



CAPÍTULO

22

DIABETES MELLITUS TIPO 1. PREDICCIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Ana Lucia Gómez Gila
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil Virgen del Rocío.
Sevilla

Cristina Luzuriaga Tomás
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Marqués de Valdecilla.
Santander

Mercedes Rodríguez Rigual
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Miguel Servet.
Zaragoza

Coordinador del capítulo: María Florinda Hermoso López
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico. Valladolid



INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) representa el 95% de todos los casos de Diabetes en población pediátrica y el 5-10% (1) de las diabetes mellitus en población adulta.

Esta alteración tiene un fuerte componente genético hereditario, principalmente del haplotipo HLA y un factor precipitante medioambiental desconocido desencadena el proceso de destrucción autoinmune.

La incidencia de diabetes mellitus se incrementa a través del mundo, existiendo amplias variaciones geográficas: la más alta corresponde a Finlandia y Cerdeña (48-49 casos al año por cada 100.000 habitantes menores de 14 años) y las incidencias más bajas (menos de 1 caso) se dan en China. La incidencia en España oscila entre 15-22 casos por cada 100.000 habitantes menores de 14 años.

La población emigrante se adapta a la incidencia media del país de acogida en un corto espacio de tiempo. Esta convergencia de incidencias para la población emigrante permite mantener que existe una fuerte contribución medio-ambiental al factor desencadenante, reduciendo la contribución del alto riesgo del haplotipo HLA (2).

El diagnóstico puede acontecer a cualquier edad desde los primeros meses de vida hasta la octava y novena década. Existe un pico de incidencia en la pubertad y adolescencia que supone el 50-60% de los casos (3, 4).

En la última década se ha observado un aumento de nuevos casos de DM1 en niños menores de 5 años. Esta tendencia ha sido explicada por un factor ambiental, "hipótesis de la higiene" según la cual la ausencia de exposición a patógenos en el niño favorece el desencadenamiento de la autoinmunidad.

La epidemia de obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están unidas, pero se desconoce como se relaciona con la DM1. Esta relación se intenta explicar con la "hipótesis del acelerador" postulada por Wilkin (5) que unifica la DM 1 y 2 en una sola enfermedad y solo se diferencian por la velocidad en la apoptosis de la célula beta.

PATOGÉNESIS

La DM1 se produce tras la destrucción de la célula β , habitualmente con una absoluta deficiencia de insulina.

Se identifican dos formas: DM1A producida por el ataque de las células autoinmunes a la célula β y la DM1B, sin causa conocida, teniendo especial predilección por raza asiática y descendientes de africanos que presentan diversos grados de déficit de insulina entre los episodios esporádicos de cetoacidosis (6).

En el desarrollo de la DM1 propuesto en 1980 por Eisenbarth (7), se valora la susceptibilidad individual para desarrollar DM1 en alta o baja. Esta susceptibilidad es heredada por el HLA DR y DQ que suponen un 50% y otro 15% para otros genes: insulina VNTR (*variable number of tandem repeats*, DMID2) y CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*, DMID12) y otros con menor repercusión (2, 8, 9).

Genética con riesgo alto: DR3/4, DQA1 *0301- DQB1*0302 y DQA1 *0501- DQB1 *0201, se encuentra en más de un 30% de la población diabética y en el 50% de los niños diagnosticados en edades tempranas. El riesgo de desarrollar diabetes con este genotipo está en un 4%, es decir 10 veces superior al riesgo con otro genotipo. Por otra parte, también han sido descritos *Genes protectores*: DQA1 *0102- DQB1 *0602.

Se ha sugerido la realización de algoritmos con los distintos genotipos para seleccionar neonatos que tienen un alto riesgo. Con un riesgo del 5% se considera bajo para realizar ensayos de intervención.

El riesgo de desarrollar DM1 con HLADR3/4 es elevado. Si se acompaña de familiares de 1º grado afectados de DM1, incrementa el riesgo. La presencia de genotipo de alto riesgo con familiares de primer grado afectados de DM1 lo eleva a 1000 (50% de los niños tienen anticuerpos antes de los 5 años) y depende que pariente esté afecto y número de los mismos, siendo más frecuente cuando ambos padres son diabéticos, que cuando es solo un progenitor. Este elevado riesgo se anularía con la presencia de HLA protectores (10). Por otra parte la concordancia de DM1 para gemelos monocigotos tras el diagnóstico de uno de ellos es solamente de un 50%.

Estos genes pueden interactuar con otros y/ o con factores ambientales. Es decir, una segunda susceptibilidad vendría acompañada por el locus del gen de la insulina (*variable number of tandem repeats*, VNTR) que aumentaría el riesgo con la introducción temprana de cereales (11,12).

La interrelación de factores genéticos y ambientales desencadena el proceso inmunitario, iniciando la destrucción de la célula β . La acción de desencadenar autoinmunidad se le atribuye fundamentalmente a ciertos virus (enterovirus,

coxsackie, rubéola congénita) o alimentos (temprana exposición a las proteínas de la leche de vaca, cereales, gluten) o toxinas (nitrosaminas). Los resultados obtenidos en el estudio del año 2004 (13, 14, 15, 16) no han podido relacionar la aparición de DM1 entre los niños vacunados.

Predicción de desarrollo de DM1 en base a la alteración inmunitaria: la activación anormal de las células T del sistema inmune en sujetos susceptibles, responde con la inflamación de los islotes (insulitis) y la respuesta humoral (célula β) con la producción de anticuerpos contra los antígenos de la célula β . La presencia de uno o más anticuerpos circulantes puede predecir el desarrollo de DM1 varios años o décadas previas (14).

Los anticuerpos implicados son: anticuerpos antiislote (I.C.A) antiinsulina (I.A.A.), anti decarboxilasa del ácido glutámico (G.A.D.) y anti proteína tirosina fosfatasa I.A.2 (I.A.-2AA) y probablemente otros, todavía no determinados. Dichos anticuerpos se determinan para identificar individuos con alto riesgo para desarrollar DM1. En el estudio norteamericano para prediabetes, se encontró que en un 8.2% de los parientes de primer grado de diabéticos existía un anticuerpo y más de uno en el 2.3%. Existe una jerarquía en cuanto al número y medida de los anticuerpos que estratifica el riesgo en < 10% al 90% en un plazo de 5 años. Anticuerpos IA2 con G.A.D. ó I.A.A. positivos, tiene un riesgo elevado. Con I.A-2A junto a I.A-2B positivos tiene más riesgo que si este último es negativo (14).

Función B pancreática: la continua destrucción de la célula β , conduce a una pérdida progresiva de la reserva secretora de insulina, con pérdida de la primera fase de secreción de la misma (F.P.I.R.) en la sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG). Para finalizar casi con una absoluta deficiencia de la misma. La combinación de anticuerpos y SIVG alterada en la 1ª fase (F.P.I.R. <1º percentil), supone que en menos de 5 años el 60% de este grupo será diabético, presentando una rápida progresión a la sintomatología clínica (17). La destrucción de la célula β es más rápida en niños de menor edad (Tabla 1).

La patogénesis autoinmune de la DM1 está avalada no solo por la presencia de anticuerpos específicos contra el páncreas, sino también por la susceptibilidad de esta población para presentar otras enfermedades autoinmunes (E. de Hashimoto, Graves, Adisson, Celiaca, Miastenia Gravis, Vitíligo).

Existen en el momento actual nuevas teorías que tratan de explicar la patogénesis de la DM1, como la hipótesis “*higiénica y la del acelerador*” (5, 18).

La hipótesis “*higiénica*” se basa en la observación de la presencia de enfermedad atópica y asma con mayor frecuencia en niños con niveles sociales altos, que en sociedades tradicionales. Su prevalencia se incrementa con la modernización y es menos frecuente en niños con familias grandes o pequeñas que no reciben cuidados a diario, que en familias pequeñas que si lo reciben.

Estos hallazgos sugieren que los niños que están expuestos a más infecciones y cambios inmunes mediados por la regulación de linfocito T en edades tempranas, Tendrían una protección medio-ambiental. Se precisan más estudios científicos que corroboren la misma.

La hipótesis del “*acelerador*” postulada por Wilkin; ha argumentado que la Diabetes Mellitus es una sola enfermedad, más que dos enfermedades distintas (DM1, DM2). Los dos tipos de diabetes solo se diferencian por la velocidad en la pérdida de la célula β , siendo el acelerador específico el responsable.

Implicando a tres aceleradores: El *primer acelerador* es el potencial intrínseco que condiciona una alta tasa de apoptosis de la célula β . El *segundo acelerador* es la resistencia a la insulina, favorecido por la ganancia de peso e inactividad física. La insulino-resistencia estimula la célula β , sometiéndola a riesgo acelerador de apoptosis. El *tercer acelerador* está presente solo en la población con genética predispuesta a la alteración autoinmune.

El incremento del metabolismo de la célula β en individuos insulino-resistentes que están predispuestos genéticamente a una alta tasa de apoptosis, conduce a un riesgo de rápido deterioro funcional y de DM1. En ausencia de este inmuno-acelerador la apoptosis es lenta y progresiva a la DM2. La hipótesis del acelerador se apoya en el incremento paralelo de obesidad infantil y DM en el niño, junto a la disminución de la edad de inicio de la DM1 en los niños obesos (19).

Tabla 1: Estratificación de riesgos para desarrollar DM1

DM1 RIESGOS	MARCADORES 1°	OTROS MARCADORES DE RIESGO
Antes de aparecer antic. Antiislote	* HLA alelos Clase II * Historia familiar	Susceptibilidad genes medioambientales a DM1 Afinidad y reactividad a I.A.A.
Aparición de antic en niños	* I.A.A.	Persistencia de antic antiislote
Antic. Antiislote positivos	* Múltiples antic antiislote	Edad de aparición de múltiples anticuerpos antiislote Presencia de IA-2A Anutoanticuerpos a IA-2B Bajo Percentil FPIR Niveles de Proteína C. Reactiva Insulinorresistencia HLA
F.P. I.R. Primera fase de respuesta a S.I.V.G.		IAA antic anti insulina
Adaptada de Predicting type 1 Diabetes . Achenbach P., Bonifacio E and cols <i>Current Diabetes Reports 2005; 5: 98-103</i>		

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

El diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 en el niño y adolescente es relativamente fácil en su fase clínica florida.

La presentación clínica clásica se caracteriza, por la aparición de *poliuria, polidipsia, pérdida de peso y astenia*. Dichas manifestaciones clínicas acontecen en el 90% de los casos al menos en los 15-20 días previos. La nicturia es así mismo frecuente y un dato orientativo es la aparición de enuresis secundaria. La polifagia no es constante en edad pediátrica, pues con frecuencia refieren anorexia. Un elevado número de niños presenta manifestaciones clínicas concomitantes con un proceso infeccioso. Entre los síntomas habituales se describe un cambio de carácter, irritabilidad y labilidad emocional.

Aproximadamente todavía en un 25% de los casos se diagnostica en cetoacidosis y en series menores de 5 años, se incrementa este porcentaje. Las características clínicas serán muy indicativas: aliento cetósico, respiración acidótica, obnubilación progresiva, etc. y el laboratorio nos proporcionará una intensa hiperglucemia, acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7.3$ y/o bicarbonato actual ≤ 15), cetonemia/cetonuria y glucosuria.

Las manifestaciones clínicas de sospecha, se confirman con la determinación de la glucosa plasmática es superior a 200 mg/dl o en condiciones basales, después de 8 horas de ayuno, superior a 126 mg/dl. Se planteará con los síntomas clínicos la necesidad de repetir nuevas glucemias de confirmación o realizar una SOG si no tenemos las cifras de glucemia precisadas (3, 20, 21, 22).

En casos de comienzo asintomático en que se descubre una glucemia o una glucosuria moderadamente elevada, se realizará un estudio de la funcionalidad pancreática para su confirmación (Tabla 2).

Situaciones de hiperglucemia basal moderada entre 110-125 mg/dl, está indicado hacer una SOG y si la glucemia a las 2 horas es de 200 mg/dl se realiza el diagnóstico de diabetes mellitus y si se encuentra entre 140-200 mg/dl de alteración de la tolerancia a la glucosa (1,2, 3) (Tabla 2).

Según el Comité de Expertos en Diabetes (Asociación Americana de Diabetes), la glucemia normal en ayunas es 100 mg/dl y entre 100-125 mg/dl debemos considerar una alteración de la misma (2, 3).

El péptido C se segrega junto a la molécula de insulina, por lo que se le considera un marcador de secreción endógena de insulina. La concentración plasmática de Péptido C está incrementada en la DM2, caracterizada por resistencia a la insulina, mientras que en la DM1 con un déficit de insulina su valor está disminuido. El péptido C nos ayuda al diagnóstico diferencial entre ambas entidades y también nos será útil para medir la reserva pancreática en "Prediabetes" ya sea basal o estimulado con glucagón.

La prueba de sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG) está indicada en fases muy precoces de alteración pancreática (generalmente se utiliza para estudios clínicos de Prediabetes). Se puede valorar su respuesta con dos parámetros: la secreción de insulina en la fase precoz (suma de los valores de insulina en los minutos 1 y 3 después de administrar la glucosa) y el índice Kg que mide el ritmo de disminución de la glucemia. Un bajo Percentil de FPIR y un índice Kg disminuido (lenta desaparición de la glucosa) nos indicarían un déficit de insulina en una prediabetes tipo 1. Si solamente muestra disminuido el índice Kg podría corresponder a una prediabetes tipo 2.

Algunos investigadores han defendido la HbA1c como procedimiento diagnóstico de DM (6, 7). A pesar de existir una estrecha relación entre las elevaciones de glucosa plasmática y la HbA1c, la relación entre HbA1c e intolerancia leve a la glucosa es menos evidente y la prueba no está normalizada ni disponible de forma universal. La HbA1c se utiliza habitualmente para valorar el grado de control metabólico logrado en los 2 a 3 meses previos a su determinación, en pacientes diabéticos ya diagnosticados y en tratamiento, pues sus valores se correlacionan de forma significativa con la aparición de complicaciones.

Es necesario el estudio de la autoinmunidad pancreática (IAA, GAD, IA2), para poder confirmar el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 1A con los restantes síndromes diabéticos.

El tema de máximo interés en el momento actual, es el diagnóstico de la enfermedad en el periodo preclínico (prediabetes). En esta época aun existe una masa de células β suficiente para cubrir las necesidades metabólicas. El objetivo de las investigaciones sería que una intervención terapéutica pudiera frenar la progresiva destrucción de estas células y evitar la evolución de la enfermedad.

Los sujetos a investigar, siempre en el marco de proyectos de investigación reconocidos, son los parientes de 1º grado de pacientes diabéticos afectados de DM1. El diagnóstico se basa fundamentalmente en estudios genéticos, pero sobretudo, inmunológicos y metabólicos. También se realizan estudios genéticos de HLA en sangre de cordón, tengan o no familia diabética.

Los estudios inmunológicos en los que se valora, la positividad de ICA, IAA, GAD o IA2. El incremento progresivo de la tasa y del número de los marcadores inmunológicos hace posible programar el riesgo de padecer diabetes a corto, medio plazo (4,14).

Los estudios metabólicos en la prediabetes se realizan para valorar el daño en la función de la célula β , se realizan mediante el Test de la tolerancia intravenosa a la glucosa (SIVG): la reducción de secreción de insulina en la primera fase del test (Percentil inferior a 1 de una población control) indican daño celular (4). Si esta alteración persiste en un estudio diferido en 6 meses, la diabetes se

manifiesta en los 2-3 años próximos. El estudio de la función de la célula beta es altamente predictivo.

Las anomalías de la tolerancia oral a la glucosa (SOG) aparecen en los últimos estadios de la prediabetes.

El modelo mixto en el que podemos encontrarnos títulos elevados de AAI e ICA y disminución del pico de insulina-secreción precoz en la SIVG en sujetos con ICA, es altamente predictivo de progresión rápida a la enfermedad (5).

El diagnóstico de diabetes mellitus tiene profundas implicaciones para el niño y su familia. Por ello el pediatra debe estar seguro del estricto cumplimiento de estos criterios antes de atribuir el diagnóstico a un niño. Las alteraciones en las pruebas de detección sistemática de diabetes se deben repetir antes de realizar el diagnóstico, salvo cuando existan alteraciones metabólicas agudas o una elevación notable de la glucosa plasmática (tabla 2).

TABLA 2

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DIABETES MELLITUS American Diabetes Association 1997 (1,2)
* Síntomas de Diabetes Mellitus (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, glucosuria, cetonuria)
* Glucemia al azar ≥ a 200 mgrs/dl
* Glucemia en ayunas (no ingesta calórica en al menos 8 horas) ≥ 126 mgrs/dl
* En la SOG (glucemia tras la ingesta oral de 1.75 gr/kg peso de glucosa, máximo 75 gr), glucemia a las 2 horas ≥ 200 mgrs/dl

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ALTERACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA American Diabetes Association 1997 y Expert Comité (21, 22, 23)		
	Ayunas	2h. después de S.O.G.
Normalidad	< 100 mgrs/dl	< 140 mgrs/dl
Intolerancia	100 - 125 mgrs/dl	140- 199 mgrs/dl
Diabetes	≥ 126 mgrs/dl	≥ 200 mgrs

BIBLIOGRAFÍA:

1. Denis Daneman. Type 1 diabetes. The Lancet. Vol 367. March 11. 2006
2. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contributions of high-risk HLA haplotypes. Lancet 2004; 364:1699-700.
3. Devendra D, Liu E, Eisenbach GS. Type 1 diabetes. Recent developments, BMJ 2004; 328:750-54.
4. Barker JM, Barriga KJ, Yu L. Et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes autoimmunity study in the young (DAISY) S. Clin. Endocrinol Metab 2004; 89: 3896-902.
5. Wilkin TS, The accelerator hypothesis; weight gain as the missing link between type 1 and type II diabetes. Diabetologia 201; 44:914-22
6. Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K, Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. Diabetes Metb Res Rev 2002; 18: 357-66.
7. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes Mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986; 314: 1360-68.
8. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1 A diabetes. Recent Prg horm Res 2001:56: 69-89
9. Lambert AP, Gillespie KM, Thonson G et al: Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population based study in the United Kingdom: J. Clin Endocrinol Metb. 2004 ; 89:4037-43
10. Bonifacio E, Hummel M, Walter M: IDDM1 and multiple family history of type 1, diabetes combines to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004, 27:2695-2700.
11. Ziegler AG, Schmidt S, Huber D, et al: Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated auto antibodies. JAMA 2003, 290:1721-1728.
12. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003, 290:1713-1720.
13. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes N Engl J Med 2004;350:1398-1404
14. Achenbach P, Bonifacio F, Anette G, Ziegler: Predicting Type 1 diabetes. Current Diabetes Reports 2005; 5:98-103.
15. Levitsky LL. Childhood immunizations and chronic illness. N. Engl J Med 2004; 350:1380-82.
16. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes; new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001.358:221-229.
17. Diabetes prevention trial. Type 1 Diabetes Study group: Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N. Engl J Med 2002; 346: 1685-91.
18. Gale EAM, A missing link in the hygiene hypothesis. Diabetologia 2002; 45:588-94.
19. Betts PR, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin TS. Increasing body weight paediatrics the earlier onset of insulin dependent diabetes in childhood. Testing the Accelerator hypothesis (2) Diabet Med 2005 22:144-151.

20. World Health Organization. Department of Non-communicable disease surveillance: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization 1999.
21. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26: 3160-67, 2003
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 29, Supp 1, January 2006.