

# Diagnóstico y tipos de diabetes en niños y adolescentes

Eva Aguilera Hurtado

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Tradicionalmente, existía el concepto de clasificar como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) todas aquellas diabetes diagnosticadas en pacientes por debajo de los 30 años de edad, mientras que a partir de los 30 años pasaban directamente a la categoría de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En la actualidad, es cierto que la mayoría de pacientes diagnosticados en edades tempranas suelen tener DM1; sin embargo, la DM1 se puede diagnosticar con relativa frecuencia en la franja de los 30 a los 40 años e incluso en décadas más avanzadas (hasta la octava y novena). Por otra parte, el aumento marcado de la prevalencia de la obesidad ha comportado un incremento del diagnóstico de la DM2 en población infantil y en adultos jóvenes<sup>1,2</sup>. Existen también otros pacientes en los que, debido a sus particulares características, hay que plantearse el diagnóstico de subtipos de diabetes menos frecuentes y conocidos, como la diabetes monogénica.

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES

Según la American Diabetes Association (ADA)<sup>3</sup>, la diabetes se puede clasificar en:

- DM1: se debe a una destrucción de la célula  $\beta$  pancreática y suele conducir a una deficiencia absoluta de insulina.
- DM2: se produce por un defecto en la secreción de insulina en el contexto de una resistencia a la insulina.
- Diabetes gestacional.
- Otros tipos específicos:
  - Síndromes de diabetes monogénica (diabetes neonatal y *maturity onset diabetes of the young* [MODY]).
  - Enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística).
  - Secundarias a fármacos (corticoides, tratamiento farmacológico por virus de la inmunodeficiencia humana o después de un trasplante).

## DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la ADA<sup>3</sup>. Cualquiera de dichos criterios constituye un diagnóstico de diabetes, aunque en ausencia de síntomas sugestivos de hiperglucemia el diagnóstico se debe confirmar mediante la repetición del análisis otro día:

- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 horas.
- Síntomas de hiperglucemia y una glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l).
- Hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5$  %. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- Glucemia plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral de glucosa realizada con una carga de glucosa de 75 g.

## CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la clasificación actual la DM1 se divide en dos subcategorías<sup>3</sup>.

### La diabetes mellitus tipo 1 A o autoinmune

Se origina por una destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$ -pancreáticas y presenta marcadores de autoinmunidad pancreática. Se asocia a haplotipos HLA de predisposición para la diabetes. La destrucción de células productoras de insulina es variable dependiendo de los individuos, suele ser más rápida en niños y adolescentes y más lenta en adultos.

Los pacientes pueden presentar una cetoacidosis o cetosis como primera manifestación al comienzo de la enfermedad. Sin embargo, otros pacientes, especialmente adultos, pueden mantener una función  $\beta$ -pancreática residual durante bastantes años.

### La diabetes mellitus tipo 1 B o idiopática

Su etiología se desconoce. No existe evidencia de autoinmunidad y no se asocia a haplotipos de predisposición a la diabetes. La mayoría de pacientes son de origen afroamericano, asiático, nativo americano o hispanoamericano, y pueden presentar insulinoopenia fluctuante<sup>4,6</sup>. Existen escasas descripciones en población caucásica<sup>7</sup>. Hay autores que consideran que esta categoría de diabetes correspondería más a un subtipo de DM2 con tendencia a la cetosis<sup>8</sup>.

### DIABETES MONOGENICA

Se debe a una disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas y representa una pequeña porción de los pacientes diabéticos (aproximadamente un 5 %). Estas formas de diabetes monogénica se caracterizan por un comienzo temprano de la enfermedad, habitualmente antes de los 25 años de edad.

### Diabetes neonatal

Se diagnostica en los primeros 6 meses de vida y está mediada por inmunidad. Puede ser transitoria o permanente. Esta última es la más frecuente, y se debe a un defecto en el gen que codifica la subunidad Kir6.2 del canal  $K_{ATP}$  de la célula  $\beta$ . Es importante llegar al diagnóstico de forma correcta, ya que estos niños pueden ser tratados y bien controlados con fármacos como las sulfonilureas<sup>3</sup>.

### Maturity onset diabetes of the young

Presenta un patrón de herencia autosómica dominante y se caracteriza por una alteración en la secreción de la insulina, mientras que, en cuanto a la acción de insulina, los defectos son mínimos o nulos.

Es importante diagnosticar este subtipo de diabetes, ya que en ocasiones a algunos niños o adultos jóvenes se les diagnostica de forma errónea DM1 o DM2. Este hecho conduce a tratamientos subóptimos y al retraso en el diagnóstico de otros miembros de la familia.

La sospecha diagnóstica de diabetes tipo MODY debe considerarse en los siguientes casos<sup>3</sup>:

- Historia familiar de diabetes sin las características clásicas de la DM2 (sin obesidad, grupo étnico de bajo riesgo e hiperglucemia en ayunas leve [100-150 mg/dl]).
- Anticuerpos antipancreáticos negativos y ausencia de HLA de riesgo para la DM1.
- Ausencia de signos de resistencia a la insulina.

La afectación de diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de MODY (tabla 1). El subtipo más frecuente es la MODY 2, debida a defectos en el gen de la glucocinasa. Suele diagnosticarse en niños o en adultos jóvenes, y la mayoría se controla bien con dieta y ejercicio. Las características que sugieren este subtipo de diabetes son las siguientes:

- Hiperglucemia leve en ayuno persistente y estable durante un período de meses a años.
- HbA<sub>1c</sub> discretamente elevada (raramente superior al 7,5 %).
- En la sobrecarga oral de glucosa el incremento oral de glucosa es pequeño.
- Historia familiar de DM2, habitualmente sin complicaciones.

**Tabla 1.** Clasificación de los subtipos de *maturity onset diabetes of the young* (MODY)

Subtipo MODY	Gen	Fenotipo
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	Disfunción progresiva y grave de la célula $\beta$
MODY 2	Glucocinasa	Hiperglucemia leve-moderada Regulación de la glucemia a un nivel más alto
MODY 3	HNF-1 $\alpha$	Disfunción progresiva y grave de la célula $\beta$
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	
MODY 5	HNF-1 $\beta$	Disfunción progresiva y grave de la célula $\beta$ Alteraciones renales
MODY 6	NeuroD1	Disfunción progresiva y moderada de la célula $\beta$
MODY 7	CEL (Carboxil-éster-lipasa)	Disfunción variable de la célula $\beta$ Insuficiencia pancreática exocrina

Adaptada de la *Guía de práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo 1*<sup>9</sup>.

En las recomendaciones de la guía de práctica clínica sobre la DM1 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>9</sup>, se aconseja descartar una MODY 2 en aquellos casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en un niño o persona joven, sin obesidad o con historia de

diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1.

Si la hiperglucemia es más grave y progresiva, se recomienda descartar una MODY 3. Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

### **DIABETES ASOCIADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA**

Se trata de la comorbilidad más frecuente en pacientes con fibrosis quística. Afecta a un 20 % aproximadamente de los adolescentes y a un 40-50 % de los adultos. El defecto primario en estos pacientes es la deficiencia de insulina relacionada con la destrucción parcial fibrótica de la masa de islotes pancreáticos. En el caso de los niños afectados de esta enfermedad, la ADA recomienda realizar un cribado anual a partir de los 10 años<sup>3</sup>.

### **CRIBADO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PREDIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

En la última década la incidencia y prevalencia de la DM2 en adolescentes ha crecido de forma importante, especialmente en determinadas etnias (nativos americanos, hispanoamericanos y afroamericanos)<sup>1</sup>. Este aumento de incidencia se ha asociado al incremento de las tasas de obesidad. La ADA<sup>3</sup> ha recomendado recientemente realizar un cribado de la DM2 y de prediabetes mediante una determinación de la HbA<sub>1c</sub> en niños asintomáticos en caso de sobrepeso (índice de masa cor-

poral > percentil 85 para la edad y el sexo, peso para la estatura > percentil 85; o peso > 120 % del peso ideal para la estatura), añadido a dos de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de DM2 en familiares de primer o segundo grado.
- Raza/etnia (nativos americanos, afroamericanos, hispanoamericanos, asiaticoamericanos u oriundos de islas del Pacífico).
- Signos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas (acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia, ovario poliquístico o bajo peso para la edad gestacional).
- Historia materna de diabetes o diabetes gestacional durante la gestación del niño.

Se aconseja llevar a cabo un cribado cada tres años a partir de los 10 años de edad.

### **CONCLUSIÓN**

En la actualidad, puede resultar en ocasiones difícil diagnosticar el tipo de diabetes en un niño o adolescente. La mayoría de casos se podrán catalogar como DM1, pero también hay que pensar en la DM2, especialmente si existe sobrepeso u obesidad asociados. Por otra parte, hay que tener en cuenta los síndromes de diabetes monogénica en caso de hiperglucemia leve y antecedentes familiares de diabetes. En cualquier caso y ante dudas en el diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2, podemos esperar a la evolución clínica o bien recurrir a la determinación de anticuerpos antipancreáticos y a las pruebas de reserva pancreática (determinación de péptido C basal)<sup>9</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311:1778-86.
2. Holden SH, Barnett AH, Peters JR, Jenkins-Jones S, Poole CD, Morgan CL, et al. The incidence of type 2 diabetes in the United Kingdom from 1991 to 2010. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:844-52.
3. ADA Position Statement. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
4. Umpiérrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Philips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44:790-5.
5. Pinero-Pilona A, Litonjua P, Avilés Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care* 2001;24:1014-8.
6. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *Osaka IDDM Study Group. N Eng J Med* 2000;342(5):301-7.
7. Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, Oriola, J, Gomis R, Conget I. Adult onset atypical (type 1) diabetes. Additional insights and differences with type 1 diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care* 2004;27:1108-14.
8. Balasubramanyam A, Garza G, Rodríguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes of diabetes prone ketosis. *Diabetes Care* 2006;29(12):2575-9.
9. Guía de práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo 1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2012.