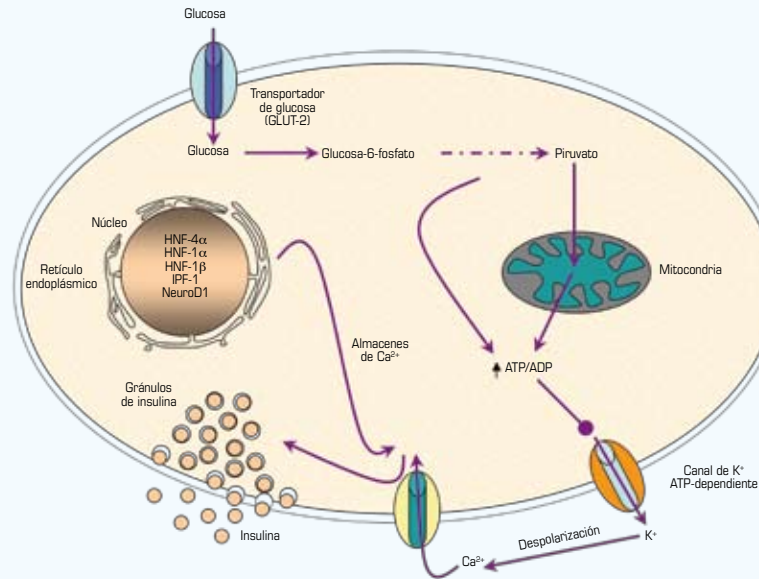
Aunque la diabetes MODY tiene una distribución mundial, su prevalencia es aún desconocida. Se estima que la diabetes MODY es responsable aproximadamente del 2-5% de todos los casos de diabetes mellitus, incluyendo en este porcentaje algunos pacientes diagnosticados en un principio como diabetes tipo 1. En cuanto a la relativa prevalencia de los diferentes tipos de MODY, también existe una gran variedad en función de la población estudiada, de forma que en población pediátrica, la prevalencia es mayor para el MODY 2, mientras que en población adulta es para el MODY3. No obstante, en general, MODY2 representa de un 8 a un 63% de casos y MODY3 de un 21 a un 64%, los otros tipos de diabetes MODY son formas menos frecuentes. Por último, existen aún diferentes locus MODY (conocido como MODY X) que representa entre un 16 y un 45% de la diabetes MODY.

GLUCOCINASA Y DIABETES MONOGENICA MODY 2

El gen glucocinasa [GCK] localizado en el brazo corto del cromosoma 7 codifica para la enzima fosforiladora conocida también como glucocinasa [GK]. GK se expresa en las células β y α del islote pancreático, hepatocito, hipotálamo y en los enterocitos^[5], siendo en las células β y en el hepatocito donde se lleva a cabo su mayor expresión. Esta distribución tisular única de GK, junto con numerosas evidencias fisiológicas, fortalece la posibilidad de la existencia de una red de señales neuroendocrinas entre los órganos productores de GK encargada del mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. En la célula β pancreática GK actúa como “sensor” de la glucosa sanguínea, controlando la

Figura 2

Producción de insulina por la célula β pancreática y factores de transcripción responsables de diabetes MODY. A través de la proteína específica transportadora de glucosa GLUT-2, la glucosa es transportada de forma facilitada desde el exterior hacia el interior de la célula β , igualando las concentraciones a ambos lados de la membrana citoplasmática. La glucocinasa actúa como un sensor de glucosa de la célula β , fosforilando la glucosa a glucosa-6-fosfato en el primer y limitante paso de la glucólisis. La consecuente producción de piruvato y su introducción al ciclo de Krebs incrementará la producción de ATP y la relación ATP/ADP intracitoplasmática, lo que hará que los canales de potasio dependientes del ATP se cierren, produciendo en la membrana citoplasmática una despolarización que dará lugar a una apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependiente permitiendo la entrada de Ca^{2+} hacia el interior celular, de manera que esta entrada de Ca^{2+} extracelular junto con la movilización de los almacenes intracelulares de Ca^{2+} darán lugar a que los gránulos contenedores de insulina se aproximen a la membrana citoplasmática y se lleve a cabo la secreción de insulina a la circulación. Respecto a los factores de transcripción causantes de diabetes MODY, éstos actúan en el núcleo de la célula β regulando la transcripción del gen de la insulina y de los genes que codifican para la producción de enzimas involucradas en el transporte y metabolismo de la glucosa y de diferentes proteínas necesarias para una normal función de la célula β .



cantidad de glucosa que entra a la ruta glucolítica de dicha célula β . GK cataliza la primera y limitante reacción de la glucólisis en la célula β pancreática, dando lugar a un aumento del metabolismo de la glucosa en dicha célula β y permitiendo la secreción de insulina^[5], gobernado, de esta manera, el metabolismo de la célula β pancreática (Figura 2). En el hepatocito, el papel de GK es de gran importancia en la capacidad de almacenamiento de glucógeno, sobre todo en el estado postprandial.

El control ejercido por GK sobre el metabolismo de la glucosa y de la secreción de insulina es tal que mutaciones heterocigotas y homocigotas inactivantes en GCK van a dar lugar, respectivamente, a la aparición de diabetes tanto de carácter leve como es el caso de la diabetes monogénica MODY 2 (DM-GCK), como de carácter severo o diabetes monogénica neonatal permanente (DMNP), con una ausencia total de secreción de insulina tanto basal como posprandial (DMNP-GCK)^[1,2]. En la actualidad existen más de 250 mutaciones descritas causantes de diabetes, encontrándose distribuidas a todo lo largo del gen y no existiendo ninguna mutación específica de alta frecuencia. Desde un punto de vista funcional proteico, la enzima GK alterada resultante de una mutación en GCK van a presentar una disminución de su actividad y eficacia, que en la célula β pancreática implica, una disminución de la glucólisis y por lo tanto de la SIEG. Debido a que el “sensor” para la glucosa falla, la célula β pancreática presenta una “ceguera” a la glucosa sanguínea, lo que no ocurre con otras secretagogos como la arginina. Por ello, en estos pacientes el umbral fisiológico para la SIEG de 90 mg/dl (5 mmol/l), se encuentra aumentado hasta aproximadamente 108 - 126 mg/dl (6-7 mmol/l), así mismo, la SIEG en estos pacientes se encuentra disminuida una media de un 60%^[5,6].

Además de las alteraciones en la célula β pancreática, existen alteraciones en el metabolismo glucídico hepático que van a contribuir a la patogénesis de la hiperglucemia en los pacientes con MODY 2. En estos pacientes, el incremento neto de la producción de glucógeno hepático tras las comidas es de un 30-60% inferior a de los sujetos sanos^[6]. Así mismo, en estos pacientes la

ruta gluconeogénica es relativamente más importante para la producción de glucógeno hepático, de forma que presentan un aumento de la gluconeogénesis postprandial, lo cual contribuye a la moderada hiperglucemia postprandial observada en estos pacientes. Por último, se ha observado que los pacientes afectados de MODY 2 tienen disminuida la supresión de la producción glucosa hepática por la insulina [6]. Todas estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa en hígado sugiere el papel jugado por el hígado en la patofisiología de la hiperglucemia asociada a las mutaciones inactivantes de GCK.

CLÍNICA DE LA DIABETES MONOGENICA CAUSADA POR MUTACIONES EN GCK

La característica clínica por excelencia de la diabetes monogénica MODY 2, es una hiperglucemia en ayunas leve y no progresiva a lo largo de toda la vida [6], mostrando un fenotipo clínico extremadamente parecido en todos los pacientes. Un porcentaje inferior a un 50% de pacientes evolucionan a una diabetes franca, y en estos casos, la mayoría de los pacientes suelen ser obesos o ancianos. Aproximadamente un 60% de los pacientes afectados de MODY 2 presentan una glucemia en ayunas inferior a los 7 mmol/l necesarios para realizar un diagnóstico de diabetes de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud. La glucemia en ayunas que presentan estos pacientes oscila entre 110 y 145 mg/dl (6.1 a 6.8 mmol/l), y la intolerancia glucídica en los portadores de mutaciones en la GCK puede ser detectada, en la mayoría de los casos, a edades tempranas, y en algunos incluso días después del nacimiento. El umbral para la SIEG se encuentra aumentado en estos pacientes, lo que da lugar a que las concentraciones plasmáticas de glucosa, tanto basal como a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa, se encuentren, en la mayoría de los casos, tan sólo levemente elevadas, característica que la diferencia de la diabetes monogénica MODY 3 debida a mutaciones en el HNF-1 α , en la que el incremento de la glucemia a las 2 horas respecto a la glucemia basal es mayor de 63 mg/dl. La prevalencia de complicaciones microvasculares conocidas asociadas a la diabetes [retinopatía y proteinuria] en pacientes con MODY 2, es mucho mas baja que en pacientes afectados con otros tipos de

MODY o con diabetes tipo 2. En cuanto a las complicaciones macrovasculares son raras en esta forma de diabetes monogénica.

MUTACIONES EN GCK Y DIABETES GESTACIONAL

Debido a la hiperglucemia leve y asintomática asociada con las mutaciones en GCK, la mayoría de los portadores no son diagnosticados durante la infancia ni durante la etapa adulta joven. Si añadimos que, en España, se recomienda realizar a las mujeres embarazadas un cribaje universal de diabetes gestacional, muchas pacientes de MODY 2 son diagnosticadas durante el embarazo. Los criterios que favorecen el estudio de diabetes gestacional por mutaciones en GCK (DMG-GCK) son; mujeres con hiperglucemias en ayunas leve y persistente, con un incremento en la glucemia medida a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa de menos de 3 mmol/l y con una historia familiar de hiperglucemia leve⁽⁶⁾.

El crecimiento fetal en los portadores de mutaciones inactivadoras de GCK se encuentra disminuido, así como el peso al nacer (500 g). Este efecto puede ser debido a la disminución de la secreción insulínica fetal⁽⁶⁾. No obstante, el peso, talla y el IMC en la pre-adolescencia, adolescencia y edad adulta en personas con MODY 2, no son diferentes a sus familiares directos no afectados. El crecimiento fetal en las familias portadoras de mutaciones inactivantes de GCK va a depender de quien posea la mutación (madre y / o feto). Si el feto tiene la mutación y la madre no, el peso al nacer será bajo; si la madre tiene la mutación y el feto no, el peso al nacer será por encima de lo normal, y si ambos, madre y feto poseen la mutación, el peso al nacer será normal.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MONOGÉNICA MODY 2

El tratamiento de este tipo de diabetes no suele ser necesario ya que los niveles de HbA_{1c} suelen estar siempre en el límite superior dentro del rango de normalidad y la mayoría de los casos es tratada con consejo dietético y ejercicio.

En la etiopatogenia de la diabetes MODY, el papel jugado por los factores ambientales no es de importancia en el desarrollo de la enfermedad.

El tratamiento con antidiabéticos orales no es efectivo ya que la cantidad de insulina secretada dependerá de cuanta glucosa es “sensada” por la célula β del páncreas, y por la misma razón el tratamiento con insulina sólo es efectivo si se instaura a dosis sustitutivas completa (0,6 – 0,9 U/kg/día). Es probable que un pequeño porcentaje de pacientes con MODY 2 necesiten alguna vez tratamiento farmacológico, y probablemente porque también sean portadores de otros alelos susceptibles de diabetes. El seguimiento de los pacientes con MODY 2 no es tan intensivo como en otras formas de diabetes, y una revisión anual con HbA_{1c} suele ser suficiente.

El tratamiento usual de DMG-GCK es insulínico, no obstante, el genotipo del feto y no el tratamiento de la DMG-GCK de la madre es lo que altera el peso al nacer. En el caso de que el feto fuese portador de la mutación de la madre, el tratamiento insulínico de la madre hará que el feto no perciba la glucemia corregida de la madre (el umbral fisiológico para la SIEG también se encuentra aumentado en las células β del páncreas fetal), lo que hará que la secreción de insulina por el feto sea insuficiente con la consecuente disminución de peso al nacer. Por lo tanto la consideración del tratamiento insulínico en las mujeres con DMG-GCK debe de estar relacionado con el crecimiento fetal, de manera que esta debe de ser utilizada cuando existe una evidencia de macrosomía fetal, y se instaurará a dosis sustitutiva completa. Las madres con DMG-GCK no necesitarán tratamiento farmacológico post-parto, incluso si las dosis de insulina durante el embarazo fueron muy altas.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN EN LA DIABETES MONOGÉNICA MODY

Mutaciones en los genes que codifican a los factores nucleares hepáticos 4 α , 1 α y 1 β (HNF-4 α , HNF-1 α y HNF-1 β) son causantes de las diabetes MODY 1, 3 y 5 respectivamente, diabetes bien descritas e identificables en la actualidad. En la célula β pancreática estos factores de transcripción regulan la expresión del gen de la insulina, la expresión del gen del transportador de

glucosa 2 (GLUT-2), así como la de enzimas involucradas en la glicólisis y en el metabolismo mitocondrial⁽¹⁾.

CLÍNICA DE LA DIABETES CAUSADA POR MUTACIONES EN HNF 4 α (MODY 1)

Mutaciones en el gen HNF-4 α son relativamente poco frecuentes. La diabetes MODY 1 puede presentarse como una forma leve de diabetes y con una curva alterada como resultado de una sobrecarga de glucosa⁽⁷⁾.

Los pacientes afectados de MODY 1 tendrán una disminución de la secreción de insulina de forma progresiva en una proporción de 1 al 4% por año. La hiperglucemia tiende a incrementar a lo largo del tiempo, de manera que los pacientes necesitarán tratamiento con antidiabéticos orales y en un 30-40% de los casos necesitarán tratamiento insulínico.

Tanto en la fase preclínica como en la de diabetes, las personas portadoras de mutaciones en el gen HNF-4 α , presentan una disminución en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, una disminución de la secreción de insulina y glucagón en respuesta a la arginina⁽⁸⁾, y una alteración de la secreción de polipéptido pancreático estimulada por la hipoglucemia⁽⁸⁾, lo que indica que la disminución en la actividad del HNF-4 α afecta tanto a la función de las células β como a las α , y a las células productoras de polipéptido pancreático de los islotes. Las deficiencias en la actividad del HNF-4 α también van a afectar a la función hepática, disminuyendo la síntesis de triglicéridos y apolipoproteínas, de manera que los pacientes con MODY 1 pueden presentar una disminución de hasta un 50% en la concentración de triglicéridos en suero y hasta de un 25% en la de Apo AII y CIII, y lipoproteína Lp(a)⁽⁹⁾.

Los pacientes afectados de MODY 1 presentan un amplio rango de complicaciones producidas por la diabetes. Las complicaciones microvasculares, especialmente retinopatías y nefropatías, son tan comunes como en la diabetes tipo 1 ó 2, y al igual que en estos tipos de diabetes, la aparición y gravedad de estas complicaciones estarán determinadas por el grado de control glucémico del paciente⁽⁸⁾.

Además de las alteraciones en la célula β pancreática, existen alteraciones en el metabolismo glucídico hepático que van a contribuir a la patogénesis de la hiperglucemia en los pacientes con MODY 2.

CLÍNICA DE LA DIABETES CAUSADA POR MUTACIONES EN HNF 1 α (MODY 3)

Las mutaciones en el gen HNF-1 α son causantes de la diabetes monogénica MODY 3 que son, junto con las producidas en el gen de la glucocinasa, las más comunes causas de diabetes monogénicas MODY. El gran número de mutaciones descritas en el gen HNF-1 α afecta a todas las razas y etnias⁽¹⁾, siendo frecuente su diagnóstico en la clínica diaria de diabetes en el adulto. La media de edad de diagnóstico va desde la adolescencia a los 25 años, y la hiperglucemia presentada en estos pacientes es progresiva, de manera que a edades inferiores a 10 años, la mayoría de los pacientes afectados de MODY 3 van a presentar glucemias normales en ayunas así como normotolerancia glucídica. Ya en la adolescencia y en la edad adulta temprana presentarán hiperglucemia, que puede ser leve, y una glucemia a las dos horas de una SOG que presenta un patrón diabético (6), hiperglucemia se hará mayor y sintomática a medida que se avanza en la edad adulta. La causa primaria de la diabetes en personas afectas de MODY 3, como en MODY 1, es también una alteración en la función de la célula β y no un defecto en la sensibilidad a la insulina. En estudios realizados en personas en fase preclínica portadoras de mutaciones en HNF-1 α y HNF-4 α , se observó que en estos pacientes la secreción de insulina tras una noche en ayunas es normal, pero cuando su glucemia alcanzaba valores de 125 a 145 mg/dl (7 a 8 mmol/l) la secreción de insulina no incrementa proporcionalmente al aumento de la glucemia, como sucedería en una persona no diabética (Figura 2)⁽⁹⁾.

La penetrancia génica avanza con la edad, ya que a los 25 años de edad esta penetrancia es de aproximadamente del 63%, a los 35 años es de un 78%, y de un 95% a los 55 años de edad (). Aunque todas las mutaciones se transmiten de forma autosómica dominante, la penetrancia y la expresión de la enfermedad puede presentar grandes variaciones incluso en sujetos afectados de MODY 3 que presentan la misma mutación y pertenecen a la misma familia. Además, el fenotipo puede estar influenciado por factores ambientales y metabólicos⁽⁹⁾. Estos pacientes presentan una disminución del umbral renal para la glucosa, lo

que da lugar a una reabsorción renal de glucosa disminuida y glucosuria. Es de notar que en estos pacientes, la resistencia insulínica, obesidad y dislipemias no son comunes, no obstante están en riesgo de padecer complicaciones microvasculares.

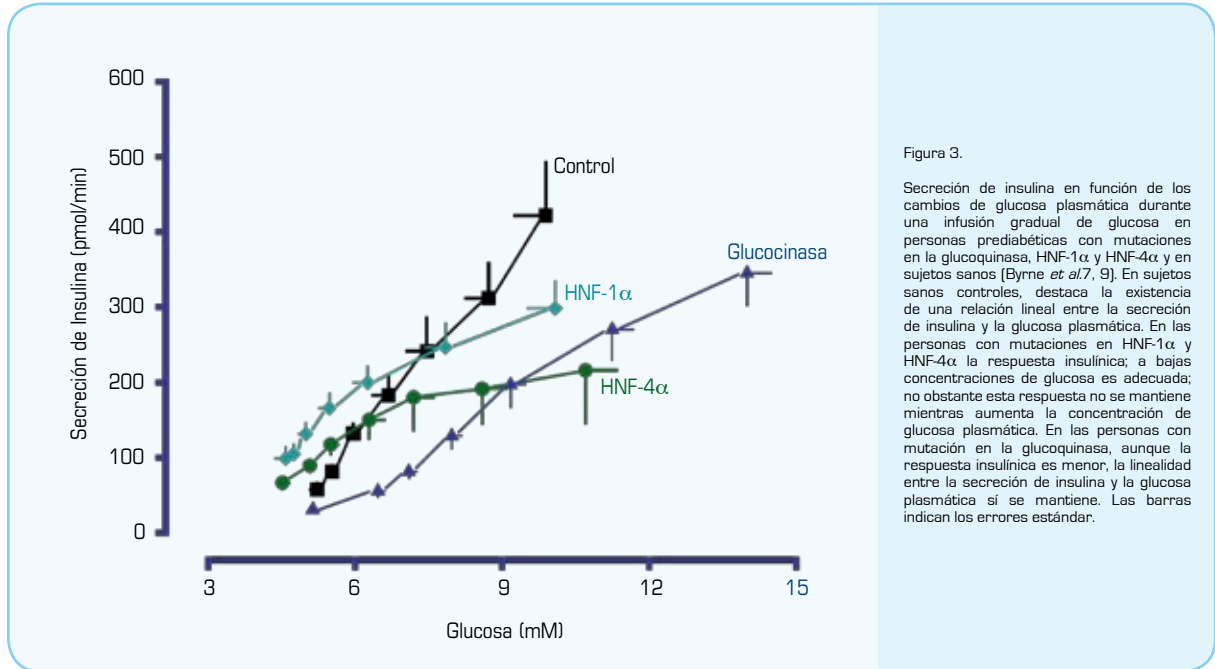


Figura 3.

Secreción de insulina en función de los cambios de glucosa plasmática durante una infusión gradual de glucosa en personas prediabéticas con mutaciones en la glucoquinasa, HNF-1 α y HNF-4 α y en sujetos sanos [Byrne *et al.* 7, 9]. En sujetos sanos controles, destaca la existencia de una relación lineal entre la secreción de insulina y la glucosa plasmática. En las personas con mutaciones en HNF-1 α y HNF-4 α la respuesta insulínica; a bajas concentraciones de glucosa es adecuada; no obstante esta respuesta no se mantiene mientras aumenta la concentración de glucosa plasmática. En las personas con mutación en la glucoquinasa, aunque la respuesta insulínica es menor, la linealidad entre la secreción de insulina y la glucosa plasmática sí se mantiene. Las barras indican los errores estándar.

Debido al riesgo de complicaciones microvasculares, el control de la glucemia y de la HbA_{1c} debe ser estricto. El tratamiento de esta diabetes sigue los mismos patrones que cualquier tipo de diabetes donde predomina la deficiencia insulínica. No obstante es importante resaltar que una singular característica de los pacientes con MODY 3 es su alta sensibilidad a las sulfonilureas, mayor que incluso los diabéticos tipo 2, que puede persistir durante muchos años después del diagnóstico. Las sulfonilureas producen una marcada mejoría en el control glucémico de estos pacientes, por lo que debe de considerarse como

tratamiento inicial en aquellos pacientes donde el tratamiento dietético no es suficiente para mantener un buen control glucémico. Debido a esta alta sensibilidad, las hipoglucemias pueden complicar la introducción de sulfonilurea, por lo que es recomendable comenzar con bajas dosis de sulfonilureas de acción corta, por otra parte, en caso de que el tratamiento con sulfonilureas estuviese ya instaurado, habrá que tener precaución en la retirada del mismo, ya que deteriorará sensiblemente el control glucémico del paciente.

CLÍNICA DE LA DIABETES CAUSADA POR MUTACIONES EN HNF 1 β (MODY 5)

La expresión fenotípica de las mutaciones en el gen HNF-1 β es heterogénea, presentando, con la implicación de diferentes órganos, un amplio espectro sistémico que junto con una amplia variabilidad va a dar lugar a diferentes formas de presentación de la enfermedad.

En la actualidad existe un importante número de familias descritas portadoras de este tipo de mutaciones. La diabetes en los portadores puede aparecer tanto con sintomatología clínica, incluyendo severa alteración metabólica, como sin sintomatología, siendo diagnosticada en una analítica rutinaria. Las características clínicas son consistentes con defectos en la secreción de insulina, ningún paciente presenta obesidad en el momento de la diagnosis, la cetosis se observa en un 10% y la progresión de la diabetes hasta la necesidad de tratamiento insulínico en un 30% aproximadamente⁽¹⁰⁾. La aparición de retinopatía y nefropatía diabética no es frecuente. Las alteraciones estructurales del páncreas, como atrofia pancreática, se encuentran en un porcentaje alto de pacientes. Un alto porcentaje de pacientes presentan una alteración de páncreas exocrino de carácter subclínico; deficiencia fecal de elastasa, aumento de la grasa fecal, así como signos de atrofia pancreática⁽¹⁰⁾. Las enzimas hepáticas pueden estar aumentadas, aumento que puede detectarse en el nacimiento y fluctuar a lo largo de los años, no obstante estas alteraciones no son específicas. Estos pacientes también presentan una reducción en la sensibilidad a la insulina para la producción endógena de glucosa, aunque la sensibilidad periférica se mantiene inalterada⁽⁹⁾.

Aunque la afectación renal en estos pacientes puede ser de diferente tipo, ésta es una constante en todos los pacientes afectados, de hecho la enfermedad renal precede a la aparición de diabetes en un porcentaje importante de pacientes. Estas alteraciones renales están caracterizadas por la presencia de quistes renales tanto unilaterales como bilaterales (enfermedad renal hipoplásica glomeruloquística familiar), displasia renal y oligomeganefronia^[10]. La función renal en estos pacientes está afectada de forma leve a moderada, presentado aclaramientos de creatinina entre 29 a 77 mL/min. Otro tipo de anomalías asociadas a las mutaciones en el HNF-1 β , son observadas en los genitales internos femeninos, incluyendo aplasia genital, útero rudimentario y útero bicornado^[9], así mismo en hombres se han descrito quistes epididimales, astenospermia y agenesia bilateral de los vasos deferentes^[10].

CLÍNICA DE LA DIABETES CAUSADA POR MUTACIONES EN IPF-1 (MODY 4)

El Factor Promotor de la Insulina 1 (IPF-1) juega un papel central en el desarrollo del páncreas y en la diferenciación de la célula β . IPF-1 además de regular la expresión del gen de la insulina, del gen del GLUT-2, glucocinasa y el polipeptido amiloide del islote, media la estimulación de la transcripción del gen de la insulina inducida por la glucosa. La pérdida total de la expresión de IPF-1 da lugar a agenesia pancreática, y la haploinsuficiencia del gen IPF-1 a una alteración en la secreción de insulina estimulada por la glucosa^[9].

Mutaciones en el gen que codifica para el IPF-1, van a dar lugar al tipo de diabetes monogénica conocida como MODY 4, así como a diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP). Este tipo de diabetes es poco frecuente. Las mutaciones homocigóticas dan lugar a la aparición de DMNP debido a una agenesia pancreática congénita [11]. Las mutaciones heterocigóticas pueden estar asociadas con una forma leve de diabetes, pudiendo aparecer esta diabetes (o la intolerancia a la glucosa) en edades superiores a los 30 años. Seis miembros diabéticos pertenecientes a una de las familias estudiada y con glucemias de 169 mg/dl, presentaban una disminución de la primera fase de la secreción de insulina y

del péptido C, así como de la secreción de insulina tanto en respuesta a la glucosa como durante un clampaje hiperglucémico, sin embargo también presentaban una aumentada sensibilidad a la insulina. En un reciente estudio se ha observado que de 5 mujeres embarazadas portadoras de mutaciones en IPF-1, 4 de ellas presentaron embarazos complicados con abortos, muerte postnatal temprana y recién nacidos de bajo peso⁽⁶⁾, el mismo estudio revela que la mutación en IPF-1, P33T pudiera aumentar la susceptibilidad de diabetes gestacionales en mujeres con MODY 4.

CLÍNICA DE LA DIABETES CAUSADA POR MUTACIONES EN EL FACTOR DE DIFERENCIACIÓN NEUROGÉNICO 1 (NEUROD/BETA2) (MODY 6)

NeuroD/BETA2 es un importante regulador de la transcripción del gen de la insulina, esencial para un desarrollo pancreático normal. Este factor, además, juega un gran papel en la modulación del balance entre las señales de supervivencia y de apoptosis de la célula β pancreática, como lo demuestra el páncreas endocrino de ratones deficientes de NeuroD1 que sufren una masiva apoptosis y consecuentemente muerte por diabetes severa inmediatamente tras el nacimiento⁽¹⁾. Este tipo de diabetes es raro y los pacientes necesitan en su mayoría tratamiento insulínico.

Recientemente se ha descrito el primer caso de diabetes monogénica neonatal permanente (DMNP) debido a una mutación de carácter homocigoto [c.427-428delCTfsX197] en este factor de transcripción NeuroD1.

El paciente además de presentar diabetes y necesitar tratamiento desde el primer mes de vida, presenta una serie de complicaciones adicionales como ataxia, retraso mental y alteraciones en la audición⁽⁴⁾. Así mismo, estudios de resonancia nuclear magnética llevados a cabo en el paciente revelaron una malformación congénita del cerebelo. Este hallazgo sugiere el importante papel que juega NeuroD1 en el desarrollo del sistema tanto nervioso como endocrino en humanos. Es por ello que recientes estudios consideran que el gen NeuroD puede ser considerado como un locus independiente de susceptibilidad de diabetes tipo 1 debido a

su cercanía, aunque genéticamente diferente, con el locus IDDM7 (D2S152) en el cromosoma 2q32⁽³⁾.

DIABETES MONOGENICA NEONATAL PERMANENTE CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN KCNJ11

Los canales de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}) localizados en la membrana de la célula β pancreática juegan un papel central en la SIEG por la dicha célula, iniciando la secreción de insulina mediante el cierre de los canales e inhibiéndola mediante la apertura de los mismos. El canal K_{ATP} en la membrana de la célula β pancreática es un complejo formado por cuatro subunidades receptoras de sulfonilurea (SUR1) y cuatro subunidades Kir6.2 en disposición octamérica. Tanto SUR1 como Kir6.2 son necesarios para una correcta regulación funcional y metabólica del canal.

Mutaciones heterocigotas activantes en el gen KCNJ11 que codifica la subunidad Kir6.2 del canal K_{ATP} localizados en la membrana de la célula β pancreática van a dar lugar a DMNP (DMNP-Kir6.2)⁽³⁾. Desde un punto de vista funcional estas mutaciones hacen que la habilidad del ATP para bloquear el canal K_{ATP} está altamente reducida. La edad media de diagnóstico de DMNP-Kir6.2 oscila entre las 7-9 semanas de vida. Los pacientes presentan una marcada hiperglucemia en el momento del diagnóstico (270 a 972 mg/dl) y en un importante porcentaje con cetoacidosis, estos pacientes no presentan autoanticuerpos asociados con diabetes tipo 1. Tanto en ayunas como tras la estimulación con glucagón, las concentraciones de péptido-C en suero suelen ser inferiores a 200 pmol/L⁽³⁾ a pesar de la marcada hiperglucemia, lo cual indica una profunda disfunción de la célula β pancreática.

Dentro de este grupo de pacientes con DMNP-Kir6.2 podemos encontrar un subgrupo de ellos que tan sólo presentan un cuadro de diabetes y otro que además presentan alteraciones neurológicas⁽³⁾. El bajo peso al nacer es una característica

Recientemente se ha descrito el primer caso de diabetes monogénica neonatal permanente debido a una mutación de carácter homocigoto (c.427-428delCTfsX197).

La diabetes debida a mutaciones en CEL es heredada de forma autosómica dominante y se acompaña junto con síntomas sugerentes de disfunción del páncreas exocrino.

común en todos estos pacientes, con o sin fenotipo extrapancreático, llegando incluso a estar por debajo del percentil 3, no obstante aquellos pacientes que no presentan alteraciones neurológicas van ha presentar un “catch-up postnatal” en el crecimiento, presentando aproximadamente a los 10 años de edad una normalización en peso y en talla^[3]. Este bajo peso al nacer es debido a un severo retraso en el crecimiento intrauterino, que en estos pacientes concuerda con la severa disminución o ausencia de secreción de insulina por la célula β pancreática fetal, como ocurre en otros casos de DMNP como las debidas a mutaciones homocigotas en el GCK [2].

El fenotipo extrapancreático de retraso severo en el desarrollo, debilidad muscular y epilepsia, asociado con mutaciones en Kir6.2 no está presente en todos los pacientes que presentan este tipo de diabetes, y de aquellos en los que está presente no siempre presentan síntomas neurológicos. Todos los niños tienen un cariotipo normal. Las síntomas neurológicos suelen ser fallos tanto en el desarrollo motor como intelectual y social, siendo el motor el más marcado. Epilepsia generalizadas, tanto complejas como mioclónicas, son observadas en algunos pacientes durante el primer año de vida, estas crisis epilépticas presentan una buena respuesta al tratamiento y en todos los casos preceden a episodios de hipoglucemias clínicas. Otra característica de la DMNP-Kir6.2 es la presencia en algunos pacientes de rasgos dismórficos como ptosis bilateral, boca mongólica y contractura de las extremidades^[3].

Aunque el tratamiento con insulina es el tratamiento de elección en la DMNP, pacientes afectos de DMNP-Kir6.2 y portadores de la mutación mas común, localizada en la posición 201, presentan una alta susceptibilidad al tratamiento con sulfonilureas. Interesantemente en un caso, el paciente fue tratado desde el comienzo con tolbutamida manteniendo niveles normales de péptido-C y un excelente control glucémico. Es por ello que el estudio genético y el conocimiento de la mutación causante de la diabetes son cruciales para la instauración de un tratamiento adecuado. Por último es importante reseñar que las mutaciones en Kir6.2 que afectan de forma mas leve la funcionalidad del canal K_{ATP} pueden

dar lugar a una diabetes monogénica neonatal de carácter transitoria o bien a una diabetes monogénica que se expresará después del periodo post-natal.

MUTACIONES EN EL GEN CEL VNTR COMO CAUSA DE DIABETES MONO-GÉNICA Y ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Es un tipo de diabetes monogénica recientemente descrita y cuya particularidad es que el gen involucrado es expresado en el páncreas exocrino y no en el endocrino⁽⁴⁾. Dicho gen es el que codifica para la enzima ester carboxil lipasa (CEL), y las mutaciones halladas están localizadas en el exón 11.

La diabetes debida a mutaciones en CEL es heredada de forma autosómica dominante y se acompaña junto con síntomas sugerentes de disfunción del páncreas exocrino. La mutación se segrega con diabetes y deficiencia de elastasa fecal (DEF), tanto de carácter severo (<100 µg/g) como moderado (100 - 200 µg/g). Los pacientes descritos presentan una excreción fecal de grasa aumentada, una disminución de las LDL colesterol así como de vitaminas liposolubles. Todos los miembros afectados de las familias estudiadas presentan diabetes durante la tercera década de la vida y con signos clínicos de defecto primario en la secreción de insulina, sin episodios de cetoacidosis, y DEF. A la edad de 10 años casi todos los portadores presentan DEF y en la segunda década de la vida el 50% de los portadores presentan dolor abdominal leve y recurrente, realizándose el diagnóstico de diabetes en estos pacientes durante los 15 - 20 años posteriores, por lo que la enfermedad de páncreas exocrino precede a la diabetes. Durante el test de estimulación con secretina algunos pacientes presentaron esteatorrea y disminución de la secreción de bicarbonato.

Los pacientes afectos presentan un IMC normal, elevaciones moderadas de glucemia a las 2 h. tras SOG y altos niveles de HbA_{1c} (media de 8,5±1,4 %). Esta diabetes cursa con complicaciones microvasculares y enfermedad vascular periférica, incluso habiéndose descrito un caso accidente vascular cerebral. En todos los portadores estudiados se ha observado mediante TAC una estructura anormal del páncreas con disminución en el cociente de atenuación

pancreático así como del volumen pancreático, cuando este es ajustado por la superficie corporal.

El número de familias estudiadas fueron dos y en ambas tanto la diabetes como la disfunción del páncreas exocrino se debieron a una mutación en el gen que codifica para el CEL. La diabetes de estos pacientes cumple con todos los requisitos para ser considerada una diabetes monogénica tipo MODY, por lo que pacientes con sospecha de diabetes MODY deben de ser estudiados genéticamente para este gen. CEL es un gen altamente polimórfico en la población general, habiéndose ya descrito previamente variantes en el exón 11 asociadas con alteración en la función del páncreas exocrino en pacientes diabéticos. Por lo tanto basados en la considerable frecuencia en deficiencia de elastasa en diabéticos tipo 1 y 2 y la detección de autoanticuerpos contra CEL en diabetes tipo 1, sería importante el estudio de mutaciones en CEL en grandes poblaciones de pacientes diabéticos.

Agradecimientos

Ministerio de Educación y Ciencia (Programa I3); Dirección General de Investigación Científica y Técnica (SAF2005-08014; SAF2006-12863). Junta de Andalucía (SAS/PI-024/2007). Novo Nordisk Pharma España e Instituto de Salud Carlos III (RCMN C03/08 y 02/PI021473).

Bibliografía

1. Fajans SS, Bell GI & Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:971-980.
2. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
3. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.
4. Raeder, Johanson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.* 38, 54-62.
5. Bell GI, Cuesta-Munoz A, Matschinsky FM. Glucokinase. In: Creighton T, ed. *Encyclopedia of molecular medicine.* 2002; pp.1437-1441 New York: John Wiley& Sons, Inc.
6. Velho G, Froguel P, Gloyn A, Hattersley A. Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2. En: F. M. Matschinsky and M.A. Magnuson editors. *Glucokinase and Glycemic Disease.* 2004. p.40-64.
7. Byrne MM, Sturis J, Fajans SS, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY1 gene on chromosome 20. *Diabetes* 1995;44:699-704.
8. A. L. Cuesta Muñoz. *Diabetes Monogénicas.* 2007; pp 47. En *Tratado de Diabetes Mellitus.* Sociedad Española de Diabetes. Editorres R. Gomis y M. Olarzabal.
9. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome. *Diabetes* 1996;45:1503-10.
10. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufils S et al. Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1-Mutations. *Ann Intern Med.* 2004;140:510-517.
11. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL and Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nature Genetics* 1997. [15] 106-110.

Mesa redonda:
Etiopatogenia y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Diabetes Neonatal: implicaciones del diagnóstico genético en la actitud terapéutica

I. Rica, A. Vela, G. Pérez de Nanclares,
A Aguayo, L. Castaño y P. Martul
Endocrinología Pediátrica.
Laboratorio Investigación.
Hospital de Cruces.
Bizkaia.

La diabetes neonatal es una diabetes que se diagnostica durante los 6 primeros meses de vida y no tiene una causa autoinmune. En general se habla de que afecta a recién nacidos a término para diferenciarla de la hiperglucemia del recién nacido pretérmino que, en ocasiones, precisa de un tratamiento insulínico recortado y es secundaria a su inmadurez. No obstante es posible que algún paciente afecto de una diabetes neonatal nazca de forma prematura. En estos casos solo el paso del tiempo nos va a dar la pista de que se trata de una diabetes neonatal. Clásicamente se conocía la existencia de 2 formas clínicas de esta enfermedad, una diabetes transitoria con remisión espontánea en los primeros meses de la vida y otra forma de diabetes neonatal permanente.

En la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes neonatal gracias a descubrimientos que se han realizado en genética molecular. A día de hoy podemos afirmar que la diabetes neonatal es un subgrupo de diabetes monogénica de inicio en una etapa muy precoz de la vida. Se debe a una disfunción de las células β originada por alteraciones en genes que regulan la síntesis o secreción de insulina. Se han implicado numerosos genes en la etiopatogenia de la diabetes neonatal pero el 80-90% de los casos se originan por alteraciones localizadas a 3 niveles: genes situados en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24), genes que codifican las subunidades del canal de K^+ sensible al ATP y el gen de la insulina.

La diabetes neonatal es un subgrupo de diabetes monogénica originado por una disfunción de la célula β que causa una disminución de la síntesis o secreción de insulina.

Desde el punto de vista epidemiológico, tradicionalmente la incidencia de la DN se establecía en torno a 1/400.000 recién nacidos vivos. En la actualidad, hay datos que apoyan una prevalencia mayor. Recientemente se ha publicado un estudio epidemiológico en población de Eslovaquia, en base al registro nacional de diabetes, donde se estima una incidencia de diabetes neonatal de 1/100.000 recién nacidos vivos⁽¹⁾.

Desde el punto de vista clínico en el 50-60% de los casos la diabetes neonatal es transitoria (DNT). El mayor porcentaje de DNT se debe a alteraciones en algún gen situado en una región del brazo largo del cromosoma 6 (6q24). En segundo lugar la DNT se debe a alteraciones en el gen que codifica la subunidad SUR1 de los canales de K^+ sensibles al ATP de la célula β y un menor porcentaje se debe a alteraciones en el gen que regula la subunidad KIR6.2 del mismo canal.

La causa más frecuente de diabetes neonatal permanente (DNP) se debe a alteraciones en el gen que codifica la subunidad KIR6.2 del canal de K^+ , en segundo lugar se encuentran mutaciones en el gen de la insulina y en tercer lugar alteraciones en la subunidad SUR1. Existe un pequeño porcentaje de pacientes con DNP sin causa conocida hasta el momento y otros genes que de forma excepcional se han encontrado mutados en pacientes con DNP, muchas veces en el contexto de enfermedades multisistémicas.

DIABETES NEONATAL POR ALTERACIONES EN EL CROMOSOMA 6 (6Q24)

Hace ya una década se comprobó que algunos pacientes con diabetes neonatal transitoria tenían una doble carga genética a nivel de la banda 24 del brazo largo de cromosoma 6^(2,3,4). En esta localización existen unos genes que se heredan siguiendo un mecanismo de “imprinting materno”. En condiciones normales, los genes procedentes del cromosoma materno sufren una metilación que hace que se inactiven y sólo expresemos los genes procedentes del alelo paterno. Muchos de los pacientes con diabetes neonatal transitoria tienen

una doble carga genética a este nivel. Esta alteración puede originarse por 3 mecanismos:

- Isodisomía paterna: el paciente tiene los dos cromosomas 6 procedentes del padre por un error en la meiosis.
- Duplicación de la región 6q24 procedente del padre: el paciente tiene duplicada la región 6q24 porque hereda la alteración de su padre. El progenitor puede o no haber sufrido la enfermedad; si heredó la duplicación de su madre, como la región está imprintada no manifiesta la enfermedad. Sin embargo, en todos los casos puede transmitirla al 50% de su descendencia
- Ausencia de metilación en el cromosoma materno: en un pequeño porcentaje de pacientes con DNT y alteraciones en 6q4 la doble carga se origina por un fallo de la metilación en el cromosoma materno que hace que no se inactive.

Desde el punto de vista clínico no hay diferencias en las características que tienen los pacientes según el mecanismo causante de la doble carga genética⁽²⁾. Como grupo son recién nacidos pequeños para la edad gestacional, con un peso inferior al P3 debido a la disminución de insulina intraútero, especialmente en el último trimestre de la gestación. El peso medio oscila en torno a 1,800-2000 g. Estos recién nacidos tienen un índice ponderal disminuido, dato que refleja que la falta de insulina es fundamentalmente al final de la gestación cuando el feto ya ha alcanzado su longitud casi final⁽⁵⁾. La diabetes se diagnostica típicamente en los primeros días de vida, generalmente durante la primera semana y en ausencia de cetoacidosis. Las necesidades de insulina se sitúan entorno a 0.7 UI/kg/día.

No hay un consenso respecto al tipo de tratamiento insulínico más adecuado. Si se conoce el beneficio de esta terapia puesto que conlleva un crecimiento de recuperación de estos pacientes. Con el arsenal terapéutico del que disponemos sería recomendable el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida

Se han implicado numerosos genes en la etiopatogenia de la diabetes neonatal pero el 80-90% de los casos se originan por alteraciones localizadas a 3 niveles: genes situados en el brazo largo del cromosoma 6.

diluidos antes de las tomas o el uso de una bomba de infusión continua de insulina. La remisión de la diabetes se produce en el 3^{er} o 4^a mes de vida. Por un mecanismo que no conocemos con exactitud, se produce una recuperación progresiva de la función de la célula β que permite suprimir la terapia

La diabetes secundaria a alteraciones del cromosoma 6 es una enfermedad crónica que se desarrolla en 3 fases: existe una fase inicial de diabetes neonatal transitoria, un periodo de la vida sin repercusiones clínico-metabólicas y una última fase de recidiva de la diabetes en la mayoría de los casos a partir de la pubertad ^(2, 6). No se conoce cual es el mecanismo íntimo de la alteración funcional de la célula β . Existe una disminución en la secreción de insulina presente en la vida intrauterina que se mantiene inmediatamente tras el nacimiento y una rápida recuperación funcional posterior. Se han realizado estudios de función pancreática en pacientes durante los años de remisión de la enfermedad con un resultado variable. En algunos casos se ha documentado una disminución en la secreción precoz de insulina, tras la sobrecarga intravenosa de glucosa⁽⁷⁾.

Se piensa que situaciones que conlleven insulinoresistencia a lo largo de la vida del paciente son las que precipitan de nuevo en mayor deterioro funcional de la cél. β y la reaparición de una diabetes. La primera de estas posibilidades en la pubertad y es frecuente la recidiva de la enfermedad en esta etapa de la vida. Por ello, los pacientes con DNT deben ser informados sobre cronicidad de su trastorno y la necesidad de que sigan de forma periódica un control endocrinológico para evaluar su metabolismo hidrocarbonado.

ALTERACIONES EN LOS CANALES DE K⁺ SENSIBLES AL ATP Y DIABETES NEONATAL

Los canales de K⁺ sensibles al ATP son complejos hetero-octaméricos constituidos por 4 subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11* y 4 subunidades SUR1, codificadas por el gen *ABCC8*. Están situados en las mem-

branas de algunos tipos celulares, que incluyen la cel β . En éstas acoplan el metabolismo intracelular que finaliza con la secreción de insulina, con la carga eléctrica de la membrana celular. Cuando la glucosa se introduce en la célula β , y se fosforila a glucosa 6-fosfato se inicia una ruta metabólica que origina un aumento del cociente ATP/ADP intracelular. El incremento del ATP estimula el canal provocando su cierre que causa la despolarización de la membrana celular y la apertura de los canales de Ca^{++} . El aumento de los niveles de Ca^{++} intracelular favorece la transcripción de factores intranucleares que finalizan con la síntesis y posterior liberación de insulina (figura 1).

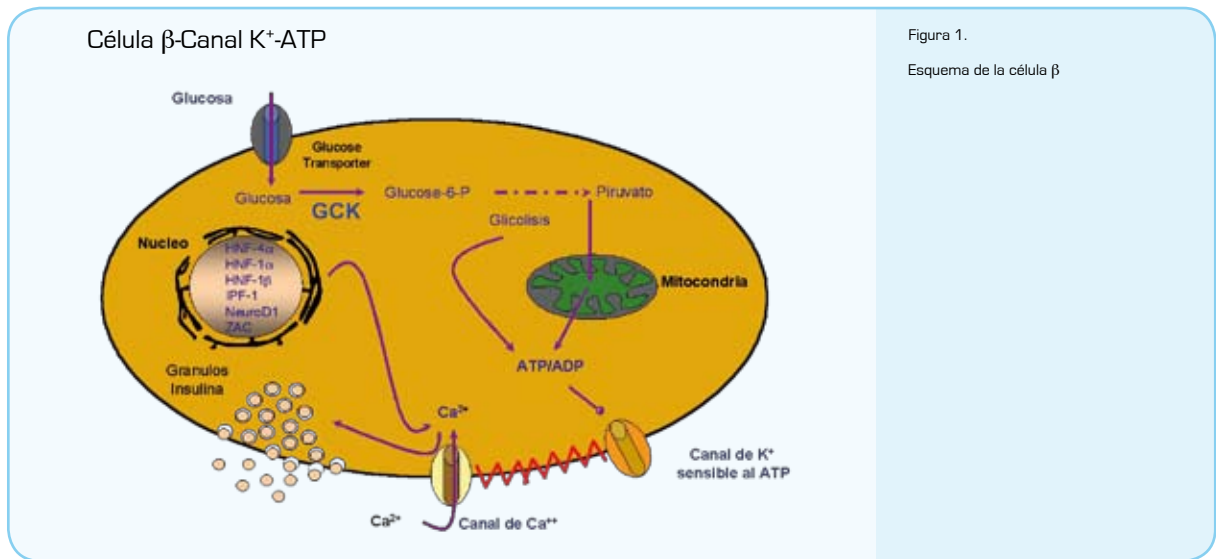


Figura 1.
Esquema de la célula β

Se han descrito mutaciones activantes en heterocigosis, que afectan tanto al gen *KCNJ11* como al *ABCC8*, que originan una disminución de la capacidad de cierre de los canales de K^+ . En estas situaciones hay una mayor proporción de canales que se mantienen abiertos y por lo tanto un descenso en la secreción de insulina que origina una diabetes en los primeros meses de la vida^[8, 9, 10, 11]. El mecanismo fisiopatológico que causa la alteración funcional del canal es dife-

Con el arsenal terapéutico del que disponemos sería recomendable el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida diluidos antes de las tomas o el uso de una bomba de infusión continua de insulina.

rente en los dos subgrupos. En la mayoría de las mutaciones que afectan a la subunidad Kir6.2 hay una disminución de la sensibilidad de dicha subunidad al ATP; en un menor porcentaje de pacientes estas mutaciones afectan a la posibilidad intrínseca de cierre del canal sin que existan cambios en la sensibilidad al ATP. En general, este segundo mecanismo conlleva una mayor severidad de la alteración funcional del canal ^(12, 8).

En las mutaciones activadoras que afectan a la subunidad SUR1 existe una mayor estimulación de la subunidad SUR por el Mg, una menor proporción de canales cerrados y por ello un descenso de la secreción de insulina ⁽¹³⁾.

Desde el punto de vista clínico los niños con DN secundaria a alteraciones en el canal de K⁺ tienen datos que los diferencian de los secundarios a alteraciones en el cromosoma 6 (tabla 1). La diabetes se diagnostica en los primeros 6 meses de la vida, casi siempre en los primeros 3. Tienen una discreta disminución del peso neonatal que se sitúa en los percentiles bajos de la normalidad y un índice ponderal adecuado; son, por tanto, recién nacidos armónicos ⁽⁵⁾. Este hecho refleja una menor disminución de insulina en la etapa intrauterina que la que existe en pacientes con DNT secundaria a alteraciones en el cromosoma 6. En un 30-40% de las veces cuando se diagnostica la diabetes existe una cetoadicidosis y se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento insulínico en estos niños que crecen y ganan peso de forma adecuada con esta terapia

En la mayor parte de las ocasiones las mutaciones que afectan a la subunidad kir6.2 provocan una diabetes neonatal permanente a diferencia de lo que ocurre en las mutaciones que afectan a la subunidad SUR1 ^(13, 14). En las DNT por alteración del canal de K⁺ la remisión de la enfermedad es tardía habiéndose descrito casos en los que se produjo a los 18 meses de vida. Tanto en los pacientes con DNT por alteración en la subunidad Kir6.2 como en los casos de afectación SUR1, se han descrito recidivas de la diabetes en etapas posteriores de la vida.

Diabetes neonatal in Spain. Colaborative study (n=22 DN)

Crom.6q24 n=6 (30%)	KIR6.2 n=11 (50%)	
Clínica	6q24	KIR6.2
Tipo DN	DNT	50% DNT
Edad dg	3 días	41 días
Peso natal	1940 gr	2690 gr
Ind. ponderal (SDS)	-2,8	-0,8

Diabetic Med, 2007; Rica I.

TABLA 1:

Comparación de datos clínicos: diabetes neonatal por alteración del cromosoma 6 ó secundaria a mutaciones en KCNJ11.

En lo que a correlación genotipo-fenotipo se refiere hay diferencias entre los dos subgrupos. En las mutaciones que afectan a la subunidad Kir6.2 existe una buena correlación genotipo-fenotipo⁽¹⁵⁾. Hay mutaciones que tienen una menor afectación funcional del canal y provocan una DNT. Otras con mayor severidad funcional dan lugar a una DNP. Por último, dado que los canales de K⁺ se distribuyen por otros órganos de la economía, fundamentalmente músculo y neuronas, hasta un tercio de los pacientes asocian alteraciones neurológicas con un espectro amplio de manifestaciones. Las mutaciones más severas ocasionan el denominado síndrome DEND que conlleva diabetes neonatal permanente, retraso del desarrollo neurológico y epilepsia. En otras ocasiones la alteración neurológica es leve pudiendo existir hipotonía o debilidad muscular como única sintomatología.

En los pacientes con afectación en la subunidad SUR1, no hay una clara correlación fenotipo-genotipo⁽¹⁶⁾. Hay pacientes con DNT y mutaciones activadoras en heterocigosis, otros con mutaciones en homocigosis y hay portadores en heterocigosis de algunas de las mutaciones que no han desarrollado la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de pacientes presentan alguna alteración neurológica, en general leve.

ALTERACIONES EN EL GEN DE LA INSULINA

Recientemente se han publicado mutaciones en heterocigosis en el gen de la insulina en pacientes afectados de DNP. En el estudio las mutaciones son responsables de un 20% de casos de DNP. Las mutaciones descritas afectan a la molécula de la proinsulina ⁽¹⁷⁾.

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes tienen una diabetes neonatal superponible a la que desarrollan los afectados de mutaciones en el canal de K⁺. Tienen un peso al nacimiento en los percentiles 10-20 de la población; son diagnosticados alrededor de la 9ª semana de vida, algunos de ellos en cetoacidosis y hasta ahora no se conocen formas transitorias de la diabetes neonatal secundaria a esta situación.

CAUSAS POCO FRECUENTES DE DIABETES NEONATAL PERMANENTE

Existen otras alteraciones genéticas que, en conjunto, explican un pequeño porcentaje de pacientes con diabetes neonatal permanente (tabla 2). En algunos casos esta enfermedad se debe a mutaciones en homocigosis de gen de la glucocinasa, del gen que regula el factor promotor de insulina tipo 1, del gen EIF2AK3 o mutaciones en el gen GLIS3 (diabetes neonatal e hipotiroidismo).

Se han descrito pacientes en los que mutaciones que afectan al factor de transcripción pancreático 1 α causan una agenesia ó hipoplasia del páncreas con diabetes neonatal desde el nacimiento. Por último la diabetes neonatal permanente puede ser parte de enfermedades más complejas como el síndrome

de Wolcott-Rallison (enfermedad de herencia autosómica recesiva que conlleva DNP y displasia espondiloepifisaria) o el síndrome IPEX (inmunodeficiencia severa y manifestaciones autoinmunes en las que se incluye la DNP).

GEN	CROMOSOMA	MANIFESTACIONES
Alteración en el desarrollo del páncreas endocrino		
IPF1	13q12.1	Agenesia pancreática
PTF1A	10p12.3	Hipoplasia cerebelosa, disfunción neurológica.
GLIS3	9p24.3-p23	Hipotiroidismo, glaucoma. Alteraciones renales, dimorfia facial
Disminución de la función de las células beta pancreáticas		
GCK	7p15-p13	Diabetes neonatal
GLUT2	3q26.1-q26.3	Síndrome de Fanconi-Bickel
SLC19A2	1q23.3	Síndrome de Rogers
Aumento en la destrucción de las células beta del páncreas		
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Síndrome IPEX
EIF2AK3	2p12	Síndrome de Wolcott-Rallison
Alteración en la sensibilidad a la insulina		
Receptor de la insulina	19p13.2	Síndrome de Rabson-Mendenhall Leprechaunismo

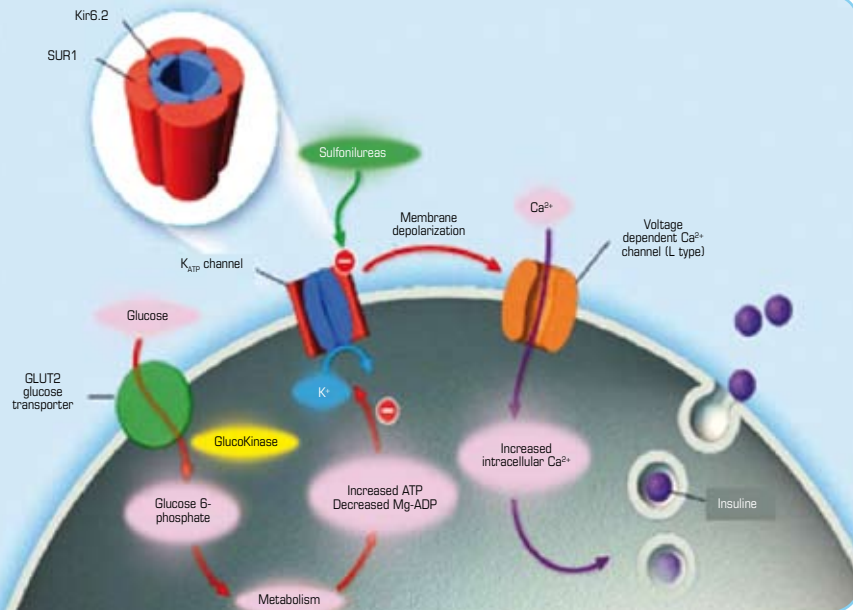
TABLA 2:
Genes que causan DNP de forma excepcional.

DIABETES NEONATAL: IMPLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA

La demostración de las alteraciones funcionales en el canal de K^+ en pacientes con diabetes neonatal permanente ha supuesto un cambio en la actitud terapéutica. Dado que el canal de K^+ es la diana de las sulfonilureas desde hace unos años se han hecho intervenciones terapéuticas en estos pacientes con buenos resultados.

Pearson y Cols⁽¹⁸⁾ publicaron la serie de mayor casuística mostrando los resultados de la aplicación de un protocolo de paso a sulfonilureas en 49 pacientes afectados de DNP que estaban en tratamiento insulínico. Los pacientes tenían una edad media de 7 años y el menor de ellos, 3 meses en el momento del

FIGURA 2:
Esquema de interacción de sulfonilureas en la célula β



estudio. La droga que utilizaron fue la glibenclamida, sulfonilurea de segunda generación que tiene afinidad por la subunidad SUR1 que se encuentran en el tejido pancreático así como por la SUR2 que se localiza en otros órganos, fundamentalmente neuronas y tejido muscular (figura 2).

Dado lo infrecuente de esta patología la intervención debe hacerse siguiendo alguno de los protocolos de consenso que han demostrado su eficacia en la bibliografía. No podemos olvidarnos de que las sulfonilureas no tienen aprobada su indicación terapéutica en la edad pediátrica por lo que el tratamiento debe instaurarse dentro de un ensayo clínico. El grupo inglés propone un inicio de glibenclamida a dosis de 0,1 mg/k/12 horas que se va incrementando de forma progresiva (0,2 mg/k/día) al tiempo que se va retirando el tratamiento insulínico. Si los pacientes se hospitalizan en cambio de terapia se hace en el transcurso de 1 ó 2 semanas. Las dosis necesarias de glibenclamida son mayores que las que se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En la experiencia de estos autores si se llega a una dosis de 0,8 mg/k/día y no se consigue la normoglucemia no es previsible alcanzarla con un mayor incremento de la medicación.

En esta serie de 49 pacientes se consiguió el éxito de la terapia en 44. Partían de una media de HbA1c de 8% y 3 meses después del uso de glibenclamida su HbA1c era de 6,5%. En un subgrupo que han controlado durante un año la mejoría se mantiene. Dentro de los efectos adversos que se han comunicado destaca solo la aparición de molestias abdominales y diarrea autolimitada, que en ningún caso obligó a suspender la medicación.

Es interesante señalar que 4 de los 5 pacientes en los que la terapia fracasó asociaban algún tipo de alteración neurológica. Esto puede explicarse porque como han apuntado algunos autores la respuesta al tratamiento con sulfonilureas puede estar parcialmente condicionada por el tipo de mutación^[18, 19]. Las mutaciones más frecuentemente descritas en pacientes con DNP (R210H) responden a la terapia. En estos, la disfunción del canal origina una disminución

Los pacientes que tienen una diabetes neonatal transitoria han de ser controlados posteriormente desde el punto de vista del metabolismo hidrogenocarbonato.

de la sensibilidad del mismo al ATP y con la medicación se produce el cierre del canal. En otros casos de mutaciones menos frecuentes (Q52R, I296L, L164P) la alteración afecta a la cinética intrínseca del canal. En estudios in vitro en estas mutaciones se ha demostrado que la dificultad para el cierre no revierte con tolbutamida y por lo tanto la eficacia de la medicación es menor. Son este subgrupo de mutaciones las que con mayor frecuencia causan alteraciones neurológicas asociadas a la diabetes neonatal. No obstante existen excepciones y se han comunicado pacientes con diabetes y alteración neurológica en los que el tratamiento con sulfonilureas ha sido eficaz para conseguir una normoglucemia y además ha contribuido a una clara mejoría de los síntomas neurológicos.

Hay menos datos en relación uso de sulfonilureas en niños con DNP por alteraciones en el SUR1. E. Corner y cols. (20) mostraron los resultados de la utilización de glibenclamida en 4 niños con DNP. Uno de ellos, portador de una mutación en ABCC8, tenía hipoglucemias frecuentes con una dosis baja de glibenclamida (0,2 mg/k/día) por lo que fue sustituida por tolbutamida que mostró ser eficaz. J.Stanik y cols (1) en una serie de 4 pacientes con DNP tuvo éxito en el tratamiento con glibenclamida y uno de ellos tenía una mutación en *ABCC8*.

En síntesis la diabetes neonatal es un subgrupo de diabetes monogénica originado por una disfunción de la célula β que causa una disminución de la síntesis o secreción de insulina. En el 80% de los casos podemos identificar el gen cuya mutación origina la enfermedad. Los pacientes afectados de alteraciones en el 6q24 son recién nacidos muy distróficos que debutan con una diabetes en los primeros días de la vida, responden adecuadamente a la terapia con insulina y tienen una forma transitoria de diabetes neonatal. Los pacientes que tienen una alteración en la función del canal de K^+ (subunidades KIR6.2 ó SUR1) así como los que tienen una mutación en el gen de la insulina, son niños que nacen con un peso situado en torno la percentil 25; la diabetes se diagnostica en general a partir del primer mes de vida y presentan cetoacidosis en la tercera parte de los casos. Las DN secundarias a mutaciones en el gen de la insulina tienen una

evolución permanente y los pacientes con alteraciones en el canal de K^+ pueden presentar una forma transitoria o permanente de diabetes. Todos ellos responden de forma adecuada al tratamiento insulínico en la etapa neonatal.

Los pacientes que tienen una diabetes neonatal transitoria han de ser controlados posteriormente desde el punto de vista del metabolismo hidrogenocarbonato. Dado que su disfunción es genética la mayoría de las veces desarrollan de nuevo una diabetes a partir de la pubertad. Los pacientes con diabetes neonatal permanente secundaria a alteraciones en el canal de K^+ son candidatos para ser tratados con sulfonilureas. En nuestro país no está aceptada la indicación de dicho tratamiento en la edad pediátrica por lo que esta terapia deben iniciarse dentro de un ensayo clínico y siguiendo uno de los protocolos de consenso que han mostrado su eficacia.

Bibliografia

1. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, Ciljakova M, Hlava P, Michalek J, Flanagan SE, Pearson E, Hattersley AT, Ellard S, Klimes I. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1276-82
2. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes*. 2000;49: 1359-66
3. Gardner RJ, Mungall AJ, Dunham I, Barber JCK, Shield JPH, Temple IK, Robinson DO. Localisation of a gene for transient neonatal diabetes mellitus to an 18.72cR₃₀₀₀ (~5.4 Mb) interval on chromosome 6q. *J Med Genet* 1999; 36: 192-6
4. Das S, Lese CM, Song M, Jensen JL, Wells LA, Barnoski BL, Roseberry JA, Camacho JM, Ledbetter DH, Schnur RE. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in an infant with neonatal diabetes, macroglossia, and craniofacial abnormalities. *Am J Hum Genet* 2000;67: 1586-91
5. Rica I, Luzuriaga C, Perez de Nanclares G, Estalella I, Aragones A, Barrio R, Bilbao JR, Carles C, Fernandez C, Fernández JM, Fernandez-Rebollo E, Gastaldo E, Giralt P, Gomez Vida JM, Gutierrez A, Lopez Siguero JP, Martinez-Aedo MJ, Munoz M, Prieto J, Rodrigo J, Vargas F, Castano L. The majority of cases of neonatal diabetes in Spain can be explained by known genetic abnormalities. *Diabet Med* 2007;24: 707-13
6. Metz C, Cavé H, Bertrand A, Polak M the NDM Frech Study Group. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatrics* 2002; 141 (4): 483-489.
7. Shield JP, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR, Carson DJ, Cave H, Chevenne D, Polak M. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F-41–F3
8. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49
9. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT, Czernichow P, Froguel P, Polak M. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53:2719-22.

10. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER, Temple IK, Mackay DJ, Shield JP, Freedenberg D, Noyes K, Ellard S, Ashcroft FM, Gribble FM, Hattersley AT. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005;14:925-34
11. Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE, Larkin B, Colclough K, Hattersley AT, Ashcroft FM, Ellard S. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006;15:1793-800
12. Girard CA, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, Perez de Nanclares G, Ashcroft FM. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch* 2006;453:323-32
13. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355:456-66
14. Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K, Cave H, Pereira S, Scharfmann R, de Nanclares GP, Castano L, Froguel P, Polak M; SUR1-Neonatal Diabetes Study Group. New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes* 2007;56:1737-41
15. 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: 1190-7
16. Ellard S, Flanagan S, Girard C, Patch A, Harries L, Parrish A, Hattersley A, Ashcroft. Permanent Neonatal Diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Gen*2007; 81: 375-382.
17. Polak M, Dechaume A, Cavé H, Nimri R, Crosnier H, Vaxillaire M. Heterozygous Missense Mutations in the Insulin gene are linked to Permanent Diabetes appearing in the Neonatal Period or in Early-Infancy: a report from the French ND Study Group. *Diabetes*, accepted Dec 2007.
18. Pearson P, Flechtner I, Njølstad P, Malecki M, Flanagan S, Larkin B, Ashcroft M, Polak M, Hattersley A, for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulphonylureas in patients with diabetes due to KIR6.2 mutations. *NEJM* 2006; 355 (5): 467-477.
19. Koster JC, Remedi MS, Dao C. ATP and sulphonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes*2005; 54: 2645-54.
20. Codner E, Flanagan S, Ugarte F, García H, Vidal T, Ellard S, Hattersley A. Sulphonylurea treatment in young children with neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (5): e28-e29.

Mesa redonda:
Tratamiento y control de la Diabetes Mellitus

Insulinoterapia: Pautas actuales de insulinización

Gómez-Gila AL, del Valle Núñez CJ
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

La célula β pancreática consigue un balance adecuado del metabolismo hidrocarbonado con un ajuste estrecho entre secreción de insulina y niveles de glucosa a través de una secreción continua de insulina entre comidas y durante la noche (secreción basal) y una secreción aguda en respuesta a los alimentos (secreción prandial)⁽¹⁾. La fase de respuesta rápida de la insulina a la ingesta es muy importante para evitar la hiperglucemia postprandial, al favorecer la síntesis de glucógeno.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por un déficit absoluto de insulina secundario a la destrucción de la célula β pancreática mediado por linfocitos T. Precisa un aporte exógeno de insulina que intente remedar la secreción endógena de la misma. En las pautas de tratamiento subcutáneo multidosis, la secreción basal se cubre con una insulina de acción retardada y la secreción prandial con una insulina de acción rápida.

Los objetivos de la terapia insulínica de la DM1 incluyen la consecución de glucemias lo más próximas posibles a la normalidad que permita prevenir o retrasar la aparición de complicaciones crónicas, minimizar el riesgo de hipoglucemia y obtener una buena calidad de vida.

En la edad pediátrica, con frecuencia los pacientes pasan de un régimen insulínico a otro para conseguir los objetivos terapéuticos.

TIPOS DE INSULINA

Existen diferentes tipos de insulinas con distintos perfiles de acción, que se utilizan de forma asociada para imitar el patrón de secreción fisiológica de la misma [tabla 1].

Tabla 1: Tipos de insulina

Tipo insulina	Regular	NPH	AAR*	Glargina	Detemir
Inicio acción	30' - 45'	1 - 2 h	10' - 15'	2 - 3 h	1 - 2 h
Máximo efecto	1 - 3 h	3 - 6 h	30' - 90'	Poco pico	5 - 8 h
Duración	5 - 6 h	8 - 12 h	3 - 4 h	20 - 24 h	12 - 20 h

* AAR = análogos acción rápida (lispro, aspártico y glulisina)

1] Insulinas de acción rápida

Utilizadas para el control de las glucemias postprandiales, para corregir la hiperglucemia incidental y para el tratamiento ambulatorio de situaciones que cursen con cetosis.

- a. Insulina Regular (Actrapid® ó Humulina Regular®). Aunque no remeda la secreción fisiológica de insulina, todavía se emplea asociada a insulina intermedia o a análogos de acción lenta. Su inicio de acción es tardío, con pico importante y una duración prolongada. Por este motivo se debe administrar una media hora antes de las comidas y es necesario tomar alguna cantidad de hidratos de carbono en torno a las 2 a 3 horas de su administración para evitar las hipoglucemias tardías.
- b. Análogos de insulina de acción rápida (AAR). La modificación de la estructura molecular de insulina logra unas características farmacocinéticas diferentes a las de la insulina regular, con un comienzo más rápido y un perfil de acción más corto. Ello se atribuye a una reducción en la capacidad

de autoasociación para formar hexámeros y a una mayor velocidad de disociación de los mismos en el tejido subcutáneo^[2].

El inicio de acción más rápido de estas insulinas permite su administración coincidente con las comidas. También se ha demostrado su eficacia administrados tras las tomas, por lo que a veces se utilizan de esta forma en niños pequeños con ingestas caprichosas^[3].

En la actualidad disponemos de tres AAR: la insulina lispro (Humalog®), la insulina aspártico (Novorapid®) y la insulina glulisina (Apidra®). El perfil farmacocinético de las tres es similar si bien, en la práctica, muestran algunas pequeñas diferencias.

- La **insulina lispro** se obtiene modificando la prolina de la posición 28 de la cadena B por lisina y de la lisina de la posición 29 por prolina. Su acción empieza a los 10-15 minutos, con un pico a los 30-90 y una duración de 3 a 4 horas.
- La **insulina aspártico** es producto de la sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico. En la práctica muestra un inicio de acción algo más retrasado que la insulina lispro y una mayor duración^[4].
- La **insulina glulisina** difiere de la insulina regular en dos aminoácidos, la asparagina de la posición B3 es sustituida por lisina y la lisina de B29 por ácido glutámico. Se inicia de manera algo más rápida que la insulina lispro^[5]. En la actualidad no está recomendada su utilización en menores de 18 años.

2) Insulinas de acción retardada

La mejoría en el control de la glucemia postprandial, obtenida con los AAR, solo se traduce en una mejoría del control metabólico si se asocia a una sustitución adecuada de la insulina basal^[6].

En la edad pediátrica, con frecuencia los pacientes pasan de un régimen insulínico a otro para conseguir los objetivos terapéuticos.

a. **Insulina de acción intermedia (NPH).** Se obtiene tras la adición de protamina a la molécula de la insulina consiguiendo de este modo una curva de acción lenta. Esta insulina tiene un perfil de acción eficaz inferior a 12 horas que obliga a su administración varias veces al día. A este problema se le añade una gran variabilidad de absorción y acción (inter e intra-individual de hasta un 68%⁽⁷⁾) que dificulta en muchas ocasiones su manejo. Por otro lado, su pico de acción pronunciado incrementa el riesgo de hipoglucemias tardías especialmente durante la noche y obliga a unos horarios de ingesta más rigurosos⁽⁸⁾.

b. **Análogos de acción prolongada**

- **Insulina glargina (Lantus®)**

Se obtiene al añadir a la insulina humana, por técnicas de recombinación genética, dos moléculas de arginina en la región C-terminal de la cadena B y sustituir la asparagina por glicina en la posición A21 de la cadena A. Cuando se inyecta por vía subcutánea forma un microprecipitado al pH fisiológico del tejido celular subcutáneo, por lo que su absorción se retrasa y dura más tiempo, permitiendo un aporte más constante de insulina que remeda mejor la secreción basal de la persona no diabética⁹. Los estudios con “*clamp euglucémico*” muestran que el momento del inicio de la actividad es hacia las 2 horas, la duración de unas 22 horas con una acción bastante plana. La variabilidad es cercana al 48%⁽⁷⁾. En la práctica hay un mayor riesgo de hipoglucemia hacia las 6 a 8 horas tras su administración⁽¹⁰⁾. La insulina glargina es igualmente eficaz administrada a cualquier hora del día⁽¹¹⁾.

- **Insulina detemir (Levemir®):**

Análogo de insulina soluble obtenido por la unión a la molécula de la insulina de un ácido graso, el ácido mirístico. Éste se une a los receptores de ácidos grasos presentes en la albúmina del paciente de forma reversible de manera que se lentifica su absorción y se prolonga su acción. Esta insulina se une a la albúmina en un 98% y sólo su fracción libre puede unirse a los

receptores de insulina de las células diana. Es soluble a pH neutro por lo que tras su inyección subcutánea permanece líquida y por tanto con una menor variabilidad en su absorción⁽⁷⁾. Tiene menor potencia hipoglucemiante que la insulina NPH. Con la insulina detemir se obtienen mejores niveles de glucemia en ayunas con menor variabilidad de la misma, menor riesgo de hipoglucemias diurnas y nocturnas y menor ganancia de peso que la insulina NPH⁽¹²⁾. En la práctica en el niño y adolescente hay que administrarla en 2 veces al día ya que su duración de hasta 20 horas solo se alcanza con dosis altas de la misma.

3) Insulinas combinadas

Son mezclas preparadas comercialmente de insulina regular o AAR con insulina NPH. Aunque su indicación en Pediatría es excepcional, pueden resultar de utilidad en niños y adolescentes que precisan dosis muy estables o en aquellas circunstancias en las que existen dificultades para asegurar el cumplimiento terapéutico⁽¹³⁾.

RÉGIMEN DE TRATAMIENTO INSULÍNICO

Las opciones del tratamiento con insulina no se basan en un solo criterio, sino que se diseñan de manera individualizada tras el acuerdo del equipo multidisciplinario de atención diabetológica con el niño y su entorno (familia, colegio, amigos...). La insulina forma parte de un tratamiento general en el que, a través de la educación terapéutica, se obtienen los conocimientos necesarios para realizar correctamente los cambios en la dieta, el ejercicio y/o la insulina, lo cual permite hacer frente a las situaciones no habituales o intercurrentes. Esto exige la realización de autoanálisis de glucemia capilar varias veces al día, para conocer la propia situación metabólica y poder alcanzar los objetivos del tratamiento.

La elección del tipo de insulina y el régimen a utilizar variará según:

- Edad del paciente
- Duración de la diabetes
- Estilo de vida
- Capacidad familiar y personal de aprendizaje y cumplimiento
- Cobertura y capacitación de la Unidad de Diabetes Pediátrica

DOSIS DE INSULINA

La dosis inicial de insulina dependerá del momento del diagnóstico y de la presencia o no de cetosis o cetoacidosis al debut de la enfermedad.

En caso de cetoacidosis la insulina recomendada es la regular en perfusión IV continua 0,05-0,1 UI/kg/hora. Si se comprueba cetosis sin acidosis puede iniciarse el tratamiento con la misma pauta o con insulina regular o AAR por vía subcutánea, entre 0,1 y 0,3 UI/kg/dosis. En caso de hiperglucemia aislada sin cetosis puede valorarse el inicio en pauta basal-bolus en la Unidad de Diabetes Pediátrica, con el objetivo de evitar el ingreso hospitalario.

La dosis necesaria de insulina variará según las características de cada sujeto: edad, estadio puberal, periodo previo de clínica. Una vez conseguido el ajuste, la dosis diaria se repartirá en un 40 a 60% como insulina basal aportada como análogos de acción prolongada (glargina o detemir) ó insulina intermedia y lo restante como insulina prandial aportada como insulina de acción rápida (regular ó AAR) antes de cada ingesta. En todos los casos estas dosis se ajustaran a las glucemia pre y postprandiales y nocturnas. En algunas etapas de la vida, como sucede en la pubertad, se precisan dosis de insulina más elevadas para conseguir un buen control metabólico por la insulinoresistencia de esta etapa del crecimiento.

PAUTAS DE INSULINOTERAPIA

Existen distintas pautas. Podríamos tener tantas como pacientes, pero las más habituales en pediatría son aquellas que combinan insulina de acción interme-

día o análogos de acción prolongada con insulina regular ó AAR en tres a cinco dosis diarias.

1] Pautas con insulina intermedia

A utilizar, sobre todo en el niño menor de 6 años en el que, en la actualidad, no está recomendado el uso el uso de análogos de acción prolongada.

a. En tres dosis al día

Se administran NPH e insulina regular o AAR antes del desayuno, comida y cena. Las dosis intermedias estarán separadas al menos 6-7 horas.

Cuando el periodo de tiempo entre comidas es inferior a 6 horas puede ser suficiente la administración de insulina regular. En otras ocasiones es preciso asociar insulina regular con AAR, sobre todo antes del desayuno. Esto sucede también en las pautas con 4 ó 5 dosis al día.

a. En 4 dosis al día

Se desdobra la insulina de la noche en rápida (regular o AAR) antes de la cena e insulina NPH 2 ó 3 horas después. Hasta la aparición de los análogos de acción prolongada ha sido la pauta más frecuentemente utilizada durante la pubertad.

a. En 5 dosis al día

Insulina NPH antes de desayuno, almuerzo y 2-3 horas después de cenar, junto con AAR antes de desayuno, almuerzo, merienda y cena. En ocasiones no es precisa la insulina NPH del almuerzo.

En los niños pequeños también se puede conseguir un buen control con insulina regular o AAR antes de las comidas, no separadas más de 5 horas, e insulina NPH 2 ó 3 horas después de la cena.

En ocasiones, para cubrir el fenómeno del atardecer (aumento de las necesidades de insulina en esas horas) se precisa la administración de un AAR hacia las 6 de la tarde, aún sin merendar, en cualquiera de las pautas anteriormente comentadas.

La mejoría en el control de la glucemia postprandial, obtenida con los AAR, solo se traduce en una mejoría del control metabólico si se asocia a una sustitución adecuada de la insulina basal.

La dosis inicial de insulina dependerá del momento del diagnóstico y de la presencia o no de cetosis o cetoacidosis al debut de la enfermedad.

2] Pautas con análogos de insulina de acción prolongada

Estas insulinas son una buena opción para el aporte de la insulinemia basal por su mayor duración, su menor variabilidad inter e intra individual y la morfología de su curva sin un pico máximo de acción. Reducen, por tanto, el riesgo de hipoglucemias sobre todo nocturnas. En los niños estarán siempre asociadas a 3-5 inyecciones de insulina de acción rápida generalmente análogo para cubrir las diferentes ingestas a lo largo del día, según las características y circunstancias del paciente.

a. - Pauta con insulina glargina

Se recomienda la administración de insulina Lantus® subcutánea una vez al día al irse a la cama. En caso de hipoglucemias nocturnas que no sean por exceso de dosis se puede pasar su administración en la comida o en el desayuno⁹.

Para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se pasa de una pauta con insulina NPH a Lantus® la dosis inicial de insulina glargina será el 70% de las unidades aportadas como insulina NPH.

No se recomienda mezclar la insulina glargina con las restantes insulinas por su pH ácido. Esto supone un total de 4-6 dosis de insulina al día. Este problema se contrarresta con una clara ventaja de libertad dado que los AAR coinciden con las comidas.

a. - Pauta con insulina detemir

Se suele iniciar con 2 dosis de insulina Levemir® al día, bien ajustada a las necesidades basales diurnas y nocturnas, bien en 2 dosis iguales antes de desayuno y cena, junto al aporte de análogos de acción rápida pre-ingesta. A veces, en niños impúberes, se utiliza insulina regular en vez del análogo de acción rápida, o se mezclan ambos tipos de insulina.

APORTES EXTRAORDINARIOS DE INSULINA: ÍNDICE DE SENSIBILIDAD

En la corrección de las hiperglucemias accidentales se recomienda el uso de AAR, aunque puede utilizarse insulina regular. Para ello puede utilizarse el índice o factor de sensibilidad que indica cuanto baja la glucemia una unidad de insulina de acción rápida. Se calcula mediante un cociente en cuyo numerador figura un número fijo (1800 si se utiliza AAR y 1500 si es con insulina regular) y el denominador está constituido por el número total de unidades de insulina por día.

En los momentos de enfermedades con cetosis las necesidades de insulina pueden ser mayores.

La dosis de insulina correctora (número de unidades a administrar cada 3 horas aproximadamente) se calcula mediante el cociente:

$$\text{Glucemia actual} - \text{glucemia ideal} / \text{Índice de sensibilidad}$$

El manejo de la diabetes no es sólo un régimen insulínico. Precisa de un equipo multidisciplinario de atención diabetológica pediátrica que instruya al niño o adolescente y a su entorno a manejar los pilares básicos del tratamiento tanto en su vida cotidiana

CONCLUSIONES

Los análogos de insulina han aumentado el abanico de posibilidades de diseñar estrategias de insulino terapia adaptadas a la edad y el estilo de vida de cada niño y adolescente con diabetes, así como variar el mismo en las distintas etapas de su vida para conseguir los objetivos de tratamiento propuestos.

Sin embargo, el manejo de la diabetes no es sólo un régimen insulínico. Precisa de un equipo multidisciplinario de atención diabetológica pediátrica que, mediante la educación diabetológica, instruya al niño o adolescente y a su entorno a manejar los pilares básicos del tratamiento tanto en su vida cotidiana como en aquellas situaciones extraordinarias que requieran ajustes en el mismo.

Bibliografía

1. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358: 739-746.
2. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogs and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-1167.
3. Scherthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkett MA. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21: 570-573.
4. Barrio R, Gussinyé M, Hermoso F, González I, Gómez A, López MJ y col. Insulinoterapia 2006. Tratamiento insulínico en el niño y el adolescente. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. ISBN: 84-611-0383-1.
5. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemöller E, Frick AD, Becker RHA. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746-753.
6. Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin Lispro therapy in IDDM: importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1287-1289.
7. Heise U, Nosek L, Biilmann RB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-1620.
8. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A y col. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142-2148.
9. Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin Glargine: A New Basal Insulin. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1019-27.
10. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittig W y col. A double-blind randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107-1112
11. Hamann A, Matthaer S, Rosak Ch, Silvestre L for the HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738-1744.
12. Heise U, Nosek L, Biilmann RB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-1620.

13. Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 88-102.
-

Mesa redonda:

Tratamiento y control de la Diabetes Mellitus

Utilidad de la infusión subcutánea de insulina en la edad pediátrica

M. Torres

Unidad de Diabetes. Sección de Endocrinología.

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

La terapia con infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI) o bomba de insulina es una forma más de terapia intensiva con insulina y representa una alternativa segura y eficaz a la terapia convencional o bolus-basal con insulina subcutánea en todos los grupos de edad.

La terapia con ISCI representa, hoy por hoy, la forma más fisiológica de suministrar insulina, ya que permite ritmos de infusión basal diferentes a lo largo del día en función de las necesidades de cada paciente.

El páncreas funcionando segrega pequeñas cantidades de insulina cada 10-14 minutos a lo largo del día, y en el momento de las ingestas produce niveles más elevados para impedir la hiperglucemia post-prandial. La terapia bolus – basal, tanto por medio de dosis múltiples de insulina (DMI) como con ISCI, se basa en esta forma fisiológica de funcionamiento.

Las primeras bombas de insulina para su utilización en clínica aparecieron ya en la década de los 70, pero no fue hasta los años 90 cuando su uso se extendió con la mejoría de los sistemas de infusión, su mayor seguridad, facilidad para su uso, así como por su tamaño más compatible con las actividades diarias tanto en niños como en adultos.

En la actualidad, la terapia con ISCI en niños y adolescentes con DM1 representa ya entre un 25 y un 40% de los tratamientos en EE.UU, Suecia o Noruega.

La terapia con ISCI representa, hoy por hoy, la forma más fisiológica de suministrar insulina, ya que permite ritmos de infusión basal diferentes a lo largo del día en función de las necesidades de cada paciente.

Sin embargo, existen todavía pocos trabajos que hablen sobre la eficacia, seguridad e impacto psicológico en niños y adolescentes. De estos estudios, la mayoría son observacionales, y de tiempo limitado (6 meses – 4 años y faltan estudios randomizados en estos grupos de edad.

En Junio de 2007, la revista *Diabetes Care* hizo público un documento de consenso sobre el uso de la bomba de insulina en la edad pediátrica (“Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group.” *Diabetes Care*, vol 30, number 6, June 2007) avalado por diversas sociedades científicas como the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society, the International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), endorsed by the American Diabetes Association (ADA), and the European Association for Study of Diabetes (EASD).

En este documento se abordan temas como las indicaciones de dicha terapia en niños y adolescentes, sus efectos sobre el control metabólico y la variabilidad glucémica, la incidencia de hipoglucemias graves y de cetoacidosis y su aplicación a la actividad física, entre otros aspectos.

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA Y TIPO DE TRATAMIENTO

La infusora subcutánea continua de insulina o bomba de insulina es un aparato electromecánico portátil que suministra insulina desde un reservorio o jeringa situado dentro de la bomba, y a través de un catéter flexible ésta insulina llega a una cánula o aguja situada en el tejido subcutáneo de nalgas y abdomen principalmente. Dispone de un complejo sistema de funcionamiento, de una pantalla que refleja todos los datos del tratamiento, y unos botones para programar las dosis basales así como para suministrar los bolus.

Así la insulina basal tiene como función suprimir la producción hepática de glucosa durante la noche y entre comidas. En la terapia con ISCI es posible variar

el ritmo de infusión a lo largo del día según las necesidades de insulina de cada paciente. Representa el 40% aproximadamente de la dosis total diaria en niños y adolescentes.

La insulina en bolus, es aquella que se suministra antes de las comidas (bolus pre-prandial) o para corregir una hiperglucemia (bolus corrector). Su cálculo se realiza en función de la glucemia del momento, de la dieta (contenido de carbohidratos), y de la actividad física prevista o realizada.

Indicaciones del tratamiento con ISCI en niños y adolescentes

- Imposibilidad de obtener un buen control metabólico a pesar de una terapia intensificada con dosis múltiples de insulina
- Variabilidad glucémica importante
- Hipoglucemias graves frecuentes/nocturnas
- Fenómeno del Alba (adolescentes)
- Sensibilidad aumentada a la insulina (recién nacidos, lactantes)
- Fobia a las agujas
- Problemas locales con la inyección de insulina (lipohipertrofia, alergias)
- Necesidad de flexibilizar el tratamiento

Existen también unos requerimientos necesarios a la hora de indicar un tratamiento con ISCI en niños y adolescentes, para asegurar su eficacia y seguridad.

- Conocimientos teóricos (educación diabetológica)
- Habilidades técnicas para su utilización
- Es necesaria una supervisión parental o por parte de un adulto responsable
- Monitorización frecuente de la glucemia capilar
- Conocimiento de la dieta que permitan el intercambio de raciones de carbohidratos
- Interrelación frecuente con el equipo de diabetes

Tipo de insulina utilizada

En la actualidad, los análogos de insulina rápida son los más utilizados en la terapia con ISCI:

- Insulina lispro (Humalog®)
- Insulina aspática (Novorápid®)
- Insulina glulisina (Apidra®)

En determinados casos, por problemas de cristalización o de perfil glucémico, se puede utilizar la insulina regular como alternativa (Actrápido®, Humulina Regular®).

En recién nacidos (diabetes neonatal) y lactantes que necesiten ritmos de infusión basal muy pequeños ($\leq 0,05$ U/kg/h), se pueden utilizar insulina diluidas.

Efectos sobre el control metabólico

Como ya se ha señalado en las indicaciones del tratamiento con ISCI, el intentar mejorar el control metabólico con la disminución de los niveles de HbA1c así como la disminución de la variabilidad glucémica son dos de los objetivos principales de la terapia con ISCI.

La mayor parte de los estudios efectuados sobre la terapia con ISCI en edad pediátrica son estudios no randomizados que analizan las modificaciones en los niveles de HbA1c, frecuencia de hipoglucemias, incidencia de episodios de cetosis, así como cambios en el IMC. En general, los resultados de estos estudios muestran una mejoría de los niveles de HbA1c en relación al tratamiento con DMI sin que ello comporte un mayor riesgo de hipoglucemias graves.

Como ya se ha señalado anteriormente, se necesitan más estudios que permitan comparar de forma objetiva y rigurosa ambos tipos de tratamiento en niños y adolescentes.

Por otra parte, es importante señalar que el éxito del control metabólico va también muy relacionado con factores de implicación de la familia y paciente a nivel de aprendizaje y monitorización frecuente de la glucemia, así como a la existencia de un equipo diabetológico formado y con experiencia en este tipo de tratamiento.

Se necesitan programas de educación bien estructurados que den formación y seguridad a los pacientes y familias en el manejo de este tipo de terapia.

Cambio de pauta de dosis múltiples de insulina (DMI) a terapia con ISCI

La adaptación de la pauta de insulina para pasar de dosis múltiples (DMI) a terapia con ISCI:

El cálculo inicial de la dosis con ISCI dependerá de los requerimientos preexistentes de insulina con DMI, de la edad del paciente y de control previo.

En el caso de los adolescentes o niños con requerimientos elevados (≥ 1 U/kg/d), puede ser necesaria una reducción inicial de un 15–20 % de la dosis. En niños con dosis menores por kg, la dosis calculada inicial puede ser muy similar a la previa.

En los niños y adolescentes, dada la cantidad de ingestas que realizan, la cantidad de bolus suministrada es de 4 a 6 diarios de promedio, por lo que el porcentaje de insulina en bolus representa un 60 % de la dosis total.

Las cánulas de insulina utilizadas actualmente acostumbran a ser flexibles, de teflón, de longitud variable (entre 6 y 13 mm), y se insertan mediante dispositivos automáticos en el tejido subcutáneo de abdomen, nalgas y cara canterios de muslos. La inserción automática facilita su aplicación por parte del mismo niño a partir de los 7-8 años, con supervisión de los padres. La cánula debe cambiarse de promedio cada 3 días.

En la actualidad, la terapia con ISCI en niños y adolescentes con DMI representa ya entre un 25 y un 40% de los tratamientos en EE.UU, Suecia o Noruega.

Actualmente las bombas de insulina disponen de programas de software que permiten descargar en la consulta la memoria de los datos de tratamiento acumulados y así poder valorar los problemas de control metabólico..

Complicaciones del tratamiento con ISCI

Las complicaciones asociadas al tratamiento con ISCI pueden ser locales o carácter general en forma de complicación metabólica.

Dentro de las complicaciones locales se hallan:

- Lipohipertrofia por falta de rotación de las zonas de inserción de la cánula.
- Reacciones locales (induraciones...) por permanencia de la cánula más de tres días en la zona.
- Infecciones (*Staphylococcus aureus*) secundarias a la falta de higiene o a contaminación de la piel.

Las complicaciones generales descritas con la utilización de ISCI hacen referencia a complicaciones metabólicas:

- Cetoacidosis diabética.
- Hipoglucemias.

a. Cetoacidosis diabética: los pacientes en tratamiento con ISCI presentan un riesgo aumentado de desarrollar episodios de cetosis y cetoacidosis inherente al tipo de tratamiento, dado que al no existir insulina de acción lenta, los problemas de infusión pueden conducir con rapidez a una falta de niveles de insulina en el cuerpo y a la rápida aparición de cuerpos cetónicos en sangre. La mejor forma de prevenir esta situación es el autocontrol glucémico frecuente y la determinación de la cetonemia en sangre capilar mediante los aparatos medidores que existen en el mercado, y que determinan de forma cuantitativa el nivel de β -hidroxibutirato. La aplicación de las guías de tratamiento puede prevenir estos episodios.

b. Hipoglucemias graves: la presencia de episodios de hipoglucemia graves relacionados con una infusión de insulina inadecuadamente alta por problemas de función de la bomba es una complicación descrita con las primeras infusoras de insulina pero que raramente pueden observarse hoy en día con los sistemas actuales mucho

más seguros. Los estudios efectuados tanto sobre población adulta como en niños muestran en general una disminución importante de las hipoglucemias graves con la utilización de la bomba de insulina.

El tratamiento con de la DM1 en lactantes y niños pequeños plantea retos clínicos específicos relacionados con las diferencias de desarrollo fisiológico y psicológico de este grupo de edad, en comparación con los grupos de mayor edad. Los lactantes y niños pequeños se caracterizan por una elevada sensibilidad a la insulina, patrón impredecible, ingestión de alimentos, gran variabilidad en su actividad física y mayor vulnerabilidad a la hipoglucemia.

Ventajas del tratamiento con ISCI en lactantes y niños pequeños

- Administración más fácil de la insulina.
- Posibilidad de administrar dosis más pequeñas.
- Permite individualizar la dosis basal según sensibilidad a la insulina en diferentes periodos del día.
- Disminuye las hipoglucemias.
- Mejor adaptación de la pauta al periodo nocturno de ayuno más prolongado.
- Mayor flexibilidad de horarios y comidas.
- Mejora la calidad de vida del niño y su familia.

Durante las edades posteriores, principalmente durante la adolescencia, los patrones de alimentación pueden ser también irregulares tanto en contenido como en horarios. La utilización de la terapia con ISCI permite flexibilizar el tratamiento sin que ello repercuta en un peor control. De todos modos, cuando los niños mayores o adolescentes se hacen responsables directos de su tratamiento, el olvido de bolus es la principal causa de deficiente control metabólico.

Actualmente las bombas de insulina disponen de programas de software que permiten descargar en la consulta la memoria de los datos de tratamiento acumulados y así poder valorar, junto con el paciente los problemas de control metabólico asociados al tratamiento.

Principales ventajas del tratamiento con ISCI en niños mayores y adolescentes

- Reducción del número de inyecciones
- Mayor flexibilidad de horarios y de la dieta
- Disminución de las hipoglucemias
- Tratamiento eficaz del fenómeno del alba
- Mejor adaptación al ejercicio físico

Bombas de insulina asociadas a sensores continuos de glucosa

Las investigaciones en el campo de la tecnología y diabetes van dirigidas fundamentalmente hacia la obtención del “asa cerrada” o “páncreas artificial”, que permita integrar en un mismo paciente el sistema de infusión de insulina, un sensor continuo de glucosa y un sistema de control dotado de algoritmos de modificación de dosis en función de unas variables de cada paciente.

En la actualidad disponemos de sistemas de “asa abierta” que integran en un mismo aparato una infusora de insulina subcutánea que recibe datos de un sensor continuo de glucosa intersticial (Paradigm 522/722® de Medtronic) En este sistema que supone un gran avance en el tratamiento de la DM1, el paciente he de tomar las decisiones de modificación de dosis de insulina así como de su administración.

Bibliografía recomendada

Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Danne T, Kaufman F. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Association, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2007; vol 30 (6): 1653-62

Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A Two-Center Randomized Controlled Feasibility Trial of Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1277-81

Kordonouri O, Hartmann R, Lauterborn R, Barnekow C, Hoeffe J, Deiss D. Aged-Specific Advantages of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion as Compared With Multiple Daily Injections in Pediatric Patients. *Diabetes Care*, 2006; vol 29 (1); 133-134

Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*: 2006; 7 (suppl 4): 32-38

Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (suppl 4): 15-19

Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (Suppl.4): 20-24

Eugster EA, Francis G; Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2006; 118: 1244-9

Danne T, Von Schütz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents - the Hannover recipe. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (suppl 4): 25-31

Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycaemia. *Pediatric Diabetes* 2006; 7:25-31

Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 4: 1142-1146

Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, Klingensmith GJ. Missed insulin meal boluses and elevated Hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113; 221-224.

Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Parton DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114; 91-95

Weinzimer SA, Ahern JE, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114: 1601-1605

Pankowska E, Skorka A, Szybowska A, Lipka M. Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7: 308-314, 2005

Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LMB. Durability of insulin pump use in pediatric patients with typ 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2355-2360

Mesa redonda:

Tratamiento y control de la Diabetes Mellitus

Control glucémico (glucemia capilar versus monitorización continua de glucosa intersticial), HbA1c y variabilidad glucémica

B. García Cuartero

Endocrinología Pediátrica. Servicio Pediatría.

Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid.

CONTROL GLUCÉMICO/GLUCEMIA CAPILAR

El buen control metabólico de la diabetes requiere un balance adecuado entre la alimentación, la dosis de insulina y la actividad física. Este balance se consigue mediante el autoanálisis y, en concreto, con la realización de la glucemia capilar domiciliaria.

El DCCT (Diabetes Control and Clinical Trial) demostró que el tratamiento intensivo que incluía no sólo la administración de la insulina, sino también la realización del autoanálisis, una adecuada nutrición y la realización de ajustes de insulina con el ejercicio, demostró una reducción de las complicaciones microvasculares al mejorar el control glucémico, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).

Tras el DCCT, ha sido ampliamente demostrado cómo el control frecuente de la glucemia capilar es imprescindible para realizar el tratamiento insulínico intensivo. Además de permitir obtener información sobre la glucemia, es un elemento motivador, que ha contribuido a la implicación del paciente en el control de su enfermedad y a aproximarse a un control glucémico óptimo. La determinación de glucemia capilar se realiza mediante tiras reactivas con un dispositivo (Glucómetro) que en escasos segundos nos da el valor de la glucemia.

Ha sido ampliamente demostrado cómo el control frecuente de la glucemia capilar es imprescindible para realizar el tratamiento insulínico intensivo.

Su interés se basa en:

- Tratarse de una técnica sencilla.
- Permitir ser realizada por el propio paciente o por sus familiares [autonomía].
- Facilitar los autoajustes del tratamiento en función de las circunstancias diarias [autocontrol]
- Prevenir y detectar tanto las hiperglucemias como las hipoglucemias.

Pero presenta una serie de inconvenientes:

- Es una técnica cruenta: produce dolor en zonas de pinchazo
- Requiere capacitación: agudeza visual, habilidad manual...
- Posibilidad de errores en las lecturas

Para la determinación de glucemia capilar se emplean diferentes dispositivos denominados glucómetros que determinan la glucemia capilar por diferente método (reflectómetros y biosensores). Los reflectómetros miden la luz reflejada desde el reactivo, después de que ha experimentado una reacción química (oxidación enzimática de la glucosa). El biosensor mide la corriente eléctrica producida por la sangre presente en el reactivo (esta corriente se genera por la oxidación de la glucosa). Todos estos dispositivos, son bastante precisos cuando se realiza la prueba de acuerdo con las instrucciones y recomendaciones del fabricante. La principal causa de inexactitud la constituye el error humano. El resultado se obtiene en breves segundos con escasa cantidad de sangre y se realiza habitualmente en el pulpejo de los dedos que es el sitio de mayor exactitud. Aunque algunos dispositivos permiten realizar el control en el brazo, no parece que reflejen la glucemia tan rápidamente como en los dedos. Estos dispositivos tienen que cumplir unos criterios de exactitud definidos por las normas ISO 15197, que especifica que el 95% de los resultados individuales del medidor deben situarse dentro del margen de ± 15 mg/dl ($\pm 0,3$ mmol/L) del procedimiento analítico de referencia para concentraciones de glucosa < 75 mg/dl [$< 4,2$ mmol/L] y dentro del margen de $\pm 20\%$ para concentraciones ≥ 75 mg/dl [$\geq 4,2$ mmol/L].

Es muy importante que el paciente tenga un conocimiento preciso de cómo utilizar estos dispositivos y, seguir estrictamente las normas indicadas en cada uno de los diferentes métodos.

El número de autocontroles al día que debe realizar el paciente con diabetes es de al menos cuatro al día. Dichos controles deben efectuarse de manera regular, al objeto de poder conocer lo mejor posible el perfil glucémico durante las 24 horas del día. La frecuencia debe ser individualizada (en el caso de una diabetes inestable se precisan determinaciones glucémicas más frecuentes que en el caso de las diabetes estables).

Cuanto más se diversifique el horario de las determinaciones, más probabilidades hay de evitar variaciones glucémicas no deseadas.

¿QUÉ CONTROLES DE GLUCEMIA CAPILAR SE DEBEN REALIZAR?

1] En el período inicial o en cualquier momento de inestabilidad.

El número de glucemias capilares que debe realizarse cada paciente puede ser variable según la pauta de insulina, la edad y si hay problemas de control, pero en general es aconsejable efectuarla antes y 2 horas después de cada ingesta junto a glucemia antes de acostarse y alguna nocturna:

- Por la mañana en ayunas.
- Dos horas después del desayuno.
- Antes de la comida.
- Antes de la merienda.
- Antes de la cena.
- Dos horas después de cenar.
- Entre las dos y las cuatro de la madrugada.

2] En el período estable de la diabetes

- Siempre antes de la administración de cada dosis de insulina.
 - Son muy importantes las glucemia postprandiales 2 horas después de cada ingesta para el ajuste de la insulina rápida preingesta
 - Las glucemia nocturnas a distintas horas nos permitirán el ajuste de la insulina de acción retardada, el despistaje de las hipoglucemias nocturnas o del fenómeno del alba o antialba.

El número de autocontroles se aumentará en situaciones especiales como infecciones, y síntomas de hipoglucemia, entre otros. También se determinará la glucemia en todas aquellas situaciones en las que la glucosuria y/o la cetonemia/cetonuria sean positivas. Especial cuidado antes y después ejercicio, sobre todo los que presentan hipoglucemias desapercibidas. Finalmente, siempre que en un momento del día exista alguna alteración glucémica, la determinación deberá repetirse al día siguiente y a la misma hora, para poner en marcha las modificaciones necesarias.

VALORES DE GLUCEMIA RECOMENDADOS

1. Antes del desayuno o de cualquier comida: entre 80 y 140 mg/dl.
2. Dos horas después de cualquier comida: entre 100 y 180 mg/dl.
3. A las 3 de la madrugada > 80 mg/dl (en los más pequeños >100 mg/dl).
4. Cualquier cifra que se encuentre por encima de estos valores se considerará HIPERGLUCEMIA, y cualquier cifra por debajo de 70 mg/dl, HIPOGLUCEMIA.

VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Hablamos de **variabilidad glucémica** a las fluctuaciones de la glucemia a lo largo del día y de un día para otro. Esta situación se produce particularmente en los niños con DMT1. La variabilidad puede ser interindividual e intraindividual.

Existen diferentes factores que influyen en la variabilidad de la insulina como son: el tipo de insulina, la dosis, la concentración, el volumen, el sitio de inyección. También la forma de administración, la profundidad, la existencia de lipodistrofias, la temperatura, la actividad física y la edad, entre otros.

En los últimos años se ha implicado esta variabilidad glucémica en el riesgo de complicaciones de la diabetes, independiente de la HbA1C, quizá al favorecer el estrés oxidativo. Así las fluctuaciones de la glucosa podrían producir una mayor número de radicales libres que los valores de glucemia altos estables. En particular las grandes hiperglucemias postprandiales, se consideran también un factor de riesgo de complicaciones independiente, ya que se ha demostrado en diferentes estudios que inducen disfunción endotelial tanto en pacientes con diabetes como en individuos sanos. De ser así, a igual HbA1C entre dos pacientes, el paciente con mayor variabilidad glucémica tendría un mayor riesgo de complicaciones. Esta implicación de la variabilidad en las complicaciones de la DMT1 es aún controvertida y por tanto se precisan más estudios para aclarar su importancia. En este sentido los sistemas de monitorización continua de glucosa pueden ser de utilidad.

SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE LA GLUCOSA

La determinación de glucemia capilar es fundamental en el autocontrol del paciente diabético, en particular para el ajuste de la dosis de insulina. Como se ha comentado previamente, la glucemia capilar fluctúa de forma amplia a pesar de los controles frecuentes y no refleja todo el espectro de las 24 horas. Por ello en los últimos años se han desarrollado los sistemas de monitorización continua de glucosa. Estos dispositivos determinan de forma continua los niveles de glucosa del tejido que rodea las células (tejido intersticial) a través de un “sensor” que se inserta en el tejido subcutáneo durante un periodo de 3-4 días y que permite conocer mejor el perfil de glucosa a lo largo de las 24 horas de un paciente, así como la influencia que sobre su control tiene la dieta y el ejercicio.

La monitorización continua de la glucosa tiene utilidad en aquellos pacientes con problemas de control en los que se precisa más información para ajustar el tratamiento, y en los que se sospecha que existan hipoglucemias frecuentes, principalmente durante la noche.

Durante el periodo de monitorización los pacientes pueden seguir haciendo su vida normal. Los sensores utilizados actualmente en clínica son de tipo “invasivo” dado que necesitan la introducción de un “sensor” en la pared anterior del abdomen. Hay otros sistemas de monitorización de la glucosa “no invasivos” pero que todavía están en desarrollo para poder ser utilizados.

Es importante recordar que existe un decalaje entre la glucemia en sangre y la glucemia intersticial, que aún es mayor en situación de hiper o hipoglucemia.

Los sistemas de medida de estos dispositivos son: varios, entre otros, la reacción enzimática Glucosa-oxidasa produciéndose H_2O_2 , generando una corriente eléctrica, y sistemas ópticos no invasivos, como la espectrofotometría de absorción [baja reproducibilidad], la fluorescencia, etc...

Todos estos dispositivos se caracterizan por unas frecuencias de medición, la duración, que se refiere a las horas de medida continua que puede realizar el dispositivo; la visualización de los datos en tiempo real o no, el número de glucemias capilares precisas para calibrarlo, el tiempo de calibración: 1-2 horas, etcétera...

UTILIDAD DE ESTOS DISPOSITIVOS

- Información sobre variabilidad
- Detección de hipoglucemias inadvertidas e hiperglucemias no conocidas.
- Permitir el ajuste de tratamiento con infusores de insulina.
- Valorar el impacto glucémico de la ingesta, ejercicio, y otras situaciones.
- Comparar el efecto de una intervención en el perfil glucémico.

Existen múltiples estudios tanto en adulto como en los niños de la utilidad de estos dispositivos para mejorar el control metabólico y detectar las hipoglucemias. Algunos de estos estudios en niños nos han demostrado las enormes hiperglucemias postprandiales que presentan, que como se ha comentado antes, podrían estar implicadas en un mayor riesgo de complicaciones.

Sin embargo la precisión de estos dispositivos disminuye en la capacidad de detectar hipoglucemias. No parecen superar a los glucómetros, en este sentido.

Dentro de estos dispositivos los sistemas más conocidos son el CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) de Minimed-Medtronic, que dispone a su vez del CGMS Gold y el Guardian; y el Glucoday, de Menarini.

El CGMS fue el primero aprobado por la FDA y determina la glucemia en el líquido intersticial cada 5 min mediante la inserción de un sensor en la pared anterior del abdomen. Este dispositivo determina glucemias durante 5 días si es el CGMS Gold o 72 horas si es el Guardian. Tras la inserción del sensor precisa calibración realizando controles de glucemia capilar al menos dos veces al día mediante glucómetro. Hay que registrar los diferentes eventos de día también como la administración de insulina, alimentación y el ejercicio. El sistema registra hasta 288 determinaciones de glucosa intersticial al día.

Los registros se descargan posteriormente en el ordenador con un programa específico.

Las posibilidades de ver los resultados en tiempo real permite al paciente poner alarmas y por tanto hacer correcciones más puntuales mejorando el control. Esta es la base de la bomba de infusión de insulina Paradigm Real Time (Medtronic).

El GlucoWatch G2 Biographer (GW2B), Cygnus de es otro de los dispositivos más ampliamente utilizados, que determina la glucosa cada 10 minutos, me-

Las fluctuaciones de la glucosa podrían producir un mayor número de radicales libres que los valores de glucemia altos estables.

dante iontoforesis, precisa también de tiempo de calibración. Recoge datos de glucosa hasta 13 horas. En total se obtienen aproximadamente unos 55 determinaciones.

Diferentes estudios han comparado ambos sistemas CGMS y GW2B objetivándose que ambos demuestran las hiperglucemias postprandiales y las hipoglucemias nocturnas. Así, para determinar valores de glucosa > 100 mg/dl ambos dispositivos son buenos. Sin embargo la sensibilidad y especificidad para las hipoglucemias disminuye a mayor hipoglucemia, sobre todo el GW2B. La diferencia de valores de glucosa con estos dispositivos al comparar con glucómetro fué de 25-34 mg/dl.

Existen otros dispositivos ya como Pendra (Pendragon Medical) y Free Style Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbott) de similares características. El sistema Pendra es el único sistema no invasivo que determina la glucosa mediante espectroscopia midiendo los niveles de glucosa en sangre, no en líquido intersticial.

Todos los sistemas de monitorización de glucosa descritos aportan gran cantidad de información, como las tendencias de los valores de glucosa en los diferentes días, la magnitud y duración de las hiper e hipoglucemias, su frecuencia y sus posible causas, entre otros. Sin embargo aún precisan de una mayor sensibilidad y especificidad para las hipoglucemias.

Sistema de asa cerrada

En los últimos años las tecnologías descritas han dado lugar a futuros dispositivos como son los sistemas de asa cerrada que constan de una bomba de insulina, un sensor continuo de glucosa y un algoritmo automático que regule la bomba. Aunque esto aún plantea problemas como la fiabilidad de los sensores, sobre todo en relación a las hipoglucemias y, el retardo entre la insulina administrada y el sensor, presumiblemente serán nuevos dispositivos con los que contaremos en un futuro próximo.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Los estudios del DCCT han demostrado que una HbA1C media cercana a 7% retrasa o previene la aparición de complicaciones crónicas de la enfermedad. Además cuando la HbA1c baja un 1 %, el riesgo de complicaciones desciende un 10%.

Los objetivos de HbA1c quedan reflejados en la siguiente Tabla :

Edad	HbA1c
<6 años	>7,5 y <8,5%
6-12 años	<8%
13-19 años	<7,5%

Intentar la aproximación a 7% si es posible. ADA Diabetes Care 2005;28(1):186-212.

La Hemoglobina es la proteína que transporta en sangre los glóbulos rojos. El 90% de esta es la Hb A (tipo adulto); el resto son otras formas como la HbA1C a la que se une la glucosa, por una reacción no enzimática, sin ninguna enzima que catalice la reacción.

La glicosilación de las proteínas de vida media larga se utiliza también para valorar las complicaciones vasculares.

La HbA1c se separa del resto de las hemoglobinas por HPLC. Los niveles de hemoglobina dependen de los niveles de glucosa. No se influye por las fluctuaciones diarias de la glucemia. No detecta la variabilidad a lo largo del día ni en la misma hora en días diferentes, esto solo lo detecta la glucemia capilar. No sirve tampoco para determinar hiper o hipoglucemias puntuales. La HbA1c debe estar estandarizada según criterios internacionales (IFCC: Internacional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). La HbA1c mide los niveles medios de glucemia de los 2 a 3 meses anteriores y se recomienda su realización cada cada 2 meses.

En la actualidad se están desarrollando diferentes dispositivos para la determinación de HbA1C por el propio paciente en su domicilio.

Existe una buena correlación entre la HbA1c y la glucemia.

El 50% de la media de la glucemia corresponde a las 6-8 semanas previas, sobre todo de las últimas 4 semanas, y aproximadamente el 10% a los 90-120 días anteriores.

Factores que influyen en la determinación de la HbA1c

1. Técnica de determinación

2. La variabilidad individual en la capacidad de glicosilación: altos y bajos glicosiladores. Los pacientes con alta capacidad glicosiladora y glucemias mantenidas altas tienen mayor riesgo de nefropatía y retinopatía. La causa es desconocida.

La capacidad de glicosilación es no enzimática y por tanto no está sujeta a regulación genética. Si lo es la desglicosilación.

3. Puede estar elevada de forma falsa en:

- Fallo renal (uremia)
- Alcoholismo
- Hipertrigliceridemia
- Disminución de la Hemoglobina en enfermedades hematológicas agudas o crónicas: anemia células falciformes, talasemia [niveles bajos] en estos casos realizar la determinación mediante cromatografía...

4. En la diabetes gestacional puede aumentar o disminuir.

En el momento actual se están desarrollando diferentes dispositivos para la determinación de HbA1C por el propio paciente en su domicilio, de los que dispondremos en el futuro y, que queda por determinar si estos sistemas mejorarán aún más el control metabólico del paciente y su calidad de vida.

En conclusión todos los sistemas que hoy disponemos son complementarios. La determinación de glucemia capilar sigue siendo el pilar fundamental en el auto-control del paciente con diabetes. La mejoría en los sistemas de monitorización

continúa de glucosa permitirá en un futuro un cambio importante en el control y tratamiento de los pacientes con diabetes.

Bibliografía recomendada

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) research group: The relationship of glycemic exposure (HbA1C) to the risk of development and progresión of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-983.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 329:977-986.

Lo que debes saber sobre la diabetes infantil (Nueva edición). Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEP. Ministerio de sanidad 2000.

Care of Children and Adolescents with type 1 diabetes. A statement of the American Diabetes association. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.

Kilpatrick ES, Rugby AS; Taquín SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 1486-1490.

Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: The accuracy of the Glucowacth G2 Biographer in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (Direct Net) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:791-800.

Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (Direct Net) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:781-789.

Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: The accuracy of the Glucowacth G2 Biographer and the CGMS during hypoglycaemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 2004; 27:722-726.

Klonoff D. Continuous Glucosa Monitoring. *Diabetes Care* 2005;28:1231-1239.

Jeffcoate SL. Diabetes control and complications : the role of glicated hemoglobin 25 years on. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 657-665.

Consensus statement on the worldwide standarization of the haemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International federation of Clinical Chemistry and laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30:2399-400.

Talleres

Psicología y Diabetes

M^a I Asensio Monge

Psicóloga.

Hospital Universitario de Salamanca

El objetivo de este taller es profundizar en algunos momentos claves en el abordaje psicológico de la diabetes: ingreso, debut y educación diabetológica. Vamos a “ingresar” en el Taller para explorar emociones, conocerlas en nosotros y poderlas reconocer en el paciente.

INGRESO: DESCONCIERTO

La salud, definida como bienestar biopsicosocial por la O.M.S. es el objetivo de nuestra labor como profesionales sanitarios y para que se haga realidad en nuestro trabajo, es necesario un abordaje global de la persona.

Ingreso es igual a desconcierto. Al “ingresar” en el taller habéis oído una conversación en alemán, habéis percibido la imagen de una playa, las sillas revueltas, la supuesta profesora de espaldas. No era lo que esperabais, Y ¿cuál ha sido vuestra reacción?

- Pensamientos: ¿esto de qué va? ¿me habré equivocado de taller?...
- Emociones: sorpresa, inquietud, inseguridad...
- Conductas: salirse de la clase, buscar el cartel de las puertas, preguntar a otro, colocar las sillas...

Han tenido lugar reacciones de: desconcierto, confusión, desconfianza, inquietud. Alguno ha puesto su silla como pensaba que debería haber estado y de

esta forma ha adecuado la realidad a sus expectativas, ha personalizado el espacio...

La Psicología se acerca a comprender a la persona desde sus pensamientos, emociones y conductas sin que el orden de los elementos altere el producto ni su valor. Cuando el paciente-familia ingresa se produce algo similar a lo que os ha pasado al ingresar en el taller:

- **Desconocimiento:** espacio, mobiliario, horario, personas...
- **Desconcierto:** ¿qué tengo que hacer, dónde me pongo?...
- **Inquietud:** qué voy a tener que hacer, qué va a pasar...

(En el taller-ingreso se han repartido unas capas de agua entre algunos de los asistentes para que se lo pongan, de forma que estén vestidos con prendas ajenas a ellos. Un reparto aleatorio que habéis aceptado, con ellas puestas pierden señales de identidad como es la vestimenta, el paciente también acepta fácilmente esta "inversión")

En el hospital no sirven las ropas propias, lo que uno sabe hacer, la profesión de cada cual, los gustos estéticos personales, las habilidades para el ocio. Esas características propias con las que uno se identifica ante si mismo y ante los demás dejan de servirte y se produce un sentimiento de "extrañamiento".

Cuando se produce un ingreso "debut" se rompen más expectativas, lo que va sucediendo no coincide con lo esperado, con lo conocido. Cuando el diagnóstico es diabetes infanto-juvenil, se vivencian algunas paradojas como que el niño es un niño sano que se siente mal, le traen al hospital, le tratan y el niño se siente bien. Hasta aquí, todo es como se espera que sea, pero en este caso las cosas son distintas y ahora es un niño enfermo que se siente bien, el fallo del páncreas no se repondrá, y el funcionamiento de su organismo no volverá a ser como antes del ingreso. Le traen al hospital para que "los otros", los sanitarios, le curen, pero no es así, se irá del hospital con diabetes ¿no contradice lo esperado que vengas "sin enfermedad" y te vayas "con enfermedad"?

En el caso de la diabetes tipo I, el paciente se ve obligado a cuestionar su vida, esa vida anterior al ingreso-debut, a la que volverá tras el alta pero ya nunca

de la misma forma. Analizar lo que hacía, cómo, cuándo, con quién, dónde y adaptarlo para hacer posible su continuidad. La diabetes afecta totalmente su forma de vida.

Contradictorio le resulta al paciente-familia tener que aprender a realizar tareas que en sus conocimientos-expectativas corresponden al personal sanitario, no pueden ser sujetos pasivos (pacientes), tienen que ser sujetos activos: hacer el perfil, poner insulina, valorar cifras, tomar decisiones... Suelen sentirse inseguros porque les esperan tareas ignoradas y desconocidas y desconfían de sí mismos.

DIAGNOSTICO: PÉRDIDA

(Los asistentes tienen que pensar tres aspectos de su vida que valoren especialmente y escribirlos en distintos papeles, doblarlos y poner por fuera su nombre. Cerrarán los ojos unos instantes y a cada uno le desaparecerá uno de los tres papeles. "Al abrir los ojos y leer los papeles que os quedan ¿qué habéis "sentido"? Algunos: de-sasosiego, enfado por haberlo escrito, rabia por haber perdido eso y no lo otro, consuelo porque esto es sólo un juego... El 90% habéis elegido la salud como una de las 3 cosas más importante. Posiblemente los pacientes también lo hubieran hecho, y es esa la pérdida que han sufrido tras el debut).

El paciente llega al diagnóstico de diabetes tipo I con:

- Un cuerpo vivo: utilizado y desconocido, sólo presente si duele...
- Una rutina diaria: prevista, previsible, anticipada, repetitiva...
- Un conocimiento: del entorno, la actividad, los compañeros, el ocio...
- Un control: en la rutina diaria basado en el conocimiento que tenemos.
- Se siente "como todos",
- Siente el amparo: nos conforta la seguridad, nos sentimos protegidos.
- Vive en la Inconsciencia: la enfermedad es cosa de otros, está lejos...

Tras el "diagnóstico-perdida" pasan a tener:

- Un cuerpo que tiene que ser conocido, percibido y controlado...
- Nuevas actividades diarias: perfiles, análisis, poner insulina...
- Un entorno desconocido: hospital, ambulatorio, horarios...

En el caso de la diabetes tipo I, el paciente se ve obligado a cuestionar su vida, esa vida anterior al ingreso-debut, a la que volverá tras el alta pero ya nunca de la misma forma.

La comunicación positiva nos permitirá compartir conocimientos y facilitarle la toma de decisiones necesarias que les permita potenciar su autonomía

- Sienten descontrol, dudas, fallos, miedo, ansiedad...
- Se sienten “diferentes”: límites, tareas que ellos no hacen...
- Viven la conciencia de nuestra vulnerabilidad.

Es decir, con el debut se pierde el cuerpo utilizado e ignorado, que pasa a tener que ser evaluado y conocido y, además, la DM exige una intervención activa en su funcionamiento. Se pierde la rutina, lo conocido, el control, el apego y la inconsciencia. Se pierde por lo tanto el bienestar biopsicosocial.

La pérdida de la salud es como la pérdida de la inocencia: nos hace sentir frágiles, vemos la trastienda a la vida y ya nada vuelve a ser lo mismo, nos aprendemos a nosotros mismos como vulnerables.

Afrontar el “diagnóstico-perdida” implica la elaboración de un duelo en el que distinguimos distintas fases con diferentes emociones:

- Negación: *será por la fiebre..., se han equivocado*: inmovilismo.
- Incomprensión: *el niño está bien...no hay nadie en la familia*: bloqueo.
- Ira, enfado: *no tienen ni idea...habrá que ir donde sea*: desconfianza.
- Culpabilización o ira hacia si mismos: *si no le hubiera dado tantos dulces, si hubiera tenido más cuidado, si no hubiera heredado*: sufrimiento
- Indefensión, autodesvalorización, impotencia, desesperanza: depresión

Estas diferentes etapas en la forma de reacción que pueden mezclarse y desaparecer o reaparecer en el tiempo, van dando paso a otras fases de asimilación de la enfermedad:

- Negociación: dentro de lo malo nos ha tocado ahora: redefinición
- Adecuación: nos dividiremos los días, el cole está cerca: intervención
- Aceptación : puedo seguir con el baloncesto, sé hacerlo: autoeficacia
- Cambios comportamentales: autocontrol diabético.

Cuando el paciente-familia inicia la actitud de negociación con la situación, ya se permiten ir adecuando, interviniendo y adaptándose a la enfermedad, es en

este momento cuando ya pueden aprovechar la información que les damos y escucharla como apoyo necesario, como un recurso para conseguir los cambios comportamentales necesarios para un buen control de su diabetes y por consiguiente de su vida y recomponer su percepción de autoeficacia.

En nuestro encuentro con el paciente-familia tiene especial peso la información que les damos, repasemos como son sus elementos:

- Emisor: el profesional con conocimiento, intencionalidad, objetivos.
- Receptor: paciente-familia con sus expectativas, emociones, creencias.
- Mensaje: concreto, claro, esperanzador, personalizado.
- Condiciones: espacio, tiempo, ritmo propio, privacidad.

En la práctica, encontramos algunas connotaciones diferentes:

- Emisor: situación biográfica, sobrecarga, diversidad de pacientes.
- Receptor: bloqueo emocional, ansiedad, incomprensión, inseguridad.
- Mensaje: contradictorio (por ejemplo, “no pasa nada, es fácil”), confuso.
- Condiciones: ingreso hospitalario, discontinuidad, sin privacidad.

Uno de nuestros retos es conseguir que la información sea un recurso terapéutico y no sólo un vertido de conocimientos sobre el paciente-familia. Es importante que intentemos empalmar, es decir, entender y hacer ver que entendemos la situación del otro sin tener que identificarnos con ella, es decir, no ponernos en lugar del otro. Podremos ser más útiles si estamos en nuestro lugar, el enfermo necesita la referencia de salud que le debemos ofrecer, si los dos enfermamos ¿quién nos curará? Es importante enseñarle autocuidados y debemos empezar por nosotros mismos, no podemos vivenciar el debut como si fuera de nuestros hijos ¿quién puede soportar el ingreso de un hijo un día tras otro?

La dificultad aumenta porque en la comunicación con el paciente diabético el objetivo no es sólo la adherencia al tratamiento y la alianza terapéutica sino algo mucho más difícil como son los cambios comportamentales necesarios, es decir, ajustes en el modo de vida. A pesar de las dificultades para conseguir

una comunicación positiva y eficaz debemos intentar lograr algunas condiciones facilitadoras como:

- Clima agradable, distendido, con espacio y tiempo propios y suficientes.
- Mensajes claros y concretos, adaptados a la capacidad de comprensión.
- Contacto visual y afectivo que favorezca la expresión emocional.

Conseguir que la comunicación sea un recurso terapéutico eficaz necesita que podamos empatizar reconociendo su propio modo de enfermar y transmitirle seguridad y apoyo. Nuestro objetivo es que el paciente-familia realice un afrontamiento activo de la situación con una buena autopercepción de control que le permita asumir los cambios necesarios. La comunicación positiva nos permitirá compartir conocimientos y facilitarle la toma de decisiones necesarias que les permita potenciar su autonomía .

[Habéis ingresado en el taller con el desconcierto de lo desconocido, lo inesperado, la inquietud por posibles confusiones, tras el pequeño juego de la pérdida habéis sentido el desasosiego, la indefensión y la ansiedad pero luego, al fin y al cabo, sólo es un juego, sólo una pérdida "virtual" habéis recuperado la tranquilidad mientras me escucháis que es lo que sí esperabais hacer. Ahora os voy a pedir que os presentéis, no lo hemos hecho al inicio, pero vais a hacerlo ahora sin decir vuestro nombre, y sin hablar del área laboral, todos sabemos de todos que somos profesionales de la salud y que trabajamos o queremos trabajar en el campo de la diabetes infanto-juvenil. Escribir dos frases con las que al leerlas os deis a conocer a los demás].

Os he pedido una tarea inesperada, desconocida, no anticipada y estáis bloqueados, os sentís indecisos, cuestionados, *[¿qué espera que haga?, ¿sabré hacerlo?, ¿qué van a pensar de mí?]* Os pensáis juzgados y sentís ansiedad por la inseguridad en los resultados. Inicialmente hay un bloqueo que dificulta la tarea, porque es algo nuevo que no habéis hecho antes y no sabéis si sabréis hacerlo, os sentís más dependientes, estáis esperando "ayuda" con más instrucciones e intentáis adivinar lo que yo quiero que hagáis. Como vemos, estamos detectando-vivenciando emociones que inciden en los pensamientos y generan conductas: pienso "no sé que me pide"; siento inseguridad, hago: "no escribo nada". El paciente-familia está viviendo un remolino de pensamientos-emociones que marcan su conducta al igual que os pasa ahora a vosotros y, sin embargo, no podemos esperar, "nos urge" que aprenda y damos es paso.

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

Se produce, por tanto, en un momento marcado por el desconcierto del ingreso, el dolor de la pérdida y el bloqueo cognitivo. La ruta que iniciamos tiene muchas facetas, algunas importantes son:

- Obtener información: conocer hábitos, necesidades, recursos.
- Comunicar apoyo y favorecer su participación.
- Adecuar expectativas: objetivos alcanzables.
- Seleccionar un hábito cada vez, empezar por el más fácil de cambiar.
- Resolver problemas, potenciando su percepción de autoeficacia.
- Restituir el autocontrol, a veces ausente antes del debut.
- Fomentar hábitos de vida compatibles con el buen control diabético.

Debemos ser cuidadosos en hacer evidente que se cuestionan y valoran las conductas, no las personas. Las dificultades en la educación diabética son muchas, no sólo porque hay que realizarla en un momento de bloqueo emocional y versar sobre tareas que siempre han supuesto eran de “profesionales”, sino también porque:

- No hay percepción del síntoma, no se produce un malestar que sirva de estímulo para activar la intervención terapéutica.
- No se produce, por tanto, un alivio del síntoma que refuerce la conducta de control.
- No hay consecuencias inmediatas que refuercen el cumplimiento.
- Las glucemias inadecuadas tienen consecuencias negativas a largo plazo pero las medidas terapéuticas son vividas negativamente a corto plazo (por ejemplo, limitaciones dietéticas).
- Las hipoglucemias permiten el uso de alimentos prohibidos para el niño por lo que pueden sentir que son reforzadas con “premios”
- El tratamiento de la DM no es reforzante en una relación causa-efecto en la inmediatez en la que el niño/a vive pero sí es en la inmediatez donde puede ser aversivo: pinchazos, limitaciones etc.

El gran reto en diabetes tipo I infanto-juvenil es cómo conseguir la autorregulación comportamental cuando lo que ofertamos es una “molestia” inmediata (medidas terapéuticas) por un beneficio lejano.

No hay que olvidar que ser diabético o tener diabetes no es tener que pincharse, ponerse insulina o medir las raciones de hidratos de carbono.

El gran reto en diabetes tipo I infanto-juvenil es cómo conseguir la autorregulación comportamental cuando lo que ofertamos es una “molestia” inmediata (medidas terapéuticas) por un beneficio lejano. Las paradojas son muchas pero personalmente me inquieta el abordaje de las hipoglucemias, porque desde el paciente podemos entender el siguiente razonamiento: “soy diabético porque no puedo comer dulces” “si tengo hipoglucemias sí puedo comer dulces” es fácil deducir “ si tengo hipoglucemias no soy diabético”.

Creo que es frecuente, incluso entre nosotros los trabajadores sanitarios, confundir las medidas terapéuticas con la enfermedad. No hay que olvidar que ser diabético o tener diabetes no es tener que pincharse, ponerse insulina o medir las raciones de hidratos de carbono, estos son recursos para poder sustituir las funciones de un órgano que no funciona; como yo digo a veces a algún adolescente, hay que conseguir que el cerebro sustituya al páncreas. La educación diabetológica no es un aprendizaje reforzado de forma clásica por lo que creo que es importante ayudarnos del aprendizaje por modelado potenciando campamentos y asociaciones.

Si uno de nuestros objetivos es la recomposición de la percepción de autoeficacia en el paciente-familia reforzando la valoración de sus logros, consiguiendo con ello reparar una pérdida dolorosa de autocontrol, en este taller vamos a realizarlos en nosotros haciendo explícitos nuestros logros como trabajadores de la salud en diabetes infanto-juvenil:

- Menor tiempo de ingreso hospitalario al debut.
- Mayor autonomía del hospital (menor nº de consultas).
- Menor número de ingresos posteriores.
- Menor incidencia de enfermedades intercurrentes.
- Menor número de ausencias escolares.
- Mejor adaptación social (más bienestar biopsicosocial).
- Mayor percepción de autoeficacia.
- Mayor autocontrol = mejor calidad de vida.

La educación es la otra insulina, sin ella no es posible conseguir el bienestar biopsicosocial del paciente-familia que es el objetivo de los servicios de salud. El reto está en conseguir que se apoye, se investigue y se invierta tanto en esta insulina como se hace en las otras.

(Para finalizar el ingreso-taller podéis recoger el papel para reponer la pérdida y os podéis ir de alta).

Bibliografía recomendada

Ajuriaguerra, J. (1980). "Manual de psiquiatría infantil" Toray-Masson, Barcelona-

Barrios Castellanos, R.; Gussinyé Canadell, M.; Hermoso López, F.; Igea García, J.M.; López García, M.J.; Pavia Sesma, C.I.; Rodríguez Rigual, M: (1989) "Lo que debes saber sobre la diabetes infantil", Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Del Barrio Martínez,C.(1990) "La comprensión infantil de la enfermedad. Un estudio evolutivo". Ed. Antropos, Barcelona.

González-Simancas, J.L. y Polaino-Lorente, A. (1990) "Pedagogía hospitalaria" Ed. Nancea . Madrid

Hanas, Ragnar. Diabetes tipo1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Ed. Inpesal Marketing Projects.

Palomo del Blanco,M.P. (1999). El niño hospitalizado. Características, y tratamiento. Madrid, Ed. Pirámide.

Polaino, A. Y Gil Roales, J. (1990) "La diabetes" Ed. Martinez Roca, Barcelona.

INTERNET

- <http://www.adiba.es/material.html> muy recomendable los libros de IÑAKI LORENTE que se pueden descargar en esta página: "Te acaban de decir que tienes diabetes" y "Ventura o Desventura en Port Aventura".
- <http://www.accu-chek.es> Sección "consultas al Psicólogo".
- <http://www.dabetesjuvenil.com>
- <http://www.fundaciondiabetes.org>.

Talleres

Alimentación y diabetes tipo I

Rodríguez Rigual M.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

El régimen alimenticio del niño con diabetes debe ser muy similar al de los niños de su edad pues su objetivo principal es asegurar un equilibrio nutricional correcto para mantener el peso y favorecer un crecimiento normal. Para ello, deberá recibir la cantidad de calorías, hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales adecuados para su edad.

CARBOHIDRATOS

Es fundamental conocerlos y saber manejarlos pues el ajuste de la insulina a su contenido en la dieta es necesario para lograr el equilibrio de la glucemia. Se encuentran en la naturaleza, fundamentalmente en el reino vegetal, y también en la leche y en la miel. Los diferenciamos, según tres características:

1] Velocidad de absorción intestinal

Hidratos de carbono simples o azúcares de absorción rápida:

Su composición es muy sencilla (están formados por una o dos moléculas), y por este motivo, una vez ingeridos, se digieren deprisa y pasan rápidamente a la sangre. Son:

- Glucosa: está formada por una sola molécula y se encuentran en las frutas maduras.
- Fructosa: está formada por una sola molécula y se encuentra en todas las frutas y la miel.

El régimen alimenticio del niño con diabetes debe ser muy similar al de los niños de su edad pues su objetivo principal es asegurar un equilibrio nutricional correcto para mantener el peso y favorecer un crecimiento normal.

- Lactosa: está formada por dos moléculas (glucosa y galactosa) y se encuentra en la leche.
- Sacarosa: está formada por dos moléculas (glucosa y fructosa); es el azúcar común.

Si se comen acompañados de fibras y otros alimentos que lleven grasas o proteínas, se transforman en hidratos de carbono de absorción más lenta.

Hidratos de carbono complejos o azúcares de absorción lenta

Son los que están formados por la unión de muchos hidratos de carbono simples, para pasar a la sangre se transforman previamente en el intestino en azúcares simples, por lo que se absorben más lentamente. Son:

- El almidón o las féculas: se encuentra en los vegetales, sobre todo en cereales (trigo, maíz, arroz...), legumbres y tubérculos.
- El glucógeno: se encuentra sobre todo en el hígado.

Los hidratos de carbono complejos son fundamentales en la dieta del niño diabético ya que conviene que la glucemia se eleve lentamente.

2] Contenido en fibras

Las fibras son hidratos de carbono complejos que no pueden ser digeridos por los fermentos intestinales del hombre, por lo cual no se absorben y no aportan calorías. Su ingesta es muy beneficiosa porque:

- Enlentecen la digestión y la absorción de los alimentos y, por tanto, de la glucosa.
- Se unen a los ácidos biliares, lo que dificulta la digestión y absorción de grasas.
- Previenen el estreñimiento.

Las fibras solubles (pectina, agar-agar..) se encuentran en las frutas maduras, algunas semillas y algas marinas. Son muy beneficiosas en relación con la absorción de las grasas. Las insolubles (celulosa, metilcelulosa..), presentes en la cubierta de los cereales y legumbres, piel de las frutas y estructura fibrosa

de las verduras, son beneficiosas fundamentalmente retardando la absorción intestinal y evitando el estreñimiento (tabla 1).

Consejos para la ingesta de fibra

Es necesario ingerir de 15 a 30 gr. de fibra al día, según la edad, que se conseguirá con:

- Verduras
- Ensaladas
- Legumbres
- Frutas con piel
- Cereales integrales (arroz, copos, pastas, etc)
- Mermeladas dietéticas.

La cocción excesiva o trituración de los alimentos disminuye su contenido en fibra.

Tabla 1

3] Índice glicémico

Se refiere al efecto que tienen los distintos hidratos de carbono presentes en diversos alimentos sobre la elevación de la glucemia después de su ingesta (postprandial) así, dos alimentos, aunque lleven la misma cantidad de hidratos de carbono, pueden no elevar igualmente la glucemia.

Existen diversos factores que influyen en el índice glucémico:

- Tipo de glúcidos; los simples lo tienen mayor y los complejos menor.
- Composición del alimento; la presencia de grasa y/o fibra lo disminuyen.
- Preparación culinaria de los alimentos; cuanto más cocidos y triturados estén, mayor es su índice glucémico.
- Nivel de glucemia en el momento de la ingesta; con glucemias altas la misma cantidad de alimento lleva a un mayor índice glucémico.

Los hidratos de carbono complejos son fundamentales en la dieta del niño diabético ya que conviene que la glucemia se eleve lentamente.

Los alimentos con índice glucémico más bajo son los más aconsejables (legumbres, verduras, pastas). Sin embargo, otros de mayor índice glucémico (pan blanco, arroz, patata, cereales) también pueden utilizarse de forma controlada.

La fruta, según se tome en zumo, pelada o con piel, va a tener distinto índice glucémico. El más alto será el del zumo y el más bajo el de la fruta con piel por su contenido en fibra.

Aunque el conocimiento del índice glucémico de un determinado hidrato de carbono es importante, hay que tener en cuenta que las comidas que se realizan están compuestas, además, por grasas, proteínas y fibras que influyen en la absorción del carbohidrato, modificando, por tanto, su índice glucémico.

En la práctica, así pues, es importante:

- Procurar no comer solos los azúcares simples o refinados, sino acompañados de otros alimentos. Lo mejor sería tomarlos siempre en las comidas principales.
- La determinación de la glucemia después de comer será el dato más importante para conocer la respuesta de los alimentos.

TIPOS DE ALIMENTOS

Basándonos en todas las características descritas, volvemos a distinguir los alimentos que contienen carbohidratos en:

- Libres. Son los que preparados para ser comidos tienen menos del 5% de carbohidratos y estos no son de rápida absorción.
- Desaconsejados.: Porque contienen un alto porcentaje de azúcares de rápida absorción.
- Medidos o racionados. Tienen una importante proporción, superior al 5%, de carbohidratos en su composición.
- Para calcular bien la cantidad que hay que comer cada día de estos alimen-

tos utilizaremos el concepto de ración: una ración equivale a 10 grs. de hidratos de Carbono.

- Siempre hay que saber que peso de cada uno de los alimentos contiene esa

EJEMPLO DE RACIONES DE CARBOHIDRATOS NECESARIAS EN UN MENÚ DE 2.000 CALORIAS:

$$2.000 : 2 = 1.000 \text{ calorías}$$

$$1.000 : 4 = 250 \text{ gr. de carbohidratos}$$

$$250 : 10 = 25 \text{ raciones}$$

Raciones de alimentos que los aportan de forma equilibrada:

Grupo lácteos: 3 raciones

Grupo pan: 7 raciones

Grupo féculas: 8 raciones

Grupo fruta: 7 raciones

Tabla 2

Cuando al confeccionar la dieta se quieran intercambiar entre sí los “alimentos racionados” ha de hacerse intercambiando ración por ración.

La distribución de estas raciones de carbohidratos a lo largo de las tomas del día debe ir compensada con la administración adecuada de insulina de forma que logre un buen nivel de glucemia postprandial.

Índice (ratio) insulina / carbohidrato

Cuando la diabetes esté estable y se tenga experiencia con el manejo de las raciones, es posible flexibilizar más la dieta. La clave estará en saber cuántas unidades de insulina se necesitan para metabolizar cada ración. Esa cantidad de insulina es diferente en las diversas tomas del día (suele ser más alta al de-

La fruta, según se tome en zumo, pelada o con piel, va a tener distinto índice glucémico. El más alto será el del zumo y el más bajo el de la fruta con piel por su contenido en fibra.

Cuando la diabetes esté estable y se tenga experiencia con el manejo de las raciones, es posible flexibilizar más la dieta.

sayuno, después en merienda y cena y menor en la comida del mediodía). A ello se le llama ratio insulina/ ración de hidratos de carbono.

Por ejemplo: si un niño desayuna 4 raciones de carbohidratos y se administra 2 unidades de Humalog o Novorapid, y, con ello, su glucemia previa al desayuno y a las 2 horas están dentro de los objetivos deseados, podemos decir que la dosis es correcta y su ratio en esa ingesta será: $2 \text{ u.} / 4 \text{ raciones} = 0,5 \text{ unidades para cubrir cada ración en el desayuno.}$

ALIMENTOS “PARA DIABÉTICOS”

El termino “sin azúcar” que habitualmente llevan estos productos no significa que no contengan hidratos de carbono, incluso de absorción rápida.

Sólo son permitidos aquellos que detallan su composición exacta, qué proporción y clase de hidratos de carbono contienen, tipo de grasa y cantidad de calorías. Si no es así, son desaconsejados.

	Cantidad aprox. de alimento (gr) que contiene 10 gr. de CH [1 RACIÓN]	Calorías aprox. que contiene 1 RACIÓN de estos alimentos	Proporción de fibra aprox. por cada 100 gr
a) Productos Lácteos			
Leche	200	135	-
Yogourth	230 (2 unidades)	150	-
b) Féculas			
Pan (blanco o integral)	20	50	8,5 (integral)
Biscotes	14 (2 unidades)	50	0,3
Galletas María	12 (2 unidades)	60	5,5 (integral)
Bollo suizo	20	-	0,3
Cereales en copos*	12	45	1,4
Legumbres cocidas	50	50	3
Legumbres crudas	17	-	-
Pasta / Sémola cocida	50	55	-
Pasta / Sémola cruda	12	-	-
Patata Cocida**	50	35	0,25
Patatas Fritas	33	75	-
Patatas Chips	17	95	-
Patata Cruda	35	-	-
Arroz cocido y lavado	33	40	-
Paella	20	65	-
Arroz crudo	12	42	1,2 (integral)
Harina de trigo	12 (1 cucharada)	40	10 (integral)
c) Frutas (con piel si es comestible)			
Las más habituales	100	55	1
Plátano (no maduro)	50	45	3
Uva	50	40	0,5
Cerezas	60	45	2
Sandía	150	45	0,6
Melón	150	45	0,5
Fresa	180	45	1,5
Frutos secos***	50	300	10
d) Verduras y hortalizas			
Col de Bruselas cocida	200	40	1,2
Setas o champiñones (fritos o asados)	175	380 (fritos)	3
Alcachofa frita o asada	150	-	2
Pimiento crudo o asado	150	40	1,2
Zanahoria cocida	150	40	1,2
Zanahoria cruda	100	40	1,2
Cebolla cruda, frita y asada	100	355 (fritos)	1,3
Remolacha cocida	100	35	3
Guisantes cocidos	100	70	3
Habas cocidas	100	110	3

* Mirar siempre en su información nutricional que la proporción de azúcar refinado sea inferior al 10%

** Aunque por su proporción en CH el peso real en patata cocida que aporta 10 gr sería de 65 gr lo hemos disminuido a 50 gr. por su elevado índice glucémico.

*** Tener en cuenta el elevado aporte calórico

Tabla de los alimentos más habituales expresando la cantidad (peso) de cada uno que corresponde a una ración

Talleres

Práctica del ejercicio físico en la diabetes. Ajuste de la insulina y dieta a los distintos tipos de ejercicio

M^º Victoria Borrás

Pediatra endocrino.

Hospital de Granollers. Barcelona.

Actualmente todo el mundo está de acuerdo en que el ejercicio físico de forma regular forma parte del tratamiento integral de la diabetes. Así cada vez más personas con diabetes tipo 1 participan prácticamente de todo tipo de actividad física, alcanzando el mismo nivel de rendimiento atlético que los deportistas no diabéticos. Sin embargo, hasta hace relativamente poco, cuando el autocontrol glucémico no era tan factible, la mayoría de diabéticos tenían dificultad para practicar deportes debido a las alteraciones de la regulación glucémica originada durante y después de la actividad física, y se cuestionaba la conveniencia del ejercicio físico regular como parte del tratamiento de la diabetes.

El ejercicio físico en el diabético proporciona una serie de ventajas a corto y medio plazo, pero también puede conducir a una serie de problemas que tenemos que tener presente. La práctica de ejercicio físico si, bien reduce los requerimientos de insulina, no suele mejorar el control glucémico. De hecho, el paciente tiene frecuentemente dificultades para adaptar el tratamiento cuando practica ejercicio físico, presentando fácilmente alteraciones de la glicemia y/o cetosis. En algunas ocasiones los riesgos e inconvenientes de la actividad física prevalecen sobre sus potenciales beneficios.

Para que el ejercicio físico sea eficaz tiene que cumplir una serie de requisitos como ser diario, con un mismo horario e intensidad y aeróbico o de baja resistencia, para favorecer la circulación sanguínea periférica y mejorar la oxigenación y nutrición celular.

Para conseguir los beneficios del ejercicio es preciso que el diabético tenga un buen nivel de educación diabetológica. Es necesario establecer una serie de pautas y estrategias en relación con la dosificación de la insulina y alimentación y que realmente contribuya a mejorar el control metabólico.

REGULACIÓN DE LA GLUCOSA DURANTE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La glucosa extracelular es la principal fuente de energía para el hígado, el adipocito, y todos los tejidos no insulín-dependientes. Durante el ejercicio hay un aumento de consumo de oxígeno y de las necesidades energéticas del músculo.

Al inicio del ejercicio predomina la vía anaeróbica del ATP y se utiliza el glucógeno muscular como sustrato energético que pasa a formar lactato. Si el ejercicio continua durante minutos, se obtiene la energía procedente de la vía aeróbica: se utiliza en primer lugar, a partir de los 30 minutos, la glucosa procedente del glucógeno hepático (glucogenolisis hepática) y, posteriormente, después de 60-90 minutos, se extrae la energía de la combustión de las grasas del organismo, es decir, de los ácidos grasos libres (AGL) y glicerol provenientes de la lipólisis del tejido adiposo.

Cuando el ejercicio es muy prolongado, a partir de las 2,5-3 horas, el glicerol y los AA liberados desde el tejido adiposo y el músculo son utilizados por el hígado en la gluconeogénesis.

El entrenamiento físico facilita la utilización de glucosa y de AGL. Los deportistas pueden vaciar las fuentes de glucógeno con una mínima producción de lactato.

La insulina inhibe la glucogenolisis, la lipólisis y la gluconeogénesis hepática. La respuesta natural del cuerpo humano ante el ejercicio continuado es disminuir la producción de insulina y aumentar los niveles de hormonas contrarregula-

doras o hiperglucemiantes. Esta supresión de insulina ocurre por inhibición adrenérgica de la célula beta, de forma que se permite la movilización de glucosa para evitar la hipoglucemia.

Por otra parte, aunque la concentración de insulina es menor, el mayor flujo sanguíneo existente a nivel del músculo ejercitado permite que la acción de la insulina sea suficiente para facilitar el consumo de glucosa. El ejercicio también incrementa la sensibilidad a la insulina.

De esta forma los niveles de glucemia se mantienen bastante estables siendo capaces de preservar la función del sistema nervioso central. Aproximadamente el 50% de la glucosa disponible es captada por el cerebro, el 30-35% por otros tejidos (hematíes, riñón, bazo) y sólo el 15-20% es captada por el músculo.

REGULACIÓN DE LA GLUCOSA DURANTE EL EJERCICIO EN EL DIABÉTICO

En el caso de la diabetes se pierden las adaptaciones hormonales comentadas. La mayor diferencia que ocurre en el ejercicio físico en el diabético es la no disminución fisiológica de insulina. La hiperinsulinemia relativa existente inhibe la producción hepática de glucosa que, junto al aumento de la utilización de la glucosa periférica, predisponen a la hipoglucemia.

La ausencia de glucagón que se produce después de varios años tras el debut, también contribuye a que la hipoglucemia sea habitual al realizar ejercicio. Hay que recordar que el efecto insulínico se incrementa durante el ejercicio por aumento de la actividad muscular en el lugar de la inyección.

En situación de hipoinsulinemia, debido a un tratamiento inadecuado, se pierde la inhibición de la glucólisis hepática y, por tanto, aumenta la producción de glucosa hepática.

La mayoría de diabéticos tenían dificultad para practicar deportes debido a las alteraciones de la regulación glucémica originada durante y después de la actividad.

Consecuentemente, además de hiperglucemia, se produce lipólisis y cetosis. La liberación fisiológica de hormonas contrarreguladoras durante el ejercicio también incrementan los valores de glucosa y cuerpos cetónicos pudiendo precipitar un cuadro de cetoacidosis.

En resumen, durante la práctica de una actividad física de intensidad moderada y de larga duración, la respuesta de la glucosa variará si el paciente tiene diabetes y dependiendo del control metabólico:

1. En el sujeto sin diabetes la glucosa plasmática va a permanecer dentro de un reducido rango, sólo ocasionalmente se puede encontrar hipoglucemia. Las primeras etapas del ejercicio son independientes de la insulina y de los mecanismos de contrarregulación hormonal. El incremento del glucagón se produce en respuesta al descenso de la glucemia. Su secreción es mínima durante el ejercicio moderado y de corta duración, y se incrementa si es intenso y de larga duración, junto con el resto de hormonas contrarreguladoras (adrenalina, cortisol, ACTH, GH). Estas también estimulan la neoglucogénesis y la movilización de glucosa.
2. Los diabéticos bien controlados pueden realizar un ejercicio aeróbico intenso durante 45-60' sin contratiempos. Posteriormente son las hormonas contrarreguladoras (glucagón, adrenalina) las que evitarán la hipoglucemia permitiendo la liberación de la glucosa hepática. La alteración de la respuesta de estas hormonas que se produce al cabo de años del diagnóstico de la diabetes, contribuye a la hipoglucemia.
3. En el caso de que el diabético no mantenga un control metabólico correcto, el ejercicio contribuye a incrementar la hiperglucemia, pues la escasa cantidad de insulina no consigue inhibir la producción hepática de glucosa y consecuentemente se produce lipólisis y cetosis. El diabético puede deteriorarse y caer en situación de cetoacidosis si no se administra insulina rápida.

BENEFICIOS DEL EJERCICIO

El ejercicio físico regular es beneficioso para todas las personas y especialmente en aquellas con diabetes. Diversos estudios han demostrado un descenso de la glucemia tanto inmediato como tardío con la práctica de la actividad física, y se precisan menores dosis de insulina al aumentar la sensibilidad de la misma. También se ha constatado que mejora el perfil lipídico al descender los valores de triglicéridos, colesterol total y LDL y aumentar el HDL. El ejercicio reduce la hipertensión arterial moderada, disminuyendo el pulso y la frecuencia cardíaca.

Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular disminuyen con el ejercicio físico regular excepto en el caso de ejercicio anaeróbico como el culturismo.

La actividad física contribuye al mantenimiento y reducción del peso corporal al aumentar el gasto energético. El ejercicio incrementa la fuerza muscular, la flexibilidad y la elasticidad corporal. También se ha demostrado una mejoría de los parámetros de la coagulación evitando el incremento de fibrinógeno y de la agregación plaquetaria.

Desde el punto de vista psicológico el ejercicio proporciona sensación de bienestar, mejora la imagen corporal y aumenta la autoestima y calidad de vida en general. Esto es importante para todas las personas que padecen una enfermedad crónica.

RIESGOS DEL EJERCICIO

El ejercicio también puede originar riesgos importantes en la persona con diabetes. El más frecuente es la hipoglucemia durante y después del ejercicio. Si el diabético no mantiene un buen control, el ejercicio puede favorecer la hiperglucemia y posterior cetosis.

En los adultos puede precipitar enfermedades cardiovasculares como angina, infarto de miocardio y arritmias cardíacas. De hecho, a los diabéticos mayores de 35 años se recomienda efectuar un test de ejercicio previo para descartar enfermedad isquémica.

El deporte puede empeorar las complicaciones tardías microvasculares de la diabetes: en el caso de la retinopatía proliferativa, el ejercicio incrementa el riesgo de desarrollar hemorragia retiniana y desprendimiento de retina, en los pacientes con neuropatía periférica puede ocasionar lesiones y heridas dérmicas y en los pacientes con neuropatía autonómica favorecer episodios de hipotensión tras el ejercicio, especialmente en individuos no entrenados. Estos pacientes presentan una mayor predisposición a presentar hipoglucemias importantes al tener una disminución de la respuesta de catecolaminas y alteración de las hormonas contrarreguladoras.

También se ha descrito una mayor incidencia de deshidratación con el calor. Todo ello hace que el ejercicio físico esté contraindicado en pacientes con una forma severa de neuropatía autonómica.

No se ha demostrado que el ejercicio intenso facilite la progresión a la nefropatía diabética aunque si incrementa la proteinuria de forma transitoria.

Hipoglucemia tardía producida por el ejercicio

La hipoglucemia tardía es aquella que aparece transcurridas 4 o más horas tras finalizar el ejercicio. Frecuentemente se presenta entre las 6 y 15 horas, aunque puede retrasarse hasta 24 horas. Su aparición está en relación con la mayor captación periférica de glucosa secundaria al aumento de la sensibilidad a la insulina y con la depleción del glucógeno muscular y hepático. Es más frecuente en ejercicios muy prolongados e intensos (esquiada, excursiones, maratón..), especialmente en niños y jóvenes no entrenados o que están intensificando su plan de entreno. Se previene disminuyendo las dosis de insulina que actúan después del ejercicio y tomando suplementos de hidratos

de carbono después del ejercicio para reponer los depósitos de glucógeno. En personas diabéticas con predisposición a la hipoglucemia se deben monitorizar las glucemias posteriores al ejercicio, sobre todo si tenemos en cuenta que frecuentemente ocurren con el descanso nocturno.

Con la práctica de ejercicio físico podemos observar diferentes respuestas de la glucemia:

- La glucemia puede disminuir: si existe un nivel de insulina elevado en sangre por excesiva administración de esta o en el caso de realizar ejercicio muy prolongado e intenso. También puede descender si el diabético no ha tomado suficiente aporte de hidratos de carbono siendo más acusada si los valores de glucemia antes del ejercicio son bajos.
- La glucemia se mantiene estable: si el ejercicio es poco intenso, de corta duración, la administración de insulina es la adecuada y se ha tomado el aporte de hidratos de carbono necesario.
- La glucemia aumenta: si el ejercicio es muy intenso, se toma excesivo aporte de hidratos de carbono o la reducción de dosis de insulina previa al ejercicio es exagerada.

Estos pacientes presentan una mayor predisposición a presentar hipoglucemias importantes al tener una disminución de la respuesta de catecolaminas y alteración de las hormonas contrarreguladoras.

PREVENCIÓN DE LOS CAMBIOS GLUCÉMICOS

Para prevenir los cambios que la glucemia puede tener durante el ejercicio, se pueden utilizar diversas estrategias para evitar la hipo o hiperglucemia.

Se puede seguir un esquema general aunque posteriormente se adapta a la experiencia individual. Así, en general, podemos hacer modificaciones con la dieta o la insulina.

Si el diabético es delgado, el ejercicio no ha sido programado y se realiza bajo efecto de la insulina lenta, podemos recurrir a la dieta para evitar los cambios de glucemia relacionados con el ejercicio. En el caso de que exista sobrepeso,

La glucemia aumenta: si el ejercicio es muy intenso, se toma excesivo aporte de hidratos de carbono o la reducción de dosis de insulina previa al ejercicio es exagerada.

conocimiento previo del ejercicio que se va a realizar o este se practique en un tiempo que esté bajo la acción de la insulina rápida, recurriremos a la modificación, en general reducción, de dosis de insulina.

No será preciso realizar modificaciones cuando el ejercicio sea corto, poco intenso o se practique en un horario lejos de la acción de la insulina.

CONTROLES Y PRECAUCIONES PREVIOS AL EJERCICIO

Antes de iniciar el ejercicio, es necesario conocer el estado glucémico así como cuestionarse algunos puntos sobre el tipo de ejercicio a realizar y las pautas alimentarias y de insulina utilizadas.

Se deben plantear algunas cuestiones:

1] Plan de ejercicio

- ¿Será el ejercicio habitual?
- ¿Qué intensidad tendrá el ejercicio?
- ¿Qué nivel de entreno físico tiene?
- ¿Cuánto tiempo durará?
- ¿Será continuo o intermitente?

2] Plan de comidas y suplementos

- ¿Cuándo se realizó la última comida?
- ¿Puede tomar HC calóricos antes de empezar?
- ¿Puede tomar suplementos de HC durante el ejercicio y con qué frecuencia?
- Alimentos “extra” después del ejercicio.

3] Régimen de insulina

- ¿Qué dosis y tipo de insulina es la habitual?
- ¿Cuándo recibió la última inyección de insulina?
- Cambio de la última dosis para evitar el área de ejercicio.

4] Conocer el estado glucémico preejercicio

- 150-250 mg/dl: Adecuadas para hacer ejercicio
- < 150 mg/dl: Aportar HC antes del ejercicio.
- >250 mg/ml: Valorar cuerpos cetónicos;
 - Si negativos e ingesta reciente, realizar ejercicio.
 - Si positivos, suplementos de insulina y retrasar ejercicio.

EJERCICIO FÍSICO EN DIABETES. PAUTAS DE ACTUACIÓN

1] Ajustes de insulina

Para realizar ajustes con la insulina hay que diferenciar entre zonas de riesgo bajo y alto de presentar hipoglucemia

Zona de riesgo alto de hipoglucemia

Cuando el ejercicio se practica las primeras dos horas tras inyección de insulina ultrarrápida o 4 horas tras inyección de insulina regular estaremos en una zona de alto riesgo de presentar hipoglucemia. En este caso hay que disminuir las dosis de insulina entre un 20% y un 50% dependiendo de la intensidad del ejercicio.

Zona de riesgo bajo de hipoglucemia

Por el contrario cuando se realiza en un periodo de tiempo en el cual queda poca insulina, a partir de 4-5 horas post inyección de insulina regular o 2-3 horas post insulina ultrarrápida, el riesgo de presentar hipoglucemia es menor, no siendo necesaria, la mayoría de las veces, la modificación de las dosis de insulina. Es preciso disminuir las dosis posteriores de insulina para evitar la hipoglucemia tardía.

2] Alimentos suplementarios

Es aconsejable iniciar el ejercicio no antes de 2 o 3 h de finalizar la comida.

Los suplemento alimenticios están indicados en función de la glucemia:

- **Glucemia <100-150 mg%:** Tomar suplemento antes de empezar
 - Ejercicio moderado: 15 g de HC.
 - Ejercicio intenso 30 g de HC.
- **Glucemia 150-250 mg%:** No es preciso tomar alimentos.
 - Si duración > 30' monitorizar glucemia.
- **Glucemia >250 mg%:** Posponer ejercicio y medir cuerpos cetónicos.
 - Si negativos: puede realizarse el ejercicio.
 - Si positivos: suplementos de insulina y retrasar ejercicio hasta que se negativicen y la glucemia sea < 250.

Aumentar la ingesta de alimentos hasta 24 h post ejercicio, según intensidad y duración.

TIPOS DE EJERCICIO Y RECOMENDACIONES

Dependiendo del tipo de ejercicio, duración e intensidad se pueden establecer una serie de pautas de actuación para el niño y adolescente diabético.

1] Breves e intensos <30':

Especialidad de atletismo, pruebas de velocidad, lucha

- No requiere medidas especiales, control de la glucemia.

2] Breves, intensidad moderada, aeróbicos y 30-60':

Nadar, correr, bicicleta, gimnasia.

- No requiere medidas especiales, control de la glucemia y disponer de suplementos de HC.

3] Mediana duración 60-90':

Deportes de equipo, fútbol, básquet.

- Controlar glucemia antes del partido y media parte, si es baja suplementos HC.
- Disminuir insulina según intensidad 30-50%.

4] Larga duración > 2 h:

Excursionismo, marcha, ciclismo, maratón.

- Disminuir insulina rápida y lenta, antes y después del ejercicio.
- Suplementos de HC (15-20 g cada 30-45').

1] Larga duración y actividad irregular e intermitente:

Jornada de esquí.

- Disminuir dosis rápida y lenta de la mañana.
- Mejor tomar suplementos de HC cada 2 horas que una comida muy abundante.
- Disminuir insulina lenta de la noche.

El equipo sanitario que atiende a estos pacientes debe recomendar y estimular a las personas con diabetes a llevar un estilo de vida físicamente activo.

MODIFICACIONES DE LAS DOSIS DE INSULINA Y SUPLEMENTOS DE HC SEGÚN LA DURACIÓN E INTENSIDAD DE EJERCICIO

Es necesario disminuir las dosis de insulina antes de iniciar una actividad física si esta lo requiere. En la tabla se muestran una orientación de la modificación de la dosis de insulina y suplementos extras de hidratos.

Es preciso individualizarlos según la experiencia de cada persona.

EJERCICIO	LIGERO	MODERADO	INTENSO
Duración	HC/Rap/Lenta	HC/Rap/Lenta	HC/Rap/Lenta
15 minutos	No- No - No	No- No- No	20g- No- No
30 minutos	No- No - No	30g - No- No	40g- 30%- No
45 minutos	20g -No - No	35g -30%- No	50g- 50%- No
60 minutos	25g -30%-No	40g - 50%-No	60g- 50%- 20%
2 horas	50g -30%-No	70g- 50%-20%	110g-70%- 40%
4 horas	80g-30%-20%	120g-70%-20%	200g-70%-40%

CONCLUSIÓN

Considerando los beneficios generales que comporta la actividad física, el equipo sanitario que atiende a estos pacientes debe recomendar y estimular a las personas con diabetes a llevar un estilo de vida físicamente activo, incorporando actividades deportivas en la vida diaria siempre que les guste y lo deseen. La pauta de ejercicio recomendada a cada persona debe ser individualizada, teniendo en cuenta las condiciones físicas y preferencias de cada uno.

Los campamentos de verano constituyen un entorno ideal para realizar educación diabetológica: Se repasan conocimientos sobre la DM1; se resuelven situaciones conflictivas relacionadas con hipoglucemias, hiperglucemias, cetonemias, etc.; permiten de forma práctica observar los efectos del ejercicio físico sobre el control metabólico y se comparten experiencias y conocimientos con otros diabéticos. El objetivo final no es conseguir un control perfecto de la diabetes, sino mejorar los conocimientos sobre la enfermedad y potenciar la autoestima y autonomía de los niños y adolescentes con diabetes.

Bibliografía recomendada

- Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individual with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17 (8): 924-937.
- Harper P. The diabetic athlete as a role model. En Ruderman N y Deulin JT (eds). *The health professional's guide to diabetes exercise*. Alexandria: American Diabetes Association, 1995: 268-270.
- Hargreaves M, Angus D, Howlett K et al. Effect of heat stress on glucose kinetics during exercises. *J.Appl Physiol*. 1996: 1594-1597.
- M^o.F.Hermoso. Diabetes y ejercicio. *Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. Actualizaciones en endocrinología* 1997; 7, 87-95.
- American Diabetes Association: Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl 1): S49-S53.
- Ronald J and Sigal. Glucoregulation during and after intense exercise: Effects of β -adrenergic blockade in subjects with type 1 Diabetes Mellitus. *JCE&M* 1999; 84 (11) 3961-3971.
- Klemens Raile, MD. Physical activity and competitive sports in children and adolescent with type 1 diabetes. Letter, *Diabetes Care* 1999; 22 (11).
- Martin B. Draznin, MD. Type 1 Diabetes and Sport Participation. Strategies for training and Competition Safely. *The Physician and Sport Medicine* 2000; 28 (12)
- Riddell MC, Bar O, Hollidge M, et al. Glucose ingestion and substrate utilization during exercise in boys with IDDM. *J. Appl Physiol* 2000; 88: 1239-1246.
- Com conviure amb la diabetes tipus 1. Saber-ne més per viure millor. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. 2002.
- American Diabetes Association. Position Statement. Physical activity/Exercise and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26,(Supp 1) 73-77.
- Barbara J. Anderson PhD. American Diabetes Association. *Psicología práctica en diabetes: Intervención sobre aspectos clave del comportamiento*. 2003; 95-107.
- Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and paediatric diabetes. *Paediatric Diabetes* 2006; 7:60-70.

Conferencia

Insulinorresistencia. Alteraciones de los hidratos de carbono. Síndrome metabólico

M. Teresa Muñoz Calvo

Servicio de Endocrinología

Hospital Universitario Infantil Niño Jesús

Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma.

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal, ejes centrales del síndrome que se desarrollaría en individuos metabólicamente susceptibles⁽¹⁾. Por ello, y debido a que en las últimas décadas ha aumentado de forma importante su prevalencia, puede considerarse este síndrome un problema de salud pública de gran importancia tanto en los países desarrollados como en algunos en transición económica y nutricional⁽²⁾.

Fue descrito por primera vez en 1988 (3) y los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente^(4,5), aunque en relación con los pacientes pediátricos no hay un consenso reconocido internacionalmente. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico entre las que cabe destacar la realizada por la Organización Mundial de la Salud en 1998⁽⁶⁾ y la plasmada en el tercer informe de la *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*⁽⁷⁾. Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por *Cook et al*⁽⁸⁾, y se han basado en los criterios del NCEP-ATPIII, los de la Asociación Americana de Diabetes y la Task Force para el diagnóstico de hipertensión arterial.

Más recientemente están tomando fuerza los criterios establecidos por la *Internacional Diabetes Federation*⁽⁹⁾ donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (y otras poblaciones) y, además, resulta ser también una clasificación de uso clínico fácil y asequible. La nueva definición ha sido dividida en los siguientes grupos de edades: de 6 a 10, de 10 a 16 y ≥ 16 años. Se sugiere que por debajo de los 10 años no debería hablarse de síndrome metabólico. De 10 a 16 años existirían criterios diagnósticos específicos y por encima de los 16 años se utilizarían los criterios de la IDF para adultos. En la tabla 1 están expuestos los criterios diagnósticos de SM, según diferentes autores.

Tabla 1.
Criterios diagnósticos del síndrome metabólico en la adolescencia (≥ 3 de 5 criterios) según diferentes autores. IDF: Federación Internacional de Diabetes. PC: perímetro cintura, TG: triglicéridos, ATG: alteración de la glucemia en ayunas, TA: tensión arterial

Weiss	Cook	Ford	Cruz	IDF
IMC \geq p97	PC \geq p90	PC \geq p90	PC \geq p90	PC \geq p90
HDL $<$ 40mg	HDL $<$ 40 mg/dl	HDL $<$ 40 mg/dl	HDL $<$ P 10	HDL $<$ 40 mg/dl
TG \geq 110 mg/dl	TG \geq 110 mg/dl	TG \geq P90	TG \geq P 90	TG \geq 150 mg/dl
ATG	ATG	ATG	ATG	ATG
TA \geq p95	TA \geq p90	TA \geq p90	TA \geq p90	TA sistólica \geq 130 o TA diastólica \geq 85 mmHg

Prevalencia

La prevalencia del síndrome metabólico en la adolescencia es mucho más baja, aunque continúa siendo preocupante. Aumenta en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son. Estudios recientes en nuestro país en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 18% con SM [utilizando los criterios de Cook *et al*] y un 35% con resistencia a la insulina⁽¹⁰⁾.

SÍNDROME METABÓLICO

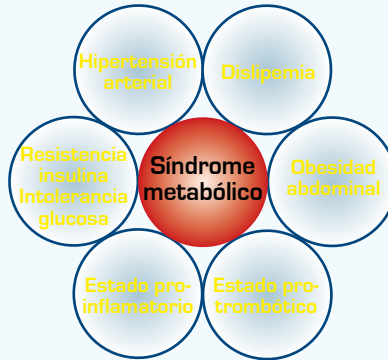


Figura 1:
Síndrome metabólico

Otros estudios observan en niños entre 6 y 14 años una prevalencia del 18,6%, con una frecuencia mayor en sujetos puberales⁽¹¹⁾. En Europa la prevalencia de SM en niños es variable, desde un 33% en el Reino Unido⁽¹²⁾ hasta un 27% y 9% en Turquía y Hungría, respectivamente⁽¹³⁾. Así, por ejemplo, basándose en los nuevos criterios establecidos para adolescentes para la IDF, la prevalencia de síndrome metabólico es de 9.4% en los niños y 9.7% en las niñas de 12 a 19 años de edad del estudio NAHNES⁽¹⁴⁾. Por tanto, es necesario una definición internacional para comparar los resultados de los diferentes estudios.

Fisiopatología

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, tabaco, entre otros) un papel fundamental. Dentro de los factores del SM destacamos los metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia, hiperglucemia) y los no metabólicos (hipertensión arterial, inflamatorios, protrombóticos) (figura 1).

OBESIDAD

La obesidad es un problema sanitario de primer orden y es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados durante la infancia y la adolescencia⁽¹⁵⁾. Aún sin un acuerdo internacional, se acepta que un niño presenta obesidad cuando su índice de masa corporal (IMC) sobrepasa en dos o más desviaciones estándar (DE) el valor medio de este parámetro estimado en individuos de la misma población, edad y sexo. Por el contrario, el concepto de “sobrepeso” hace referencia a aquellos individuos que presentan un exceso de tejido graso pese a lo cual su IMC no sobrepasa + 2 DE en idénticas condiciones a las anteriormente mencionadas⁽¹⁶⁾.

Para la edad pediátrica la International Obesity Task Force (IOTF) propone utilizar las gráficas de Cole *et al*⁽¹⁷⁾ para definir el sobrepeso y la obesidad, cuyos valores según edad y sexo se corresponden con los IMC 25 y 30 del adulto. Los niños y adolescentes con sobrepeso se corresponde con un percentil 85 y la obesidad con el percentil 95.

En los países occidentales se ha señalado un rápido aumento de la prevalencia de obesidad en los últimos años, afectando por igual a ambos sexos, a todos los grupos de edad, a distintos grupos raciales, a familias con alto y bajo nivel económico tanto en el medio rural como en el urbano. A ello ha contribuido, por un lado, los cambios en los estilos de vida y, por otro, una mayor disponibilidad de nutrientes.

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar. En parte, debido a los distintos criterios empleados en los diferentes estudios efectuados. El estudio en Kidd (utilizando las gráficas de Hernández *et al*), desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000, arroja cifras de prevalencia de obesidad del 12% para las niñas y del 15,6% en el caso de los niños, así como del 13% respecto al sobrepeso, si bien la distribución de los pacientes incluidos no era uniforme, predominando la franja infantil⁽¹⁸⁾.

El estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes) desarrollado en varias ciudades españolas en el periodo 2000-2002, demuestra una prevalencia de sobrepeso más obesidad en adolescentes de 13 a 19 años del 25,69% y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente^[19].

Recientemente, se han comunicado los resultados del Estudio de Crecimiento Andaluz, realizado en los años 2004 y 2005 en edades comprendidas entre los 3 y 23 años (80% menores de 18 años) reflejando cifras de prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad del 40% para las niñas y del 39% para los niños, así como del 15% y 30% para adolescentes mujeres y varones^[20].

La obesidad se asocia a frecuente comorbilidad en los niños y adolescentes, tal como se representa en la figura 2.

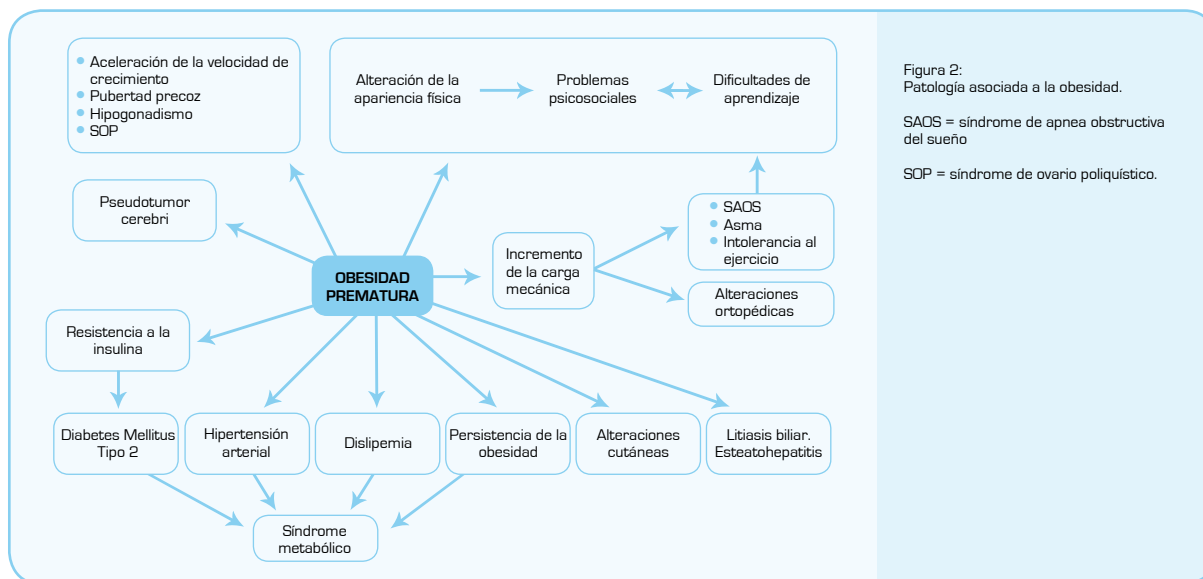


Figura 2:
Patología asociada a la obesidad.
SAOS = síndrome de apnea obstructiva del sueño
SOP = síndrome de ovario poliquístico.

HIPERINSULINISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es la incapacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina, que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso a una diabetes tipo 2 cuando esta capacidad compensadora fracasa^[21].

El trastorno inicial de la resistencia a la insulina parece centrarse en el adipocito, y consiste en una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos. En condiciones normales, los triglicéridos circulantes se acumulan en el adipocito, una vez que han sido desdoblados a ácidos grasos por acción de la enzima lipoprotein-lipasa que, a su vez, es estimulada por la insulina^[22]. En personas obesas, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio que pueden inducir resistencia a la insulina en otros tejidos diferentes del tejido adiposo. Además, los niveles mantenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para la célula beta pancreática, con lo que quedaría establecida la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

En presencia de resistencia a la insulina, la célula beta pancreática incrementará la secreción de insulina, y, para intentar compensar esta situación, se producirá hiperinsulinismo. Si lo consigue, se alcanzará la normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2^[23]. La hiperglucemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente se irán sumando otros cuadros como la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo del cuadro completo de SM.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular si se ha seguido de un rápido incremento del peso en los primeros meses de vida, se asocia a

un mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis en la vida adulta^[24]. En ellos, la hipoxia y la falta de nutrientes son las causas más frecuentes de retraso de crecimiento intrauterino. La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta adaptativa en el feto, que tiende a preservar la diferenciación y maduración de los órganos a expensas de un menor crecimiento y una menor acumulación de energía (glucógeno y grasa). Es posible que estas alteraciones metabólicas adaptativas sean las responsables de una especie de “impronta metabólica” que condicionaría en la edad adulta la mayor frecuencia observada de desarrollo del síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de enfermedades cardiovasculares^[25]. Dos son la hipótesis que podrían fundamentar estas alteraciones. Por un lado, el desarrollo de un “fenotipo ahorrador” que condicionaría una reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos para preservar el crecimiento cerebral, y por otro, la presencia de genes que determinen igualmente una resistencia a la insulina que permiten la supervivencia del feto en situaciones de restricción energética.

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarios para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan fundamentalmente la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Además, tienen una alta especificidad y sensibilidad en identificar sujetos con resistencia a la insulina.

Los valores de los índices de resistencia a la insulina cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad, ya que ésta contribuye a la insulinoresistencia. Los estudios de Amiel^[26] han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% más bajo en los niños en estadios de Tanner II al IV, comparado con el estadio I y el adulto. El pico de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III, y se recupera en el estadio V.

La cuantificación de la resistencia a la insulina se puede realizar por métodos sensibles como el clamp euglicémico hiperinsulinémico, el modelo mínimo del

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, tabaco, entre otros) un papel fundamental.

metabolismo de la glucosa o la prueba de supresión de la insulina, pero son demasiado complicados para la práctica clínica. Los métodos indirectos, basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa, son los más utilizados. Entre ellos destacamos:

- **Insulina en ayunas y durante la sobrecarga oral de glucosa (SOG):** en la edad pediátrica se considera hiperinsulinemia cuando los niveles de insulina basal son superiores a 10,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ en niños prepúberes y superiores a 15 $\mu\text{U}/\text{ml}$ en niños púberes. Durante la SOG un pico máximo de insulina de más de 150 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y/o un valor mayor de 75 mU/ml a los 120 minutos.
- **Índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of IR):** insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5. Mide la sensibilidad hepática a la insulina y ofrece poca información de la sensibilidad periférica. En población española en niños prepúberes el percentil 95 es 2,4 y en púberes entre 3 y 4^[10,27].
- **Índice QUICKI (quantitative insulin sensitivity index):**
 $1 / \log (\text{insulina basal}) + \log (\text{glucemia basal})$
- **Índice insulínogénico:** Δ insulina 30 minutos / Δ glucemia 30 minutos

Respecto a la prevalencia de insulinoresistencia en niños obesos en nuestro país se observan valores que van del 35% al 45% de los estudiados^[10,11].

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende de la interacción entre la secreción de insulina, la estimulación de la captación de glucosa, y la supresión de la producción hepática de glucosa. La hiperinsulinemia es la anomalía más precoz observada en la diabetes mellitus tipo 2, posteriormente se produce un incremento de la producción hepática de glucosa que conduce a la hiperglucemia^[28].

En niños obesos con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente la existencia de un aumento de la resistencia periférica a la insulina y de hiperinsulinemia posprandial. Recientemente Viner *et al*⁽²³⁾ observan que sólo un 11% de los niños obesos tienen alteraciones de tolerancia a la glucosa y ninguno presentó diabetes tipo 2. En nuestro país, Tapia *et al* observan que el 5,4% presentan intolerancia a la glucosa⁽¹¹⁾ y un 1,1% DM2 en población obesa. López-Capapé *et al* observan un 2,4% con intolerancia a la glucosa y ningún caso DM2 en población obesa⁽¹⁰⁾.

La DM2 considerada hace años casi exclusiva de los adultos, en algunas zonas urbanas de Estados Unidos puede representar entre el 5% y el 45% de los casos nuevos de diabetes en menores de 18 años.

El aumento de la incidencia de DM2 en niños y adolescentes se ha producido de forma paralela al aumento de la frecuencia de obesidad infantil, que puede considerarse el factor de riesgo principal para su desarrollo. En Europa la incidencia es menor, así en un estudio británico la DM2 fue del 0,5% de los casos de diabetes pediátrica⁽²⁹⁾. En nuestro país no disponemos de datos sobre su frecuencia en niños, siendo en población adulta la prevalencia del 6 al 10% de la población general.

La DM2 puede permanecer asintomática durante años, por este motivo la Asociación Americana de Diabetes ha publicado unas recomendaciones para la búsqueda selectiva de DM2 en pacientes pediátricos⁽³⁰⁾. El método de cribado recomendado es la determinación de la glucemia basal, aunque la mayoría de los centros prefieren utilizar la sobrecarga oral de glucosa para aumentar la sensibilidad, especialmente si la glucemia basal es superior a 100 mg/dl.

Una vez diagnosticada, en la mayoría de los casos es fácil determinar el tipo de diabetes que presenta el niño o adolescente. En los últimos años, la prevalencia de sobrepeso ha aumentado en el inicio de la DM tipo 1, y además aproximadamente uno de cada tres pacientes pediátricos con DM2 tiene cetosis en el

momento del diagnóstico, por lo que este dato no es útil en el diagnóstico diferencial. La proporción de adolescentes con DM2 que presentan anticuerpos asociados a DM tipo 1 (GAD65, IA-2, antinsulina) es mayor que en la población adulta. La presencia de anticuerpos en los adolescentes con DM2 se asocia a una evolución más agresiva de la enfermedad y predice la necesidad de añadir insulina al tratamiento más precozmente⁽³¹⁾.

DISLIPEMIA

Se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del C-HDL y aumento del C-LDL. La hipertrigliceridemia es la alteración más precoz en el SM, se debe al aumento de la síntesis hepática de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y a la alteración de su catabolismo por disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa (32). Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos.

TEJIDO ADIPOSO

Un hallazgo reciente relevante ha consistido en demostrar que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica. Actualmente se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis es crucial. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina con la aterotrombosis⁽³³⁾. Así, diferentes estudios poblacionales indican que los marcadores biológicos de la inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución

de los niveles de adiponectina [34]. Además se han descrito alteraciones en los factores de la hemostasia asociadas a la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) la de mayor significación. Es reseñable que la IL-6, el TNF- α , la leptina, la adiponectina, y el PAI-1 se sintetizan en el tejido adiposo, principalmente en el visceral. Los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en pacientes obesos y con DM2, y sus niveles están más estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que con el grado de adiposidad y de tolerancia a la glucosa^[35].

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante un paciente con sospecha de SM nos interesa realizar una historia clínica detallada y conocer los antecedentes personales, tales como: el peso y longitud al nacimiento, tipo de lactancia, edad de introducción de los alimentos sólidos, así como conocer la inactividad física. El estilo de vida sedentario puede valorarse por parámetros como las horas de ver televisión, o jugando con ordenadores, fácilmente registrados con cuestionarios sencillos.

Entre los antecedentes familiares es importante conocer el peso de los padres y hermanos y los hábitos dietéticos de la familia, utilizando principalmente encuestas nutricionales. Se debe valorar la historia familiar de hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad de distribución central.

En el examen físico valoraremos:

- Estudio auxológico: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura abdominal.
- Distribución de la grasa.
- Fenotipo.
- Piel: acantosis nigricans, estrías, xantomas, hirsutismo.

Un hallazgo reciente relevante ha consistido en demostrar que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica.

El estilo de vida sedentario puede valorarse por parámetros como las horas de ver televisión, o jugando con ordenadores, fácilmente registrados con cuestionarios sencillos.

- Desarrollo psicomotor.

Las pruebas complementarias a realizar serán:

- Hemograma.
- Bioquímica completa con transaminasas.
- Lipidograma: colesterol total, triglicéridos, C-HDL y C-LDL.
- Función tiroidea: T4 libre y TSH.
- Glucemia e insulina basal (cálculo de índice de sensibilidad para la insulina: HOMA).
- Sobrecarga oral de glucosa: prueba más sensible para descartar trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Solicitar en situaciones especiales: obesidad moderada-grave, antecedentes familiares de DM2 en 1ª y 2ª grado, etnia, signos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico).

TRATAMIENTO

Dieta y estilo de vida. Tiene como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. En cuanto a la composición de la dieta, se aconseja una dieta equilibrada en la que el porcentaje de calorías aportados por cada uno de los principios inmediatos sea: 50% en forma de hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas. Las proteínas deben ser de alto valor biológico. La grasa aportará ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, y favorecerá la sensación de saciedad. Asimismo, los alimentos con bajo índice glucémico ayudarán a controlar la sensibilidad a la insulina y las alteraciones lipídicas, así como asegurar un aporte extra de fibra que producen mayor sensación de saciedad y que disminuye la ingesta energética⁽³⁶⁾.

Las dietas equilibradas y moderadamente reducidas en calorías (no más del 30%) son útiles en la mayoría de los pacientes y están indicadas siempre que la obesidad sea de grado medio, ello permitirá que los niños se adapten durante más

tiempo. En obesidad moderada será necesario una intervención nutricional con una dieta hipocalórica, calculada en función de la edad cronológica, no del peso. En obesidades graves se utilizará dietas hipocalóricas llegando a restringir hasta un 25-30% de las calorías recomendadas al niño de la misma edad y sexo⁽³⁷⁾. Se distribuirá el total de las calorías en tres comidas principales y dos secundarias (media mañana y merienda).

Incremento de la actividad física. El ejercicio aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la lipogénesis. Es útil para mantener la pérdida de peso y debe ser individualizado. Hay que estimular la realización de paseos diarios en niños que no tengan hábitos deportivos (ir al colegio andando o subir escaleras). Animarlos a que participen en deportes escolares y actividades deportivas durante el fin de semana. Es necesario que el ejercicio sea aceptado y forme parte de la vida diaria. Hay que evitar el sedentarismo, así como el uso de videojuegos y ver televisión demasiadas horas, en las que los niños tienen un consumo energético reducido y además, toman alimentos hipercalóricos.

Soporte psicológico. Los tratamientos cognitivo-conductuales se han desarrollado para modificar los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física. Los contratos conductuales tiene un importante valor terapéutico, y se emplean para comprometer al niño con las prescripciones que se les proporcionan de forma precisa y clara. Es muy importante que la familia reciba información sobre la obesidad, sus complicaciones a largo plazo y, sobre todo, la forma de tratarla.

Tratamiento farmacológico. Trataremos las complicaciones de manera individualizada. Para el tratamiento de la **obesidad grave** disponemos de algunos fármacos, siendo aún su indicación limitada en la adolescencia. El *orlistat* (inhibidor de la lipasa pancreática, Xenical ®): disminuye la absorción de grasa, pero presenta importantes efectos secundarios como flatulencia, diarrea y déficit de vitaminas liposolubles. Es más eficaz cuando se asocia a control dietético y aumento de la actividad física. Su uso está permitido por la FDA a partir de los 12 años⁽³⁸⁾. La *sibutramina* (Reductil ®) es un inhibidor de la recaptación de seroto-

nina y noradrenalina que produce disminución del apetito y aparición precoz de sensación de saciedad. Como efectos secundarios, produce: sequedad de boca, insomnio, palpitaciones, aumento de tensión arterial, incremento de frecuencia cardíaca y ansiedad^[39]. Se observa una pérdida de peso de alrededor de un 15%, en el contexto de dieta estricta y actividad física. Aprobado por la FDA a partir de los 16 años.

En las **alteraciones de la tolerancia a la glucemia** la modificación de los estilos de vida: dieta, ejercicio físico regular, control del peso, mejoran tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular (HTA y dislipemia). A menudo hay que recurrir al tratamiento farmacológico ya que los cambios en el estilo de vida son, a veces, complicados en los adolescentes. Los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico, especialmente si tienen cetosis, deben recibir tratamiento con insulina. Una vez controlada la hiperglucemia puede sustituirse progresivamente por metformina (antidiabético oral, Dianben®) que es una biguanida cuya acción consiste en la disminución hepática de glucosa, incremento de la sensibilidad a la insulina y mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina [40,41]. Así mismo, la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad presenta buena respuesta a metformina, al igual que niñas y adolescentes con hirsutismo, obesidad e hiperandrogenismo. Como principal efecto secundario está descrita la diarrea (30%) que es dosis dependiente, pero el efecto más grave es la acidosis láctica, así que en situaciones que predispongan a hipoxia celular deberá ser interrumpido (infecciones, cirugía, insuficiencia respiratoria). Aprobado a partir de los 10 años por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento. En los pacientes asintomáticos, cuando no son suficientes las recomendaciones del cambio en los estilos de vida para conseguir los objetivos glucémicos, debe iniciarse tratamiento con Metformina. Su efecto a largo plazo sobre la HbA1C o el peso corporal es escaso en adolescentes con DM2 asintomática. La causa podría estar en el mal cumplimiento terapéutico debido a las molestias gastrointestinales que provoca. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente según tolerancia. En los casos que la metformina no consiga un control metabólico adecuado, debe iniciarse tratamiento con insulina glargina, administrada en una

única dosis nocturna de 0,3-0,4 UI/kg. Si persiste el mal control metabólico, se recomienda intensificar el tratamiento administrando análogos de acción rápida con las principales comidas. Respecto al uso de las sulfonilureas y tiazolidinedionas en adolescentes con DM2 hay varios ensayos clínicos para conocer su eficacia y seguridad, pero por el momento el uso de estos fármacos en menores de 18 años no está autorizado.

PREVENCIÓN

Las estrategias para la prevención de la obesidad y SM deben iniciarse en Atención Primaria, con programas dirigidos al ambiente familiar del niño con riesgo de obesidad y con programas desarrollados en el medio escolar. Se deben recomendar prácticas alimentarias saludables, entre las que destacan: crear costumbres culinarias sanas en el hogar (alimentos bajos en grasa y raciones de tamaño pequeño), evitando la ingesta de bebidas azucaradas (refrescos), reducir el número de comidas fuera del hogar (hipercalóricas y ricas en grasa) hasta un máximo de una vez a la semana, acostumbrar a los niños a que coman en lugares y horarios asignados para ello y esforzarse en ofrecer los alimentos recomendables de la forma más apetecible para cada niño en concreto.

Hay que evitar que una dieta restrictiva pueda dar paso a un trastorno del comportamiento alimentario, sobre todo en los adolescentes. Es conveniente sensibilizar a la opinión pública y al personal sanitario de que la obesidad puede llegar a ser imposible de curar, y que la identificación precoz de los niños obesos y su correcto tratamiento puede, al menos, reducir la intensidad de este trastorno, y prevenir las complicaciones a largo plazo.

Concluyendo, debe realizarse la detección precoz de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en niños obesos, y asimismo los tratamientos farmacológicos disponibles deben restringirse para escasos pacientes con unas características clínicas muy precisas

Hay que evitar que una dieta restrictiva pueda dar paso a un trastorno del comportamiento alimentario, sobre todo en los adolescentes.

Bibliografía

1. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):853-60.
2. Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2516-7.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
4. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
5. Ford E. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173:309-14.
6. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
7. ATP III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
8. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents: Findings from the Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
9. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Ped Diabetes* 2007; 8: 299-306.
10. López-Capapé M, Alonso, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 313-319.
11. Tapia L, López-Siguero JP, Jurado A. Prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:352-361.
12. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-14.
13. Atabek M, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diab Res Clin Pract* 2006; 72: 315-321.
14. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(8):891-8.
15. Dietz WH, Robinsan TN. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352: 2100-2109.
16. Hernández M, Castellet J, Navaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Fundación F. Orbegozo. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Ed Garsi. Madrid. 1988
17. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
18. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Eds: Serra L, Aranceta J. Ed Masson. Barcelona 2001, pags: 55-62.
19. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Cross M, Sarria A et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.
20. López-Siguero JP, Fernández García JM, Luna del Castillo JD, Moreno Molina JA. Peso e índice de masa corporal en la población andaluza. Estudio de Crecimiento Andaluz 2005. *An Pediatr* 2006; 64 supl 2: 121.
21. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on puberty insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-2450.

22. Arslanian S, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism: potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 1995; 43: 908-914.
23. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2004; 27: 314-319.
24. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, Jensen JE, Storgaard H, Poulsen P et al. Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. *Diabetes Care* 2005; 28: 151-153.
25. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1401-1406.
26. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Feb;72(2):277-82.
27. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, Díaz Martínez. El Índice HOMA y GLUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5):481-90.
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.
29. Sinha R, Fisco G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.
30. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003; 26: 2999-3005.
31. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R; DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473-31
32. Kelishadi R, Ardalan G, Adeli K, Motaghian M, Majdzadeh R, Mahmood-Arabi MS, Delavari A, Riazzi MM, Namazi R, Ramezani MA; CASPIAN Study Group. Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(3):208-15.
33. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2362-2374.
34. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino F. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
35. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlaeger M et al. Adiponectin in childhood and adolescents obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415-4423.
36. Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; 55: 871-878.
37. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006 Jun, 117 (6): e1111-8. Epub 2006.
38. Dunican KC, Desilets AR, Montalbano JK. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. *Ann Pharmacother.* 2007 Sep;41(9):1445-55.
39. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ;92(4):1409-14.
40. The TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F, Tamborlane W, Wilfley D. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(2):74-87
41. Miller JL, Silverstein JH. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth : which therapies? *Treat Endocrinol.* 2006;5(4):201-10.

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA



Entidades patrocinadoras:



sanofi aventis

La Salud es lo esencial

Evento cubierto por:

