

## Mesa Redonda: Avances en Patología Nutricional

### La otra cara de la diabetes

M.F. RIVAS CRESPO

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.*

Quizás se deba a la evidente preponderancia en los niños de una de las formas de diabetes, quizás, al desconocimiento general sobre otras formas hasta hace pocos años. Puede ser que se deba a excesiva rigidez en la división subespecializada en la práctica pediátrica. Incluso puede deberse, confiemos que no sea así, a indolencia sobre el tema. Lo cierto es que ante un título o un epígrafe con la palabra "diabetes", frecuentemente ciertos colegas piensan y dejan oír expresiones como "ah, ya, la diabetes", "ya sé qué es la diabetes en los niños", "diagnosticar la diabetes es muy fácil", "en esto de la diabetes, ya se sabe: insulina y dieta", etc...

Están muy equivocados. La patología diabética está potencialmente presente en cualquier momento y aspectos de la asistencia y el tratamiento pediátrico. Y no cabe hacer abstracción de ello.

En primer término, ya es hora de abandonar el término "diabetes infantil". La clasificación actual de la diabetes mellitus (DM), de la OMS y la American Diabetes Association<sup>(1)</sup>, descalifica expresamente este concepto. No es una cuestión únicamente terminológica: la que debemos llamar Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) además de no ser infantil, por no ser privativa de los niños, ni siquiera es a ellos a los que más afecta. Su debut puede ocurrir hasta los 35 años, lejos de la infancia, y su incidencia en niños es muy inferior a la que sufren los adolescentes.

En segundo término, no se puede hablar de la diabetes en singular. Esto es categórico, al menos desde 1979, cuando el NDDG<sup>(2)</sup> expresó textualmente: "los trastornos reunidos bajo el término diabetes difieren marcadamente en la patogenia, historia natural, respuesta al tratamiento y prevención. Además, diversos factores genéticos y ambientales, pueden provocar expresiones clínicas fenotípicamente similares, con etiologías diferentes". Ahora, casi 25 años después, iniciado el siglo XXI, este concepto pseudounicista es

manifiestamente incompatible con una realidad que muestra cada día la creciente variedad de condiciones patológicas diversas, que tienen a la patología diabética como lugar común.

La evolución de la patología pediátrica supone la aparición de un nuevo contexto patógeno y diagnóstico, inexistente hace unos años. Cualquier pediatra en activo aceptará los siguientes elementos como responsables de los cambios en la expresividad y variedad diabética:

- a. Cambios en la patología neonatal:
  - Epidemiológicos: ha crecido la proporción de neonatos con bajo peso al nacimiento y la de prematuros. La resistencia insulínica es una característica de los nacidos con bajo peso hipoplásicos o simétricos<sup>(3)</sup>, determinando su tendencia a sufrir diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>(4)</sup>.
  - Asistenciales: la potencia terapéutica neonatológica actual y la supervivencia derivada de ella, son mucho mayores. Los supervivientes son niños que sufren patologías primarias o secuelas, inhabituales hace unos años.
- b. Mayor capacidad asistencial y terapéutica en enfermedades crónicas, cuyo horizonte vital se ha mejorado manifiestamente, o potencialmente mortales, que se han transformado en crónicas. Así ocurre con leucosis, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes, fibrosis quística, trasplantados, etc.... La supervivencia de estos pacientes ofrece nuevas posibilidades, tanto por la propia evolución de la enfermedad, como por las consecuencias a largo plazo de las terapéuticas utilizadas<sup>(5)</sup>.
- c) Mayor potencia diagnóstica, incluyendo la proporción creciente de procedimientos de diagnóstico molecular. Al propiciar la identificación etiológica pudiendo diferenciar entre procesos antes confusos, se posibilitan actuaciones, como el consejo genético y tratamientos no disponibles previamente. Así ocurre con la diabetes neonatal y las MODY.

- d) Progresión imparable de la obesidad, cada vez más frecuente, más intensa y desde edades más tempranas de la vida<sup>(6)</sup>. Ahora se detectan en púberes, manifestaciones patológicas hasta hace poco propias de la madurez.
- e) Mayor intercambio poblacional y étnico. Algunas formas patológicas, por ejemplo la DM2, son especialmente frecuentes, o precoces, o graves, en grupos étnicos que hasta hace poco tiempo eran ajenos a nuestro ejercicio profesional y ahora forman parte de nuestra comunidad.

Al pediatra no le queda otra opción que adaptarse a estos cambios evolutivos, cualquiera que sea su dedicación profesional. Las distintas expresiones de la diabetes en el niño requieren el adecuado diagnóstico y tratamiento, lo que, obviamente, requiere su conocimiento previo. Mantenerse en la vía única de una única diabetes, por tanto, no es sino ignorancia irresponsable.

A continuación se revisan ciertas formas de diabetes, glosando algunas situaciones más importantes o significativas, con el ya manifiesto propósito de sensibilizar, de influir en la conducta de dignos colegas -sean generalistas o pertenezcan a la "pediatría multicanal" de los centros especializados- que piensan o actúan como si la diabetes fuese asunto del especialista correspondiente. Si obvio la DM1, la más prevalente en edad pediátrica, es porque, reitero, mi objetivo actual es "la otra cara de la diabetes".

#### AUSENCIAS Y NOVEDADES EN LA CLASIFICACIÓN ACTUAL DE DIABETES

La clasificación actual, de la diabetes<sup>(1)</sup>. (Tabla I) puede servirnos de guía para observar ciertas entidades de interés, empleando las denominaciones y términos adecuados. Se nos ofrecen varias apreciaciones interesantes.

A. No se considera la diabetes neonatal (DN). Esta expresión de la diabetes tiene una entidad clínica bien definida, pero estudios genéticos de los últimos años, muestran que no se trata de una única entidad nosológica. La clasificación actual sigue un criterio etiológico, a diferencia de la previa, fundada en la forma de manifestación y las necesidades terapéuticas. Como la DN no corresponde con ninguna de sus categorías, se distribuye en los distintos puntos de la clasificación.

Tanto las formas transitorias como las definitivas de la DN son entidades ahora definidas molecularmente, por lo que

TABLA I. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS. ADA-1997.

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes M. tipo 1 (destrucción de células <math>\beta</math> con déficit insulínico absoluto)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediada inmunológicamente</li> <li>- Idiopática</li> </ul> </li> <li>• Diabetes M. tipo 2 (resistencia y déficit insulínico en proporción diversa)</li> <li>• Otros tipos específicos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Defectos genéticos funcionales de la célula <math>\beta</math></li> <li>- Defectos genéticos de la acción insulínica</li> <li>- Enfermedades pancreáticas exocrinas</li> <li>- Endocrinopatías</li> <li>- Inducción farmacológica o química</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Diabetes inmunes infrecuentes</li> <li>- Otros síndromes genéticos asociados con diabetes</li> </ul> </li> </ul> |
|---|

se han disipado las dudas sobre esta rara situación. Ninguna comparte la etiología autoninmune de la DM1.

B. Una fracción menor numéricamente, pero interesante en todos sus aspectos, es la que configuran las enfermedades diabéticas parecidas a la DM2, cuya característica definitoria es su origen monogénico.

Las diabetes llamadas MODY (maturity onset diabetes of the young), deben incluirse en el concepto "defectos genéticos funcionales de la célula beta". Es una expresión con poco futuro, frente a la rotundidad fonética de la anterior y al hecho de no ser específica, pues debe incluir también a la diabetes mitocondrial.

- Las primeras, cada una debida a un trastorno molecular que altera, bien la sensibilidad de la célula beta a la glucosa, bien su capacidad de transcripción del gen de la insulina, se reúnen en un grupo de diabetes monogénicas, autosómicas dominantes. Probablemente su denominación acabe, más o menos en *diabetes mellitus autosómica dominante*. Puede decirse que es "un grupo en construcción", porque en los últimos años han venido informándose de nuevos modelos, que este año ha alcanzado la cifra de siete.
- La diabetes mitocondrial, infrecuente, se caracteriza por su transmisión materna dominante y acompañarse de patología neuro-sensorio-muscular; más frecuentemente, sordera neurosensorial.
- Las situaciones de resistencia insulínica congénita, como el leprechaunismo, el síndrome de Mendelson-Hall o

la lipodistrofia de Berardinelli-Seip, son síndromes genéticos acompañados de graves diabetes por esta causa.

- C. No se incluye la desnutrición caloricoproteica como causa de diabetes: no hay evidencia de que el déficit de proteínas sea diabetogénico por sí mismo. Sin embargo, esta decisión ha sido matizada: el déficit nutricional de aminoácidos sulfurados (taurina, cisteína), puede tener graves efectos patógenos (no siempre en el ámbito de la diabetes), potenciados por la malnutrición inespecífica. La carencia de cisteína obliga al organismo a obtenerla a partir de la metionina. Esto provoca exceso de homocisteína y, secundariamente, de los dos metiladores más importantes: la S-adenosilmetionina y el metilentetrahidrofolato. La metilación del ADN recién sintetizado y de los folatos, compromete la organización cromatínica, la expresión génica, la diferenciación celular y, a largo plazo, la regulación de la expresión génica<sup>(7)</sup>.

La taurina participa en la degradación del colesterol, actuando como neurotransmisor, como osmorregulador y como antioxidante en la mayoría de nuestros tejidos. Los hijos de gestantes con déficit en taurina, tendrán a lo largo de su vida síntomas de disfunción neurológica y vascular, intolerancia a la glucosa y, si son mujeres pueden tener diabetes gestacional<sup>(8)</sup>. Es la transmisión transgeneracional de un problema no genético: un neonato de la tercera generación al déficit, sufrirá la diabetes gestacional de su madre, por una causa primariamente nutricia.

- D. Junto al conocido concepto de "intolerancia a la glucosa", (glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral, entre 140 y 200 mg/dL, que es el umbral diabético), se incluye la categoría de "hiperglucemia en ayunas" o basal (*alteración de la glucemia en ayunas*, textualmente). Partiendo del "estudio de París"<sup>(9)</sup>, se entiende que la glucemia basal superior a 110 y hasta 125 mg/dL (la confirmación de 126 mg/dL o más, significa el diagnóstico de diabetes), también supone en sí misma una situación de riesgo. Este criterio es independiente del resultado que se pueda obtener en la sobrecarga oral con glucosa<sup>(2)</sup>: ambos tienen distinto significado patogénico.

Ni la intolerancia a la glucosa ni la hiperglucemia basal significan diabetes pero no son estados inocuos. Suponen mayor riesgo de diabetes y pueden ser responsables de complicaciones crónicas, aunque esto no se haya observado en edad pediátrica. Una glucemia basal de 115 mg/dL,

hallada sorpresivamente, en un análisis con otro, propósito, no debe pasar sin ser confirmada. Podríamos haber detectado una MODY2, por ejemplo.

En resumen: la hiperglucemia basal tiene una significación diagnóstica que debe estar incluida en la praxis de todo pediatra. La utilización masiva de autoanalizadores multicanal puede ofrecer incluso hallazgos casuales, que no podrán ser aprovechados sin la sensibilización suficiente. Sea el azar o nuestra búsqueda diagnóstica la que nos ofrezca el resultado, hemos de confirmar el dato y establecer las medidas subsecuentes. Si se cree oportuno, en consulta con el experto en diabetes.

- E. El modelo prototípico de enfermedad pancreática asociada a diabetes mellitus es la fibrosis quística. Se trata de la enfermedad hereditaria grave más frecuente en la raza blanca: en torno a 1/3.000 nacimientos, cuando no se practica ninguna política de selección prenatal. La grave evolución de estos pacientes les llevaba, hasta hace pocos años, al fallecimiento comúnmente en la segunda década de la vida. Los esfuerzos terapéuticos, aunque insatisfactorios aún desde la perspectiva humana, han propiciado una mejoría muy evidente en la calidad y en la cantidad de vida que pueden disfrutar estos pacientes. Esta es la razón de que la diabetes mellitus comience a ser una morbilidad asociada cada vez más importante. Los encargados de atender a estos chicos lo saben bien por la trascendencia que tiene un buen equilibrio glucídico sobre su evolución general. Se trata de una diabetes de inicio insidioso, que puede tener un cierto componente de resistencia: no sólo es insulino-priva, como cabría pensar en un proceso lesivo pancreático. La fase de intolerancia suele presentarse en la segunda década de la vida y, progresivamente se llega al estado diabético, que a los 30 años de edad afecta a la mitad de los casos. La estrategia adecuada debe ser activa: hay que buscar el diagnóstico para implementar las medidas terapéuticas pertinentes, tempranamente, con el fin de evitar la degradación del paciente, tanto desde el punto de vista nutricional, como el respiratorio e, incluso las infecciones<sup>(5)</sup>.
- F. La diabetes producida por otras endocrinopatías primarias es de escasa incidencia y, habitualmente, está muy perfilada. Los casos de feocromocitoma, glucagonoma, Cushing primario, etc. son muy raros en niños. A nuestro juicio es de muchísima mayor trascendencia casuística y evolutiva la diabetes relacionable con el trata-

miento crónico con alguna de ellas, específicamente glucocorticoides. La *diabetes esteroidea* atañe a “todas las caras de la pediatría”. Los potentes glucocorticoides sintéticos se administran en enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, oncológicas, nefropatías, en todo tipo de trasplantes... y en todos estos casos, de forma obligadamente prolongada y en dosis elevadas<sup>(10)</sup>. El balance terapéutico, sin duda favorable, es no obstante muy ominoso para el paciente. La necesidad de estas terapéuticas no puede ser óbice para que, en los cuidados protocolos de tratamiento y seguimiento de estos pacientes, normalmente institucionales (sociedades científicas o profesionales), se tome el adecuado interés por esta iatrogenia, cuya entidad es obvia.

El tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, junto a la propia prednisona en los protocolos antirechazo de los pacientes trasplantados, merece una consideración paralela a lo que se acaba de referir<sup>(11-14)</sup>.

El tratamiento con somatotropina recombinante en niños con el Síndrome de Prader Willi<sup>(15)</sup> o retraso de crecimiento intraútero<sup>(16)</sup> y la administración de inhibidores de la proteasa para la infección HIV<sup>(17,18)</sup>, merecen también su consideración específica, por su iatrogenia diabética demostrada.

#### EL SÍNDROME DE RESISTENCIA INSULÍNICA (SRI)

El término SRI corresponde al, complejo síndromico también llamado “síndrome metabólico” y “síndrome X”, aunque es más adecuada esta expresión referida a su patogenia. Aún está lejos de incluirse entre los objetivos profesionales de los pediatras españoles, a pesar de su presencia cada vez mayor y de la amenaza que supone.

Su punto de partida es la resistencia a la insulina congénita, a veces genética, que induce hiperinsulinismo reactivo. Las causas genéticas no son aún bien conocidas. En muchas familias se aprecia un patrón dominante. En raras ocasiones se debe a mutaciones del receptor insulínico o anomalías en la expresión del PPAR- $\gamma$  “*peroxisome proliferators-gamma*”. Cierta polimorfismo en el gen del IGF1 se asocia selectivamente con el bajo peso al nacimiento y el padecimiento de DM2<sup>(19)</sup>. En otras ocasiones esta situación congénita no es genética, sino la respuesta adaptativa del embrión a condiciones uterinas restrictivas en nutrientes y/u oxígeno. La resistencia a la insulina y al IGF1 es un “reajuste” de la regulación metabólica para lograr la supervivencia, a costa de la capacidad de crecimiento<sup>(4,20,21)</sup>.

En el SRI se asocia la resistencia a la insulina, IGF1 y leptina, hipersecreción de hormona luteinizante, hiperandrogenismo funcional adrenal y, en su caso, también ovárico. Se manifiestan con obesidad predominantemente abdomino-visceral, hiperlipemia, hipertensión y clínica de hiper-insulinismo, esencialmente acantosis nigricans y en ocasiones hipoglucemia reactiva tardía. Cuando evolutivamente va fallando la compensación insulínica, el paciente sufre intolerancia a la glucosa en un primer tiempo y DM2 después.

La historia natural del SRI va mostrando sus signos secuencialmente. Tiene su primera escena ya en el nacimiento, pues una gran proporción de pacientes nacen pequeños para su tiempo de gestación. En los años siguientes es frecuente la pubarquia precoz, consecuencia del hiperandrogenismo adrenal por exceso de dihidroepiandrosterona. Éste es apreciable, bien basalmente, bien tras estímulo con tetracosáctido y se debe a escasa actividad de la enzima 3 $\beta$  hidroxidehidrogenasa. La adrenarquia puede asociarse a obesidad. El inicio de ésta puede producirse en la lactancia pero suele hacerlo hacia los 8 años de edad. La acantosis nigricans, también puede comenzar a ser patente en esta edad, pero lo común es que se detecte en la pubertad. A esta edad también se hace cada vez más patente el hirsutismo, con implantación masculina del cabello y acné persistente. La menarquia puede retrasarse. Tras ella, las chicas pueden manifestar amenorrea secundaria o sangrados disfuncionales (ciclos anovulatorios), desarrollando poliquistosis ovárica. A pesar del parecido clínico de esta situación clínica con el síndrome de Cushing, incluyendo estrías cutáneas, la cortisolemia es normal-baja y, sobre todo, el clínico apreciará inmediatamente que estos pacientes no tienen alteración del crecimiento: son altos.

El estudio analítico en la adolescencia mostrará dislipemia (elevación de la fracción VLDL y descenso del colesterol HDL), hiperinsulinismo, hipertensión y tendencia a la diabetes. El hiperinsulinismo mantiene la glucemia basal inferior a 110 mg/dL durante cierto tiempo. Lo primero que se altera es la tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa. Posteriormente, se irá imponiendo el fracaso de las células  $\beta$  y también se elevará la glucemia basal. Su hormona de crecimiento remeda un déficit, al responder mal a estímulos. Su IGF1 es normal, pero su fracción libre está elevada. Esto que explica el intenso crecimiento en el SRI, en casos extremos puede llegar a producirle fenotipo acromegaloide.

La patogenia del SRI se debe a la interacción de varios factores.

- La obesidad, que además es el aspecto fenotípico más evidente. Los adipocitos, como tejido endocrino, producen gran cantidad de leptina: todos estos pacientes tienen hiperleptinemia, pero su apetito es resistente a ella. También son resistentes a la resistina, otra hormona reguladora del apetito. El dúo hiperinsulinismo-resistencia insulínica es el factor patogénico principal. Además, puede ser potenciado si se siguen hábitos dietéticos con exceso de glúcidos, pues aumentan el hiperinsulinismo, y con ello el apetito y el depósito adiposo. Por otra parte, cuanto más intensa sea la obesidad, más lo será la resistencia insulínica. Estos pacientes son polifágicos y resistentes a las recomendaciones de higiene alimentaria. Pueden repetirse las consultas médicas, pero habitualmente hacen caso omiso a las normas dietéticas que se ofrecen. Esta condición recalitrante suele asociarse a fracaso escolar y en algunos, incluso aislamiento social.
- El hiperandrogenismo es evidente, pero su origen ambiguo. Se ignora si es primariamente hipofisario, por exceso de LH, que induce el exceso androgénico (en adolescente, esencialmente ovárico) o viceversa. Seguramente ambos sean la respuesta al dúo hiperinsulinismo-resistencia, pero no sabemos la vía que los relaciona. La baja tasa de globulinas transportadoras<sup>(22)</sup> aumenta la fracción libre androgénica, por lo que su actividad biológica también lo es. La eliminación urinaria de cortisol libre también es alta.
- La acantosis nigricans se debe a la hiperplasia y acumulación de queratinocitos por estimulación insulínica y del IGF1 libre<sup>(23)</sup>. Se aprecia en el cuello, axilas, codos, rodillas y pliegues cutáneos.
- Tanto en el SRI como en la DM2 hay marcadores de inflamación: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , elevados. También se asocian frecuentemente con tiroiditis autoinmune, con el posible hipotiroidismo.

#### LA EPIDEMIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) QUE LLEGA

La DM2 es una enfermedad heterogénea (multifactorial) con doble componente causal: genético y ambiental.

El componente genético ya se adivina ante la distribución preferente en distintos grupos étnicos: es notablemente más frecuente en razas autóctonas americanas (del norte, centro y

Sudamérica), asiáticos y afroamericanos)<sup>(24)</sup>. En alguno de ellos puede afectar hasta el 50% de la población si los factores de sobrecarga presionan lo suficiente. Aunque se han identificado varios genes que regulan la transcripción del gen de la insulina y la secreción de ésta, apenas suponen un porcentaje menor en la DM2. Diversos estudios han asociado la DM2 con 4 *loci* de mayor susceptibilidad a la DM2., recogidos hoy en el sistema OMIM<sup>(16)</sup>: *NIDDM1* (2q37.3), *NIDDM2* (12q24.2), *NIDDM3* (20q12-q13.1) y *NIDDM4* (5q34-q35.2), junto a otras asociaciones complementarias. Sin embargo, unas y otras se refieren a etnias específicas y tal relación no predica en otras razas. En la mayoría de las ocasiones no son, por sí mismos, ni esenciales ni suficientes para provocar la DM2<sup>(25)</sup>. El componente genético, por tanto, es complejo y no estando bien dilucidado aún, se supone que resulta de la interacción de varios genes con el ambiente. Se requiere la interacción de factores externos para tener proyección clínica.

La obesidad es el factor que desencadena y mantiene la patogenia (Fig. 1). Según confluencia general de opinión, corresponde a un niño en el que confluyen escaso ejercicio físico, juegos individualistas (propiciados por el planteamiento familiar, la televisión y los juegos digitales) y la libre y continua disposición de alimentos. Esto último es relacionable con la presión comercial que favorece la ingesta hedonista de alimentos con exceso de grasas y glúcidos refinados.

Cuando el chico alcanza el exceso de peso “suficiente” (lo que hasta hace unos años requería cierta edad), y la resistencia insulínica ya es notable, se le añade el hiperinsulinismo inducido dietéticamente. He aquí donde confluyen ambos componentes patógenos, los connatales y los ambientales. Desde este momento se puede asistir a la misma evolución: del hiperinsulinismo con glucemia normal, se pasa a la intolerancia tras sobrecarga glucídica manteniendo la glucemia basal normal. A medida que se va superando la resistencia insular y la función de las células  $\beta$  decae, se entra en insulinopenia, que se traducirá por hiperglucemia basal declarada y aumento de la producción hepática de glucosa: diabetes. Resta por añadir un factor patogénico muy importante, la propia glucosa, pues, según el aforismo “*la hiperglucemia produce hiperglucemia*”. La hiperglucemia resulta tóxica, tanto por aumentar la resistencia insulínica, como por entorpecer la producción de esta hormona<sup>(26)</sup>. Dada la temprana edad en la que se instaura, se hará notar sobre la aparición de micro y macroangiopatía años después.

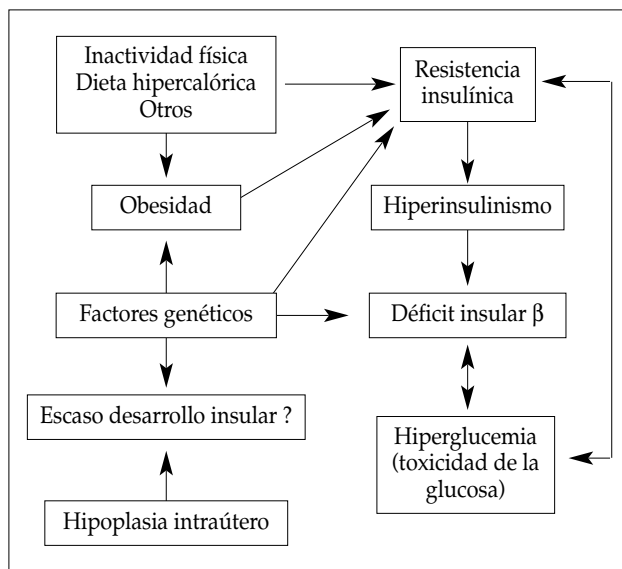


Figura 1. Etiopatogenia de la DM2 en niños

Las características diagnósticas de la DM2 en chicos se exponen sumariamente en la Tabla II en contraposición diferencial con las propias de la DM1.

El fin general del tratamiento es combatir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas, cuya frecuencia se relaciona con la duración de la hiperglucemia. Se establecen como objetivos intermedios<sup>(27)</sup>:

- a. Reducción ponderal mantenida.
- b. Crecimiento normal.
- c. Glucemia basal inferior a 126 mg/dL, y
- d. Glicohemoglobina A<sub>1c</sub> inferior al 7%.

A ellos hay que añadir, indispensablemente, el tratamiento de la comorbilidad del caso: hipertensión arterial e hiperlipidemia, si existen.

El tratamiento se escoge en relación a la clínica al diagnóstico. Si el paciente está asintomático, o se diagnostica por azar en un análisis rutinario, se trata con dieta y ejercicio solamente, que son las medidas básicas y siempre indispensables. Si el paciente tiene síntomas diabéticos, aunque sean moderados, a lo anterior debe añadirse un antidiabético oral (parte de los cuales no están indicados en niños). El primero en usarse es la metformina, biguanida que reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad insulínica de hígado y músculo y normaliza los lípidos. Incluso si se trata de una chica con ovario poliquístico y trastornos anovulatorios, favorece su normalización. Se administra a la misma dosis que en adultos y es

incompatible con las infecciones, el alcohol y las situaciones de deshidratación o hipoxemia. Si a los 6 meses no se ha obtenido la normalización glucémica, bien se añade una sulfonilurea (promotor de la secreción insulínica), como glipizida, gliburide o tolbutamida, bien se añade insulina<sup>(26,27)</sup>. Si el paciente debutó de forma grave se le pautará una posología insulínica en dos o tres fracciones, a su medida. Posteriormente se intentará reducir la insulina substituyéndola progresivamente por metformina. En general, sólo el 10% de los pacientes se queda con las medidas de higiene alimentaria y de ejercicio. Además, siendo un proceso evolutivo, con mayor o menor rapidez, el paciente que pudo ser tratado inicialmente con medidas de vida y alimentación higienicas, pasará a precisar fármacos que aumenten su sensibilidad a la insulina, posteriormente necesitará secretagogos insulínicos y, finalmente insulina.

Se trata, por tanto, de una historia perfectamente predecible, cuya presencia en el niño significa que se adelanta en el tiempo o se acelera apareciendo muchos años antes de lo “esperado”.

En las dos últimas décadas se ha producido, en el mundo occidental, una explosión casuística de la DM2 en niños, pasando de ser apenas el 1-2% de las diabetes pediátricas a situarse entre el 8 y 45% de los casos, según la etnia<sup>(26)</sup>. Esta aceleración cronopática rápida e intensa, que afecta a todos los habitantes del mundo occidental, aunque lo haga más intensamente sobre poblaciones diana bien definidas, no es un fenómeno propio de la dinámica genética, que precisa varias generaciones para ocurrir. Sólo es invocable la presión de factores externos, esencialmente la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico, muy relacionado con ella. A estos dos puede sumarse la pubertad (mayor tono antiinsulínico por parte de la hormona de crecimiento y los esteroides gonadales) y, circunstancialmente, fármacos, o tóxicos hiperglucemiantes<sup>(26)</sup>.

Este proceso debe ser atajado con la necesaria acción estratificada, porque es un auténtico objetivo social. No es suficiente una campaña. No se logrará, como en otros casos, sin la educación de la población. Debe dirigirse a los niños en la escuela, como objeto directo y como futuros padres. Los “temas de salud” en España son un objetivo “transversal”, que ve sus contenidos distribuidos en distintas áreas. Igualmente es necesaria la colaboración familiar: mientras los padres no establezcan la alimentación de su hijo entre los objetivos de la educación, aceptarán que éste se alimente selectivamente, rechazando alimentos “porque no le apetecen” a favor de otros (que toma con suma facilidad), no se habrá dado el primer paso.

**TABLA II.** PLANTEAMIENTO DIFERENCIAL ENTRE DOS FORMAS DE DIABETES MELLITUS

|                                 | DM1                          | DM2   |
|---------------------------------|------------------------------|---|
| - Antecedentes familiares       | No es hereditaria            | El 45-80% en uno de sus padres el 74-100% un familiar de 1 <sup>a</sup> -2 <sup>a</sup> |
| - Autoinmunidad                 | Sí (90%)                     | No  |
| - Edad de debut                 | Desde lactante               | Hasta ahora, mayores de 10 años   |
| - Glucemia al diagnóstico       | > 200 mg/dL                  | >125 mg/dL  |
| - Cetoacidosis                  | 30-40%                       | 5-25%   |
| - Cetonuria                     | ~100%                        | más del 30%   |
| - Acantosis                     | No                           | 90% en los mayores de 10 años   |
| - Ovario poliquístico           | No                           | Posible   |
| - Insulinemia                   | Muy baja o indetectable      | Normal-alta   |
| - Insulino, Resistencial (Homa) | Normal                       | Elevada   |
| - Péptido C                     | Muy bajo o indetectable      | Normal-alto   |
| - Trastorno lipídico            | Hipertrigliceridemia inicial | Tiende a persistir  |

Por último, está la acción del sistema sanitario y del pediatra como ejecutor del mismo: nadie debe hurtarse a su obligación de sensibilizar a las familias y orientar adecuadamente la nutrición de sus pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Report of The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2002; 25 (supl.1): S5-S20.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
- Holt RIG. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends endocrinol metab* 2002; 13: 392-397.
- Barker DJP. The Fetal Origins of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;130:322-324.
- Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 787-800.
- Fagot-Campagna A. Emergence of Type 2 Diabetes Mellitus in Children: Epidemiological Evidence. *J Ped Endocrinol Metab* 2000; 13 (supl. 6): 1395-1402.
- Rees WD. Manipulating the sulfur amino acid content of the early diet and its implications for long-term health. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:71-77.
- Aerts L, Van Assche FA. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30:281-6.
- Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin JE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.
- Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2000;14 Suppl C:17C-22C.
- Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc* 2003;35:1466-8
- Yamamoto H, Akazawa S, Yamaguchi Y, Yokota A, Yamasaki H, Nakanishi T, Tahara D, Matsuya F, Saito Y, Nagataki S. Effects of cyclosporin A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 1991; 14:867-70.
- First M.R., Gerber D.A., Hariharan S., Kaufman D.B., Shapiro R. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002; 73: p379-386.
- Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1981-1983
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1581-5.
- Hofman PL, Cuttfield WS, Robinson FM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PG: Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-406.
- Murray M, Lumpkin MD. FDA Public Health Advisory: Reports of Diabetes and Hyperglycemia in Patients Receiving Protease Inhibitors for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). Bethesda, MD: Food and Drug Administration: 1997.
- Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 947.
- Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SWJ, Oostra BA, Pols HAP, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 2002; 359: 1036-37.
- De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14: 173-194.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131
- Galloway PJ, Donaldson MD, Wallace AM. Sex hormone binding globulin concentration as a prepubertal marker for hyperinsulinaemia in obesity. *Arch Dis Child* 2001; 85: 489-491.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
- Kaufman FR. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth: A New Epidemic. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15:737-744.
- So WY, Ng MCY, Lee SC, Sanke T, Lee HK, Chan JCN. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Hong Kong Med J* 2000;6:69-76.
- Rosebloom A, Arslanian S, Brink S, Conschaffer K, Jones KL, Klingensmith G, Neufeld N, White N. Consensus Panel of the American Diabetes Association, endorsed by the American Academy of Paediatrics. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
- Silverstein JH, Rosebloom A. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13:1403-9.