



CAPÍTULO 25

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OTROS TIPOS DE DIABETES MELLITUS-

DM2. Diabetes MODY. Síndromes de insulino-resistencia.
Síndrome de Wolfram. Diabetes mitocondrial.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es un patología emergente en la infancia. Hasta hace poco la mayoría de niños con diabetes presentaban diabetes tipo 1, pero recientemente se detecta un significativo aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 en la infancia y sobre todo en la adolescencia. Para responder a esta problemática la ADA y la AAP han desarrollado un consenso de actuación(1).

La clasificación de la diabetes basada en criterios etiológicos (**Tabla 1**) y los criterios diagnósticos (**Tabla 2**) propuestos por el Comité de Expertos de la American Diabetes Association (ADA) son válidos para los niños(2).

Tabla 1.- Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I.- Diabetes mellitus tipo 1

II.- Diabetes mellitus tipo 2

III.- Otros tipos específicos

- a) Defectos genéticos de la función de la célula β
 - 1. MODY1 (cromosoma 20, HNF-4 α)
 - 2. MODY2 (cromosoma 7, glucokinasa)
 - 3. MODY3 (cromosoma 12, HNF-1 α)
 - 4. MODY4 (IPF-1)
 - 5. DNA mitocondrial
 - b) Defectos genéticos de la acción de la insulina
 - 1. Resistencia a insulina tipo A
 - 2. Diabetes lipoatrófica
 - c) Enfermedades del páncreas exocrino
 - d) Endocrinopatías
-

(modificado de: American Diabetes Association (ADA)(2))

En ausencia de hiperglicemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse mediante repetición en diferentes días. El TTOG no se recomienda para el uso clínico rutinario. El TTOG se realiza mediante la ingesta de una sobrecarga de glucosa que contenga el equivalente de 1,75 gr/kg del peso ideal del paciente hasta un máximo de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.

La diabetes mellitus tipo 2 es el resultado de la combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina, excesiva producción hepática de glucosa e incapacidad del páncreas de mantener una secreción de insulina compensatoria adecuada.

La prevalencia de la diabetes tipo 2 en la infancia oscila entre el 4,1/1000 adolescentes EEUU de 12-19 años y el 50,9/1000 indios pima de 15-19 años. Entre el 8% y el 45% de los nuevos pacientes de diabetes en la infancia y adolescencia diagnosticados en EEUU son de tipo 2. La prevalencia está aumentando en EEUU, y su incidencia se ha doblado en Japón

en las dos últimas décadas. Esta tendencia coincide con el aumento de la obesidad y de la inactividad física detectada en las últimas décadas (1, 3, 4).

La edad media de diagnóstico de la diabetes es entre los 12 y los 16 años, y este pico de incidencia se corresponde con la etapa puberal. Se detecta una mayor incidencia en niñas y habitualmente se asocia a obesidad y a historia familiar de diabetes tipo 2.

Tabla 2.- Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (ADA)(2)

1.- Síntomas de diabetes acompañados de concentración plasmática de glucosa 200 mg/dl., en cualquier momento sin tener en cuenta la última comida. Los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada.

○

2.- Concentración plasmática de glucosa en ayunas 126 mg/dl. Ayunas se define por la ausencia de ingesta de al menos 8 horas.

○

3.- Glucemia plasmática 200 mg/dl durante el test de tolerancia oral a glucosa (TTOG).

Fisiopatología.-

La diabetes tipo 2 es una compleja alteración metabólica con etiología heterogénea en la que se incluyen factores de riesgo social, de comportamiento y ambientales que influyen en la susceptibilidad genética. Se detecta un fuerte componente hereditario probablemente multigénico. La alteración inicial parece ser consecuencia del aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina con posterior fallo en la secreción pancreática de insulina; se detecta inicialmente una tolerancia a la glucosa alterada con posterior desarrollo de diabetes clínica. La resistencia a la acción de la insulina presente en la pubertad, probablemente relacionada con hormona de crecimiento y esteroides sexuales, supone un hecho adicional en el desarrollo de la enfermedad.

Clínica.-

La diabetes tipo 2 a menudo tiene un comienzo insidioso. Los niños con diabetes tipo 2 suelen ser obesos y se presentan con glucosuria sin cetonuria, poliuria leve o ausente, y pérdida de peso discreta o inexistente. Hasta una tercera parte pueden presentar cetonuria al diagnóstico, y entre el 5-25% de pacientes posteriormente clasificados como diabetes tipo 2 debutan con cetoacidosis.

Aunque se observa una cierta heterogeneidad en la presentación clínica de diabetes tipo 1 y 2, hay algunos datos clínicos que inicialmente sugieren el diagnóstico de diabetes tipo 2. El 85% de los afectados presentan sobrepeso / obesidad al diagnóstico, aunque este dato puede quedar enmascarado por pérdida de peso significativa en los meses previos. Entre el 70%-100% presentan antecedente de historia familiar de diabetes, pero este hecho

puede haber pasado desapercibido hasta que el niño es diagnosticado(5).

Es frecuente la presencia de acantosis nigricans y ovario poliquístico, alteraciones asociadas a resistencia a insulina, en los jóvenes con diabetes tipo 2. La acantosis está presente en el 90% de los pacientes, y es más frecuente en los pacientes de piel oscura. También pueden presentar hipertensión y alteraciones de los lípidos.

La mayoría de los pacientes pueden clasificarse en base a la presentación clínica, pero en algunos casos se requieren pruebas adicionales(1, 4, 5).

Fig 1: Algoritmo para la clasificación de la diabetes en la infancia

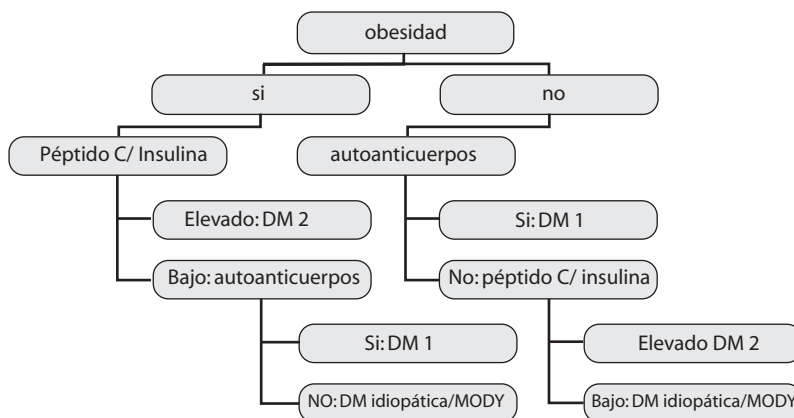


Tabla 3: Recomendaciones para el estudio de diabetes tipo 2 en niños(1)

1.- criterios:

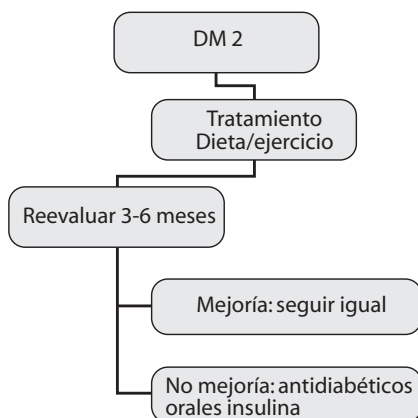
- sobrepeso (IMC>P85 para edad y sexo, peso/talla >P85, o peso > 120% de peso ideal para talla)
- dos de los siguientes factores de riesgo:
 - historia familiar de diabetes tipo 2
 - grupo étnico de riesgo: afro-americano, indio americano, hispano,isleño asiático
 - acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia, ovario poliquístico

2.- edad de inicio: 10 años o al comienzo de la pubertad si es previo

3.- frecuencia: cada 2 años

4.- test: glucosa plasmática en ayunas (preferible), sobrecarga oral de glucosa

Fig 2: Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2 en la infancia



Tratamiento.

Las opciones terapéuticas para estos pacientes se pueden agrupar en tres categorías: 1.- control de peso mediante dieta y ejercicio, 2.- hipoglicemiantes orales, 3.- insulina. A menudo la dieta y el ejercicio constituyen la primera recomendación, seguida de hipoglicemiantes orales y finalmente de insulina si la hiperglicemia permanece mal controlada. La intervención dietética debe perseguir un control metabólico óptimo de la glucemia, y la pérdida gradual y sostenida de peso; los objetivos deben ser realistas. Es importante que los pacientes sean conscientes de que incluso pérdidas modestas de peso pueden redundar en marcada mejoría de los parámetros metabólicos.

Tipos de antidiabéticos orales:

- 1.- biguanidas: disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad a insulina; ej: metformina
- 2.-sulfonilureas: aumenta la secreción de insulina; ej: gliclazida, tolbutamida,..
- 3.- meglitinida
- 4.-inhibidores de glucosidasa
- 5.- tiazolidendionas

Se recomienda inicialmente el uso de metformina, la cual provoca menos hipoglucemias a igual reducción de HbA1c en relación a las sulfonilureas.

El objetivo del tratamiento es la normalización de la glucosa y de la HbA1c, y con ello disminuir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas. Una buena educación diabetológica, auto-monitorización y auto-control son esenciales para el buen control de la enfermedad. El seguimiento incluye reevaluación periódica con refuerzo de las modalidades terapéuticas, además de los consiguientes controles oftalmológico, microalbuminuria, tensión arterial y dislipemias(1).

DIABETES TIPO MOD

En los últimos años los avances en el campo de la genética molecular han permitido identificar algunas formas de diabetes de difícil clasificación previamente como es el caso de la diabetes tipo MODY.

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) es un defecto monogénico de herencia autosómica dominante, debido fundamentalmente a alteración en los mecanismos de secreción de la insulina en la célula beta pancreática, con o sin mínima alteración en la acción de la misma. Esta forma de diabetes con fuerte carga familiar fue inicialmente descrita por Cammidge, siendo Fajans posteriormente, el que utilizó el término MODY para referirse a esta patología. Hasta el momento actual se han descrito 6 defectos genéticos diferentes que corresponden a diferentes mutaciones y con distintas características clínicas (6).

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de hiperglucemia moderada antes de los 25 años de edad sin tendencia a la cetosis, con escasa o nula sintomatología y con tendencia a la aparición de complicaciones microvasculares en algunas formas.

Los estudios moleculares demuestran distintas mutaciones en diferentes factores de transcripción que regulan la expresión del gen de la insulina o mutaciones en la enzima glucoquinasa. Los factores de transcripción son proteínas intracelulares que regulan la transcripción del gen a ARN m. Alteraciones en estos factores alteran la función de la célula beta disminuyendo la producción de insulina y provocando insulinopenia (7).

Hasta ahora se han descrito 4 mutaciones en los factores de transcripción como causa de diabetes tipo MODY dando lugar al MODY 1, 3, 4, 5. Además se han descrito mutaciones en el gen de la glucoquinasa (GCK) dando lugar al tipo MODY 2, como queda reflejado en la Tabla 1.

Existe algunos pacientes en los que el defecto genético aún no ha sido aún establecido (45%). Hasta ahora ninguna de las mutaciones que definen los pacientes con MODY son comunes con la diabetes mellitus tipo 2.

En algunos estudios se ha objetivado que un porcentaje de sujetos diagnosticados de DM tipo 1 que no poseían los haplotipos HLA característicos de esta diabetes presentaban la mutación en el factor de transcripción HNF-1a (MODY 3).

Prevalencia

La prevalencia en el momento actual de esta forma de diabetes tipo 2 ha aumentado en los últimos años debido a la pericia del clínico y a los avances moleculares, siendo en el momento actual entre 2-5 % de los pacientes con diabetes tipo 2. Además se estima que un 10% de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 son realmente diabetes tipo MODY (8).

Criterios Diagnostico

La características que definen a este tipo de diabetes son:

1. Comienzo precoz habitualmente antes de los 25 años
2. Transmisión vertical, afectos al menos 3 miembros de la familia en 3 generaciones

con transmisión autosómica dominante y con alta penetrancia y diagnóstico antes de los 25 años en algunos de los sujetos afectados.

3. No obesos
4. No dependiente de insulina
5. No cetósica
6. Evolución progresiva lenta, leve o asintomática.
7. Defecto primario en la secreción de insulina con secreción inadecuada para los valores de glucemia sin o con mínimas alteraciones de la acción de la insulina

Formas Clínicas

MODY 1

Esta forma clínica se debe a mutaciones en el factor de transcripción HNF-4a, localizado en el cromosoma 20. Es una forma muy poco frecuente, habiéndose descrito 2 mutaciones hasta el momento actual. Estos sujetos a diferencia del MODY 2 y 3 son incapaces de incrementar la secreción de insulina en presencia de niveles elevados de glucemia. Clínicamente se manifiesta entre los 9-25 años de edad, con hiperglucemia crónica por encima de 140 mg/dl. Se trata de una forma severa de diabetes que requiere insulina en el 30% de los casos y se asocia a complicaciones microvasculares.

MODY 2

Se produce por mutaciones en el gen de la GCK localizado en el brazo corto del cromosoma 7. La glucocinasa es la enzima que fosforila la glucosa a glucosa 6-fosfato dentro de la célula beta pancreática y también en el hepatocito, paso previo a la glicólisis. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en los exones 5, 6, 7, y 8. Se han descrito hasta el momento actual más de 80 mutaciones. Estas mutaciones alteran el mecanismo sensor de la glucosa para la secreción de la insulina, incrementando el umbral de glucosa para estimular esta. Además, se conoce que tras la ingesta la mayoría de la glucosa es captada por el hígado transformándose en glucógeno hepático, este mecanismo está alterado en estos pacientes y ello junto con un aumento de la gluconeogénesis contribuye también a las alteraciones metabólicas en esta forma de diabetes. Las mutaciones de la GCK afectan a la capacidad de la célula beta para detectar y responder a pequeños incrementos de la glucosa, por encima del nivel basal, aunque sí responde a niveles más altos de glucemia. Esto explicaría la hiperglucemia moderada que estos pacientes mantienen.

La prevalencia de esta forma clínica es variable entre países. En Francia supone el 56% de los casos de Mody y en España el 61,5%. Clínicamente los pacientes suelen afectarse ya en la lactancia y siempre antes de la pubertad. Algunos de estos niños tienen bajo peso al nacer como ocurre en el MODY 3. Si la madre es diabética por presentar la mutación, el recién nacido presentará peso alto al nacer, pero si es el padre es el portador, el peso del recién nacido al nacer será bajo. En general, suelen ser sujetos delgados. Las glucemias suelen oscilar entre 110-140 mg/dl (6,6-7,7 mmol/dl). Es una forma clínica leve, empeorando

la hiperglucemia lentamente con la edad, desarrollando diabetes manifiesta el 46% de los sujetos afectados.

Las complicaciones tardías de la diabetes son muy raras, porque además no se asocia a otros factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipemia u obesidad.

El tratamiento en esta forma clínica se basa fundamentalmente en la dieta y el ejercicio. Los antidiabéticos orales son útiles en edades más avanzadas, mientras que la insulina es precisa sólo en casos puntuales como durante el embarazo.

MODY 3

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción HNF-1a. Es la forma clínica más frecuente según los estudios en distintas poblaciones (Japonés, africano-americano y pacientes caucásicos). Se han descrito más de 50 mutaciones. El fenotipo es muy variable entre las familias y dentro de cada una. La variabilidad en la expresión clínica no parece deberse a la localización de la mutación, sino más bien a otros factores ambientales (obesidad) y modificadores genéticos (sensibilidad a la insulina).

Las manifestaciones clínicas suele desarrollarse después de la pubertad. Los pacientes progresan rápidamente de intolerancia a los hidratos de carbono a diabetes. Se trata de una forma severa de diabetes que a menudo precisa insulina. La retinopatía es tan frecuente como en la diabetes tipo 2 con gran tendencia a la proteinuria. Algunos estudios demuestran que pacientes con MODY 3 y diabetes de más de 2 años de evolución presentan retinopatía el 79% y nefropatía el 81%. Sin embargo tiene baja prevalencia de obesidad, dislipemia e hipertensión.

Dado que el HNF-1a también se expresa en el riñón se han observado alteraciones en la reabsorción de glucosa, fosfatos y aminoácidos en estos pacientes.

Por último, es importante saber que el probando tiene un 50% de riesgo de que sus hijos hereden la mutación.

MODY 4

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción de la insulina 1 :IPF-1. El fenotipo es variable. Su presentación es tardía en la edad temprana adulta. Clínicamente se manifiesta por intolerancia a la glucosa o diabetes franca. Se ha descrito un niño homocigoto para esta mutación que presentaba agenesia de páncreas presentando diabetes y también insuficiencia pancreática exocrina.

MODY 5

Es una forma muy rara. Solo se ha identificado en la población japonesa. Se debe a una mutación del factor de transcripción HNF-1b. Tiene como peculiaridad además de la presencia de diabetes, la asociación con enfermedad del riñón, que puede aparecer antes de la diabetes, como alteración poliquística renal y alteraciones en la formación de las nefronas.

MODY 6

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción Neuro D1 (BETA 2) activador del gen de la insulina , necesario para el desarrollo normal del islote que ha sido descrito recientemente en dos familias.

Diagnostico y Diagnostico Diferencial

El diagnóstico, que se centra fundamentalmente en el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 1 y 2, no es fácil sobre todo en la fase precoz. La historia familiar es fundamental , mientras que en la diabetes tipo 2 puede haber sujetos afectados por ambas ramas familiares, en el MODY sólo uno de los progenitores tiene la alteración por lo que hay que estudiar a ambos. Además valoraremos la edad de aparición de la hiperglucemia, ésta es moderada con niveles de insulina y péptido C bajos para el grado de hiperglucemia. Estos datos junto con la ausencia de autoanticuerpos descritos en la diabetes mellitus tipo 1 apoyan el diagnóstico.

Es importante identificar la mutación responsable ante la sospecha de MODY dado que la evolución clínica y la presencia de complicaciones no es igual en todas las formas hasta ahora descritas, siendo más leve en el MODY 2 y más severo en el caso de MODY 1 y 3 .

Tratamiento

Hasta ahora no hay estudios que determinen el mejor tratamiento para estos pacientes. Nuestro objetivo debe ser mantener la HbA1c < 7% . El tratamiento de esta forma de diabetes y según la forma clínica se basará en la dieta y el ejercicio , los antidiabeticos orales y en algunos casos la administración de insulina.

Tabla 1 GENETICA MOLECULAR DE LA DIABETES TIPO MODY

Factores Transcripcion	Mutaciongen/localizacion	Proteina mutada	Funcion dentro de la celula beta
MODY 1 HNF-4 α	20q12-q13.1	HNF-4 α	Controla la transcripcion genes HNF-1 α y IPF-1
MODY 3 HNF-1 α	12q24.2	HNF-1 α	Regula la transcripcion gen insulina
MODY 4 IPF-1	13q12.1	IPF-1	Regula la transcripcion gen insulina
MODY 5 HNF-1 β	17 cen-q21.3	HNF-1 β	Regula la transcripcion gen HNF-4 α
Enzimas			
MODY 2 GCK	7p15-p13	Glucoquinasa	Cataliza la conversion de glucosa a glucosa-6 fosfato

GCK: glucoquinasa; HNF: factor heptonuclear; IPF: Factor promotor insulina; MODY: maturity onset diabetes of the youth.

Tabla 2 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS MODY

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY4	MODY5	MODY X
Locus	20q	7p	12q	13q	17cen-q21.3	No conocido
Proteina	HNF-4 α	Glucocinasa	HNF-1 α	IPF-1	HNF-1 β /TCF2	No conocido
Distribucion(% familias)	Raro	10-65%	20-75%	Raro	Raro	10-20%
Edad diagnostico	Postpuberal	Infancia	Postpuberal	Adulto joven	Postpuberal	Variable
Defecto primario	Pancreas /Higado	Pancreas /Higado	Pancreas /Riñon, ¿otros?	Pancreas/ ¿Otros?	Pancreas /Riñon, ¿otros?	Pancreas? Heterogeneo
Severidad diabetes	Severa	Moderada	Severa	¿Moderada?	¿Moderada?	Moderada/ ¿Heterogenea?
Complicaciones Diabetes	Frecuente	Raro	Frecuente	Raro	Raro	Desconocido

SÍNDROMES DE INSULINO RESISTENCIA.

La obesidad es la condición mas frecuente en la cual se encuentra insulino-resistencia (IR), pero además esta IR es característica fundamental de ciertos síndromes genéticos de escasa incidencia. Estos síndromes son usualmente monogénicos y el defecto primario en la acción de la insulina se piensa que subyace en todas las anomalías fenotípicas (10). La resistencia a la insulina contribuye a la aparición de la diabetes e hipertensión, y en la constelación de los factores de riesgo cardiovascular conocidos como síndrome X. También tiene una participación importante en el ovario poliquístico .

Las características de los síndromes de insulino-resistencia incluirían: Resistencia a la acción metabólica de la insulina en tejidos específicos (higado, músculo, grasa), aparición secundaria de la gran hiperinsulinemia y de los aspectos clinicos específicos de cada síndrome. Los diversos grados de intolerancia a la glucosa y la aparición de diabetes son consecuencia usualmente de esta hiperinsulinemia masiva, pero en algunos casos puede mantenerse una normoglucemia durante bastante tiempo e incluso puede ocurrir episodios de hipoglucemia aun cuando falten los receptores de insulina (10). El efecto secundario de la hiperinsulinemia incluiría hiperandrogenismo ovárico y acantosis nigricans. (tabla 1)

Tabla 1: Síndromes de resistencia a la insulina

Síndromes genéticos:

S. de Donahue (Ieprechaunismo), S. De Rabson-Medenhall, insulinoresistencia tipo A

*HAIR-AN, resistencia a la insulina con pseudoacromegalia

Lipodistrofia congenita generalizada

S. de Alström (acro-displasia mandibular etc.)

Miopatía congénita desproporcionada fibras tipo asociada a IR (1999).⁽¹¹⁾

Síndromes adquiridos

Resistencia a la insulina tipo B

Lipodistrofias adquiridas

* hiperandrogenismo, insulino-resistencia y acantosis nigricans (O'Rahilly 1999 modificado)

Las diferentes mutaciones en el gen receptor de insulina, causan graves síndromes de resistencia a la insulina como serían los síndromes de Danahue y de Rabson-Medenhall y el tipo A de insulino resistencia que se daría preferentemente en mujeres delgadas.

Un segundo grupo dentro de estas formas genéticas combinaría insulino-resistencia con obesidad moderada y características clínicas de ovario poliquístico o cambios pseudoacromegálicos en las extremidades.

Lipodistrofias de herencias autosómicas recesivas y síndromes tales como el de Alström formarían un último grupo de desordenes genéticos complejos en los cuales la resistencia a la insulina sería únicamente un componente mas.

Los síndromes adquiridos, parecerían tener una base autoinmunitaria que ya esta reconocida en el tipo B de resistencia la insulina (trastorno autoinmune muy raro con presencia de autoanticuerpos antireceptor de insulina, asociado con linfoma y lupus eritematoso) y taambién en el campo de las lipodistrofias adquiridas (12).

La mayoría de estos trastornos van a dar lugar a enfermedades serias de alta morbilidad y mortalidad temprana, lo cual puede beneficiarse al menos tanto del consejo genético como de un tratamiento racional

Clinica y Diagnostico de los Sindromes de IR

El Síndrome de Donahue (Ieprechaunismo) esta caracterizado clínicamente por un fallo importante de crecimiento pre y postnatal, pérdida de tejido adiposo, cutis laxa, cara de gnomo, pabellones auriculares grandes, ojos globulares, hipertelorismo, micrognatia y grados diversos de hipertrofia de genitales externos asi como en muchos casos hirsutismo grave y por supuesto hiperinsulismo exagerado que podría conducir incluso en el lactante a hipoglucemia grave preprandial junto a hiperglucemia postprandial. La aparición de diabetes en este niño con desmedro de pocos años de edad puede ser precoz e importante

y la incapacidad de restaurar la normoglucemia es evidente incluso con aporte de cantidades de insulina-exógena mayores de 1000 U/día. La mayoría de las mutaciones del gen del receptor de insulina, que tienen expresión clínica suelen darse en homocigosis sin embargo algunos formas heterocigotas pueden causar también resistencia a la insulina (10).

En la evolución del Síndrome de Rabson-Medenhall (13) la descompensación diabética con cetoacidosis de repetición se hace inevitable. Con la edad la hiperglucemia va en aumento mientras que los niveles de insulina van disminuyendo lo que conduce a complicaciones microvasculares y macrovasculares precoces antes de los 20 años de edad. La Insulinorresistencia tipo A está caracterizada por la asociación de hiperandrogenismo de origen ovarico y acantosis nigricans junto al cuadro de resistencia severa a la insulina y también tiene su origen en mutaciones en el gen del receptor de insulina (14).

En la Lipodistrofia congénita generalizada existe una incapacidad de almacenar energía en el tejido adiposo lo que es de vital importancia en la patogénesis de este síndrome. La resistencia a la insulina está presente desde el nacimiento, por lo que aparece hiperinsulinemia, dislipemia y diabetes insulino-resistente con un síndrome anabólico caracterizado por un apetito voraz. Clínicamente se observa aumento de la velocidad de crecimiento en edades preescolares, organomegalia con miocardiopatía que es letal en el adulto joven(12).

El gran número de moléculas implicadas en los defectos de señal del postreceptor hace difícil su identificación con más de 40 genes implicados(10).

El Síndrome de Alström es un raro desorden genético autosómico recesivo posiblemente monogénico(10) del que se han aportado unos 60 casos en total desde su primera descripción en 1959 hasta la actualidad(15). Fenotípicamente se caracteriza por retinopatía degenerativa precoz, pérdida de audición senso-neural progresiva, obesidad troncal y acantosis nigricans. Además se observa hipertrigliceridemia e importante hiperinsulinemia con niveles normales de colesterol(16). El diagnóstico clínico de S. de Alström deberá ser sospechado ante toda miocardiopatía en el lactante asociada con nistagmus y fotofobia, con hallazgo de una retinopatía degenerativa precoz. La obesidad se presenta un poco más tarde, existe un desarrollo óseo adelantado y la aparición de diabetes suele ser al final de la primera década de la vida(15).

El llamado Síndrome de resistencia a la insulina se correlaciona estrechamente con varios componentes del síndrome metabólico y su prevalencia actual se estima aproximadamente en un 16% entre la raza caucásica (hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, IR y tolerancia anormal a la glucosa). Varios estudios han sugerido que la subnutrición intrauterina "programaría" la tensión arterial, la resistencia a la insulina, la coagulación sanguínea, el metabolismo del colesterol y todo aquello que fuera a tener un papel en la etiología de la enfermedad vascular de la diabetes tipo 2 en la vida adulta (17). El niño más expuesto a padecerlo sería aquel que presenta retraso de crecimiento intrauterino y que posteriormente sobre los 8 años tiene una mayor masa grasa. También en esta edad la altura mayor parece ser predictora de más insulinemia en ayunas, IR y mayores niveles de colesterol y LDL

Tratamiento Opcional para la IR Severa

El rango de potenciales tratamientos para la IR grave es limitado pero algunas aproximaciones terapéuticas están siendo investigadas: bloqueos con cortocircuitos insulina-receptor- postreceptor, vias de sensibilización del receptor, estímulos directos del transporte de la glucosa, inhibición de la neoglucogenesis hepática (biguanidinas), inhibición de la movilización u oxidación de ácidos grasos y retrasar la gluco absorción. Los futuros avances de estos tratamientos tendrán un potencial beneficio no solo para los raros síndromes de IR sino también para el síndrome X mucho más frecuente (18).

Un reciente trabajo ha mostrado beneficios en el tratamiento de las diabetes lipoatrofías con troglitazona por su doble acción de promover la diferenciación de adipocitos y aumentar la sensibilización a la insulina in vivo (19).

SINDROME DE WOLFRAM

Título alternativo: DIDMOAD; iniciales en inglés de diabetes insípida y mellitus, con atrofia óptica y sordera.

Se trata de una enfermedad con herencia autosómica recesiva. Actualmente se conoce que es causada por la mutación del gen codificador del producto "wolframina" (WFS1; 606201) del cromosoma 4 p (20) y (WFS2; 604928) en 4 q (21) con heterogeneidad fenotípica (22). Se traduce en una disfunción mitocondrial afectando a los procesos de oxidación lo que conlleva a una producción defectuosa de ATP intracelular afectando más a los órganos con alto requerimiento energético como son cerebro, músculos, riñones y páncreas. También ha sido sugerido en varios casos el origen mitocondrial de la enfermedad (23).

La prevalencia en España es desconocida, en USA afecta aproximadamente a 1/100.000 habitantes y en UK a 1/770.000

Hallazgos Clínicos. Diagnóstico.

Wolfram y Wagener describieron en 1938 la asociación de diabetes mellitus y atrofia óptica en 4 de 8 hermanos.

La variabilidad de los hallazgos clínicos es muy amplia (24), pero el diagnóstico de S. de Wolfram puede hacerse cuando se asocian diabetes insulino dependientes y atrofia óptica progresiva. La diabetes suele presentarse primero pero no invariablemente.

Puede aparecer en la infancia, adolescencia o al inicio de la vida adulta.

Los **síntomas neurológicos**, además de la atrofia óptica que conduce a la ceguera pueden incluir:

En ojos: Ptosis, Nistagmus y retinopatía pigmentaria

En oídos: Pérdida neurosensorial de la audición

En Sistema Nervioso central. Ataxia, Temblor, Ataques, Retraso mental, Disartria, Disfagia, Alteraciones psiquiátricas con síndrome de depresión mayor en gran número de casos (25). Atrofia cerebral.

Los **hallazgos endocrinos**, además de la diabetes mellitus insulino dependiente

pueden incluir:

Diabetes insípida; La deficiencia de vasopresina confirma el origen central de ella en el S.de Wolfram. Hipotiroidismo.

En **tracto genitourinario**; Atrofia testicular, hidronefrosis, hidroureter, vejiga neurógena

Cardiovascular; Cardiomiopatía.

Esqueleto; Limitación de la movilidad de las articulaciones interfalángicas proximales.

Hematología; Anemia megaloblástica.

Anemia Sideroblástica. Trombocitopenia

En niños que las han presentado se ha encontrado disminución de la actividad de la tiamina pirofosfoquinasa.

Crecimiento; Retraso del crecimiento.

En un estudio inicial en España (26) se valoró la frecuencia y la cronología de aparición de estos síntomas con el siguiente resultado:

	Frecuencia	Edad de aparición (rango)
Diabetes mellitus	100%	4,2 (0,5-9)
Atrofia óptica	100%	8,7 (5-19)
Diabetes insípida	87%	9,4 (3,8-16)
Sordera neurógena	87%	14,9 (8-20)
Depresión mayor	67%	-----
Hidronefrosis-vejiga neurógena	47%	20,4 (8-31)
Reflujo gastroesofágico	47%	-----
Ataxia cerebelosa	4%	-----
Atrofia gonadal	3,5%	-----

Tratamiento

Será el propio de la diabetes mellitus con insulino terapia, diabetes insípida con vasopresina y patología asociada susceptible de ser tratada que se asocie.

El seguimiento de estos pacientes es complejo pues precisan un enfoque multidisciplinario, tanto para el diagnóstico precoz de toda la patología que puede ir apareciendo como para su tratamiento. El apoyo psicológico o psiquiátrico es también fundamental.

DIABETES DE HERENCIA MATERNA Y SORDERA.(27)

(Denominada MIDD; siglas de maternally inherited diabetes and deafness)

Se trata de un subtipo de diabetes cuya causa radica en anomalías del ADN mitocondrial, mostrando un patrón de herencia claramente materno. Los pacientes presentan un déficit de secreción de insulina de intensidad variable y sordera neurosensorial. Suele comenzar antes de los 35 años; las características clínicas al principio son similares a las que presenta las diabetes tipo MODY (ver apartado anterior) y tiene riesgo elevado de complicaciones microvasculares.

El diagnóstico definitivo de la MIDD se basa en el estudio molecular demostrando la existencia de mutaciones puntuales (mutación 3243), duplicaciones o deleciones de ADN mitocondrial.

El diagnóstico se basa en las características clínicas y moleculares descritas que deben contrastarse en el paciente y en sus familiares, sabiendo que la enfermedad es progresiva y la insuficiencia insulínica se intensifica con el tiempo y sufre exacerbaciones. Es frecuente también la existencia de otros defectos multiorgánicos concomitantes, frecuentemente cardiomiopatía, o presentar fallo renal o afectación neurológica.

Puede ser de ayuda la demostración de niveles elevados de lactato o de la relación lactato/piruvato.

El tratamiento al comienzo suele ser dietético e hipoglucemiantes orales. Con posterioridad los pacientes se hacen dependientes de la insulina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23: 381-9.
- 2.-Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 3.-Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al: Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608-615.
- 4.-Glaser NS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997;44: 307-337.
- 5.-Scott CR, Smith JM, Craddock MM, et al. Characteristics of Youth-onset Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus and Insulin-dependent Diabetes Mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100: 84-91.
- 6.-Froguel P, Velho G. Molecular genetics of maturity onset diabetes of the young. *TEM* 1999 10(4):142-146.
- 7.-Fajans S, Bell Graeme, Polonsky K. Molecular Mechanisms and Clinical pathophysiology of Maturity onset diabetes of the youth. *N Engl J Med* 2001, 345: 971-980.
- 8.-Winter W, Silverstein J. Molecular and genetic bases for maturity onset diabetes of the youth. *Current Opinion in Pediatrics* 2000 12: 388-393.
- 9.-Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre JC, Vidal J, Sesmilo G, Bellanné-Chatelot, Froguel P, Casamitjana R, Rivera-Fillat F, Gomis R, Conget I. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *European J Endocrinol* 2000;142 380-386.
- 10.-O'Rahilly S. Insulin Resistance Syndromes. En O'Rahilly S; Dunger DB (Ed.). *Genetic insights in Paediatric Endocrinology and Metabolism*. Bristol .BioScientifica 1999
- 11.-Vorweerk P, Christoffersen CT, Muller J, Vasterrgaard H et al . Alternative splicing of exon 17 and missense mutation in exon 20 of the insulin receptor gene in two brothers with a novel syndrome of insulin resistance (congenital fiber-type desproportion myopathy) *Horm Res* 1999;52: 211-20
- 12.-Seip M; Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy) *Acta Paediatr* 1996; suppl1 ; 413: 2-28
- 13.-Longo N, Wang Y, Pasquali M. Progressive decline in insulin levels in Rabson-Mendelhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2623-9
- 14.-Rique S, Nogues C, Ibañez L, Marcos MV, et al. Identification of three novel mutations in the insulin receptor gene in type A insulin resistant patients. *Clin Geneet* 2000; 57: 67-9
- 15.-Hung YJ, Jeng C, Pei D, Chou PI et al. Alstrom syndrome i two sibblings. *J Formos. Med Assoc* 2001; 100: 45-9
- 16.-Marrshall JD, Ludman MD, Shea SE, Salisbury SR et al. Genealogy, natural history and phenotype af Alstrom syndrome in a large Acadian Kindred and three additional families. *Am J Med Genet* 1997;73: 150-61
- 17.-Vanhala M Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med* 1999;31: 236-9

- 18.-Moses A Treatment options for severe Insulin Resistance. En O'Rahilly S; Dunger DB (Ed.). Genetic insights in Paediatric Endocrinology and Metabolism. Bristol .BioScientifica 1999
- 19.-Arioglu E, Duncan-Morrin J, Sebring N, Rother KI, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lypodystrophy syndromes. Ann Intern Med 2000 ; 133: 263-74
- 20.-Hardy, C.; Khanim, F.;Torres, R.; Scott-Brown, M.; Seller, A.; Poulton, J.; Collier, D.; Kirk, J.; Polymeropoulos, M.; Latif, F.; Barret, T.: Clinical and molecular genetic analysis of 10 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. Am. J. Genet. 65: 1279-1290, 1999.
- 21.-El-Shanti, H.; Lidral, A.C.; Jarrah, N.; Druhan, L.; Ajlouni, K.: Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4 q. Am. J. Hum. Genet. 66: 1229-1236, 2000. Note: Erratum: Am. J. Hum. Genet. 66: 1728 only, 2000.
- 22.-Collier, D.A.; Barrett, T.G.; Curtis, D.; Macleod, A.; Arranz, M.J.; Maassen, J.A.; Bunday, S.: Linkage of Wolfram syndrome to chromosome 4p16.1 and evidence for heterogeneity. Am. J. Hum. Genet. 59: 855-863, 1996.
- 23.-Hofmann, S.; Bezold, R.; Jackson, M.; Obermainer-Kusser, B.; Mertens, S.; Kaufhold, P.; Rabl, W.; Hecker, W.; Gerbitz, K.-D.: Wolfram (DIDMAOD) syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes, Genomics 39:8-18, 1997.
- 24.-Khanim, F.; Kirk, J.; Latif, F.; Barret, T.G.: WFS1/Wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. Hum. Mutat. 17: 357-367, 2001
- 25.-Swift, R.G.; Perkins, D.O.; Chase, C.L.; Sadler, D.B.; Swift, M.: sychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. Am. J. Psychiat. 148: 775-779, 1991.
- 26.-Esteban G, Rodenas G, Duran S. Síndrome de Wolfram (DIDMOAD) en nuestro medio. Comunicación en el XII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Málaga 2000
- 27.-Barrio R. Muñoz M.T. Diabetes Mitocondrial pg 217, 222 del libro Diabetes mellitus en la Infancia y la adolescencia. Coord.: R. Barrio. Editorial: Diez de Santos 1.997

Joan Bel i Comos.
Hospital Universitario Germán Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Beatriz García Cuartero
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid).

M^a José López García.
Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Coordinadora del Capítulo: Mercedes Rodríguez Rigual
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

