

Actualización

Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia

Dres. VALERIA HIRSCHLER*, MARIA C. PREITI*, ALEJANDRO CAAMAÑO* y MAURICIO JADZINSKY*

Palabras clave: diabetes tipo 2, acantosis nigricans, sobrepeso, obesidad, insulinoresistencia, niños, adolescentes, hiperglucemia.

Key words: type 2 diabetes, acanthosis nigricans, overweight, obesity, insulin resistance, children, adolescents, hyperglycemia.

Arch.argent.pediatr 2000; 98(6): 382

INTRODUCCION

La diabetes tipo 2, enfermedad heterogénea caracterizada por hiperglucemia, históricamente fue considerada una enfermedad poco frecuente en la población infantojuvenil. Hoy se presenta en edades tempranas ligada al aumento de la obesidad, la cual se está convirtiendo en una enfermedad pediátrica epidémica.

En términos clínicos, puede definirse como sobrepeso a un índice de masa corporal (IMC) mayor al percentilo 85 y menor del 95 y como obesidad a un IMC mayor al percentilo 95.

La industrialización determinó un aumento de la obesidad en el mundo occidental. Argentina, inmersa en la globalización, se encuentra en una encrucijada epidemiológica en la que la urbanización, los cambios en la estructura demográfica y la incorporación de nuevas pautas de vida, están condicionando una transición en las patologías médicas y nutricionales de sus habitantes.

La diabetes tipo 2 afecta al 85% de la totalidad de los diabéticos. En nuestro país se estima que existen alrededor de 1.500.000 diabéticos, de los cuales 1.250.000 presentan diabetes tipo 2. Al ser esta enfermedad causa de graves complicaciones, como desarrollo acelerado de enfermedad coronaria, amputación de miembros inferiores, insuficiencia renal, primera causa de ceguera en adultos menores de 50 años, etc. y presentar una elevada morbilidad y mortalidad, la misma representa un serio problema de salud pública.

Son objetivos de la siguiente revisión bibliográfica: advertir a los médicos pediatras sobre la importancia de la enfermedad; establecer criterios de clasificación y diagnóstico de la diabetes tipo 2 en

niños y adolescentes, alertándolos sobre los factores de riesgo y presentación clínica, para que, al conocer la enfermedad, puedan diagnosticarla en las etapas más tempranas y tratarla adecuadamente, evitando así el desarrollo de complicaciones y, si es posible, prevenirla.

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS

Los mismos fueron publicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997.^{1,2}

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso), más un valor de glucosa plasmática obtenido al azar igual o superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Al azar significa en cualquier momento del día sin considerar el tiempo transcurrido desde la última ingesta.
2. Glucosa plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) en dos oportunidades. Se define como ayuno a la ausencia de ingesta calórica durante un mínimo de ocho horas.
3. Glucosa plasmática mayor de 200 mg/dl dos horas después de la carga durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa en dos oportunidades. La misma se realiza administrando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua acidulada para los mayores de 12 años o utilizando una solución al 20% con 1,75 g/kg de peso para los niños menores de 12 años o con un peso inferior a 30 kg.

CLASIFICACION DE DIABETES MELLITUS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

- Diabetes tipo 1 (destrucción de las células beta, usualmente progresa a la total insulino-deficiencia).

* Servicio de Nutrición, Hospital "Dr. Carlos G. Durand". Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Valeria Hirschler. Av. Las Heras 1868, 9° A. (1127) Ciudad de Buenos Aires.

1. Autoinmune.
2. Idiopática.
- Diabetes tipo 2.
- Otros tipos específicos.
 1. Defectos genéticos de la célula beta (por ejemplo: MODY).
 2. Defectos genéticos de la acción de la insulina (por ejemplo: insulinoresistencia tipo A).
 3. Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo: fibrosis quística [FQ]).
 4. Endocrinopatías (por ejemplo: síndrome de Cushing).
 5. Diabetes inducida por drogas (por ejemplo: glucocorticoides).
 6. Infecciones (por ejemplo: rubéola congénita).
 7. Formas poco comunes de diabetes autoinmunitarias.
 8. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes (por ejemplo: síndrome de Down).
- Diabetes mellitus gestacional (DMG).³

DIABETES TIPO 2. ETIOPATOGENIA

La diabetes tipo 2 es una enfermedad de etiología heterogénea, en la cual los factores ambientales desenmascaran la susceptibilidad genética, la que genera una interacción entre los dos factores etiológicos más importantes de la diabetes tipo 2: la insulinoresistencia y la disminución de la secreción de la célula beta pancreática.

Las características clínicas de los niños diabéticos tipo 2 sugieren que el defecto primario es la insulinoresistencia, la cual, en la evolución, determina el fallo de la célula beta.

La insulinoresistencia está determinada genéticamente, aunque también puede ponerse de manifiesto por factores ambientales (obesidad, sedentarismo). Como consecuencia de la misma se produce una disminución de la actividad de la insulina, en especial en los tejidos periféricos (hígado y músculo). Este déficit de acción debe ser compensado con un aumento de la producción pancreática de insulina; por ello, gran número de pacientes que durante este período son intolerantes a la glucosa, presentan hiperinsulinemia. En la evolución se produce un déficit de la secreción compensatoria de insulina, apareciendo la hiperglucemia en ayunas, momento en el que el diagnóstico se establece.⁴⁻⁶

La pubertad juega un rol importante en el desarrollo de diabetes tipo 2. Durante este período se produce una insulinoresistencia fisiológica con la

resultante hiperinsulinemia. La hormona de crecimiento (HNA GH) sería la responsable, debido a su incremento en este período y explicaría el pico de aparición de diabetes tipo 2 en la pubertad en individuos genéticamente predispuestos, expuestos en esta etapa a un ambiente favorable.

La obesidad determina un impacto adverso en el metabolismo de la glucosa. Los niños obesos presentan hiperinsulinemia; en ellos, el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 40% menor que en los no obesos. Se ha demostrado que el incremento de la grasa visceral en los adolescentes obesos se correlaciona directamente con la insulinemia basal y posestímulo y es inversamente proporcional respecto a la sensibilidad de la insulina.

Diferencias raciales en la sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes han sido informadas en varios trabajos.

Existe relación entre el desarrollo de diabetes tipo 2 y adolescentes con ovarios poliquísticos, al igual que con el bajo peso al nacer. La hipótesis del "thrifty genotype" establece que la mala nutrición fetal y en la primera infancia determinarían un menor desarrollo de las células beta con el consecuente detrimento de su función. En la población Pima se observó que tanto la macrosomía (> 4,5kg) como el bajo peso al nacer (< 2,5kg) se asocian a un incremento en el riesgo de padecer diabetes tipo 2.³

Como resumen de las anomalías fisiopatológicas de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, se puede decir que la enfermedad se caracteriza por:

- Insulinoresistencia periférica (tejidos muscular y adiposo).
- Incremento en la producción hepática de glucosa.
- Secreción alterada de insulina con hiperinsulinemia compensadora.
- Hiperglucemia persistente que determina menor sensibilidad a la insulina y toxicidad a nivel de la célula beta.

Todos estos elementos sugieren que niños genéticamente predispuestos, en presencia de factores ambientales moduladores, tienen riesgo aumentado de presentar diabetes tipo 2 durante un estado de insulinoresistencia fisiológica (pubertad) o patológica (obesidad).

CUADRO CLINICO

La prevalencia de diabetes en Estados Unidos en el grupo etario de 12-19 años es de 4,1/1.000, lo cual es significativo si se considera que la FQ,

una de las enfermedades hereditarias más frecuentes de la infancia, tiene una prevalencia de 0,3/1.000. Debe considerarse que alrededor del 20% de los pacientes presentan diabetes tipo 2. Recientes estudios informan un marcado aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes en los últimos 20 años. En los indios pima de Arizona, población conocida por la elevada prevalencia de diabetes tipo 2 (50% de los adultos), en estudios realizados entre 1992-1996 se determinó en el grupo de niños de 10-14 años una prevalencia de la enfermedad de 22,3/1.000 y de 50,9/1.000 en adolescentes entre los 15-19 años.

Esta emergencia de diabetes tipo 2 ha sido también informada por trabajos realizados en Tokio, Libia, Bangladesh, aborígenes de Australia, Canadá, etc.⁷

El 85% de los niños diabéticos tipo 2 presentan sobrepeso u obesidad, siendo los mismos los principales factores de riesgo modificables en la población pediátrica con esta enfermedad. La relación entre obesidad y diabetes tipo 2 está claramente ejemplificada en los indios pima, en los cuales los cambios en el estilo de vida, la industrialización, la automatización con el consiguiente sedentarismo y las dietas hipercalóricas trajeron aparejadas la obesidad y la diabetes tipo 2.

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los 10-14 años y en las niñas con mayor frecuencia que en los varones (1,5:1-2:1) y habitualmente un año antes debido a la presentación más temprana de la pubertad.

Un marcado predominio de diabetes tipo 2 infantojuvenil ha sido observado en grupos aborígenes, afroamericanos, hispanos y japoneses, determinando la importancia de la etnia.^{9,10}

La historia familiar positiva se encuentra presente en alto porcentaje: 45%-80% de los pacientes tienen por lo menos un padre con diabetes y 74%-100% un familiar de primero o segundo grados con diabetes tipo 2.

Existe también alta concordancia entre diabetes infantojuvenil y diabetes gestacional. La diabetes materna es un factor de riesgo específico para el desarrollo posterior de la enfermedad. En hijos de madres pimas diabéticas se encontró que más del 45% de los mismos desarrollaron diabetes entre los 20 y 24 años.⁸ Como hemos establecido previamente, el peso al nacer determinaría un mayor riesgo.

Otros elementos considerados factores de riesgo son la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la acantosis nígricans.^{11,12} Esta alteración se observa en los síndromes de insulino-

resistencia, asociándose a hiperinsulinemia y obesidad. El paciente presenta máculas hiperpigmentadas (piel negra y rugosa) en cuello, pliegues y axila. Histológicamente se caracteriza por papilomatosis e hiperqueratosis debiéndose el color negro al aumento del contenido de queratina del epitelio superficial. Esta lesión se presenta en la niñez con un pico a los 12 años. El 90% de los diabéticos tipo 2 la presentan.¹³

El comienzo de la enfermedad es insidioso, siendo dificultoso en un primer momento el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 1. Un 5-25% de los casos pueden comenzar con cetoacidosis. A diferencia de la población adulta, los niños con diabetes tipo 2 al momento del debut presentan cetonuria positiva en un 33% de los casos, siendo los anticuerpos GAD, ICA e IAA negativos.¹⁴⁻¹⁶

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

La tabla de la página siguiente resume los principales elementos a tener en cuenta al momento de realizar los diagnósticos diferenciales más frecuentes.¹⁷

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 dependerá de la presentación clínica, el espectro abarca desde hiperglucemia asintomática a cetoacidosis diabética.

El control clínico constituye uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento del paciente diabético tipo 2.

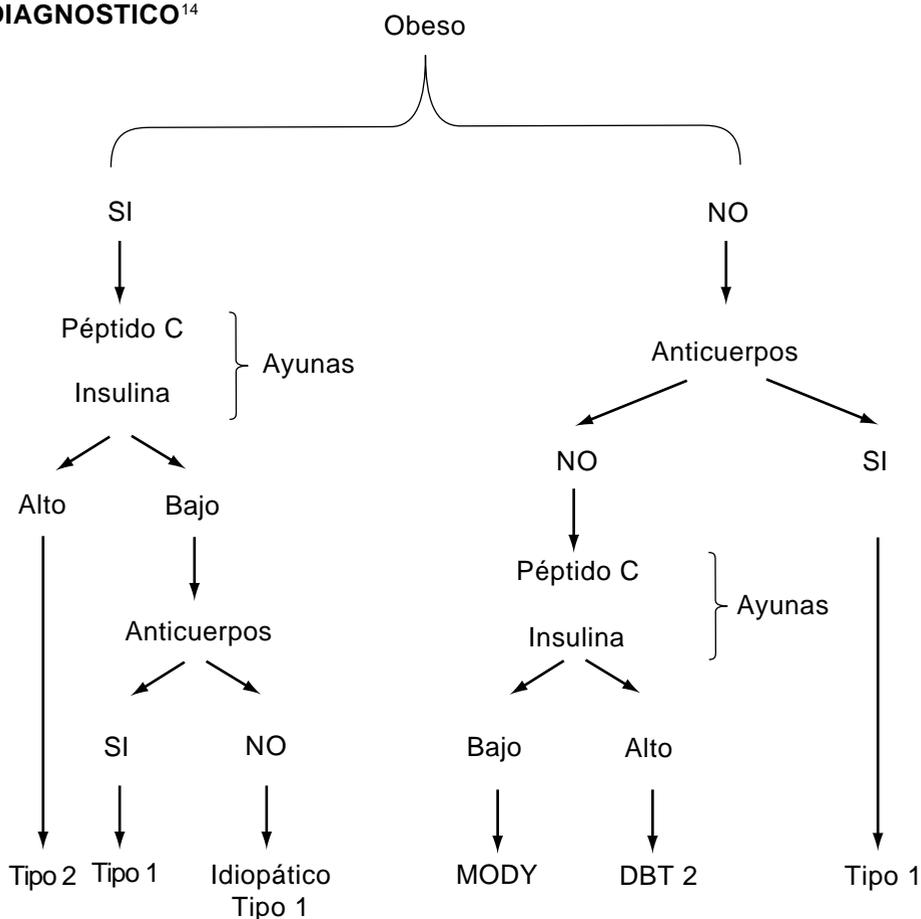
Siendo en alto porcentaje los pacientes obesos y sedentarios, el plan alimentario y el incremento de la actividad física son los pilares fundamentales del tratamiento, al igual que la educación del niño y su familia.

El ejercicio complementa al plan alimentario, ayudando al correcto desarrollo psicofísico del niño y el adolescente. Está bien establecido que el mismo mejora la sensibilidad a la insulina. La actividad física deberá ser constante, dependiendo de las preferencias, habilidades y estado físico, recomendándose muy especialmente la práctica de deportes grupales.

Se considera exitoso el tratamiento con dieta y ejercicio cuando se produce un cese de la excesiva ganancia de peso con un desarrollo normal, valores de glucemia en ayunas <126 mg/dl y hemoglobina Alc <7.¹⁴

Ya sea por falta de adaptación a un cambio de estilo de vida o simplemente por agotamiento gradual de la célula beta, en algunos pacientes es necesario instituir un tratamiento farmacológico

Características	Diabetes tipo 1	MODY	Diabetes tipo 2
Edad al debut	Pico a los 5 y 15 años	<25 años	Adolescentes, adultos jóvenes
Grupos étnicos predominantemente afectados	Caucásicos	Caucásicos	Hispanos, afroamericanos, americanos nativos.
Relación hombres/mujeres	1,1:1	1:1	1:1,5
Cuadro clínico al debut	Agudo, grave, requiere insulina	Subaguda, no requiere insulina	Subaguda, no requiere insulina
Anticuerpos antiislotos	Presentes	Ausentes	Ausentes
HLA DR3, DR4	Muy comunes	Frecuencia no incrementada	Frecuencia no incrementada
Cetoacidosis diabética	Común	Rara	Poco frecuente
Evolución	Insulinodependiente	No insulinodependiente	No insulinodependiente
Prevalencia de obesidad	Poco frecuente	Poco frecuente	Igual o superior al 90%
Familiar de grado con DBT	<15%	100%	Variable, aunque frecuente primer
Herencia	No mendeliana	Autosómica dominante	No mendeliana
Número de genes	Poligénica	Monogénica	Poligénica
Patogénesis	Destrucción autoinmunitaria de células beta: Insulinopenia	Insulinopenia	Insulinorresistencia + relativa insulinopenia

ALGORITMO DIAGNOSTICO¹⁴

para compensar la glucemia.

El último consenso de la ADA establece que, debido a que la fisiopatología de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes tendría gran similitud con la de los adultos, es razonable asumir la utilidad de las drogas hipoglucemiantes utilizadas en el tratamiento de éstos. Si bien, aclaran los autores, al momento actual la FDA no ha aprobado el uso de hipoglucemiantes en niños, se considera como droga de primera elección, de requerir el paciente tratamiento farmacológico, la metformina, que al actuar fundamentalmente sobre la insulinoresistencia, presenta menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas, disminuye los niveles de LDL y TG, normaliza las alteraciones ovulatorias en las adolescentes con síndrome de poliquistosis ovárica y en los pacientes en tratamiento con esta droga el peso no se modifica o bien descende.

La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, hepática, respiratoria, que cursan infecciones severas, embarazo u otras descompensaciones, en cuyo caso deben ser tratados con insulina.

De no obtener los resultados deseados luego de un tiempo prudencial de 3-6 meses, debe considerarse la adición de una sulfonilurea, secretagogos de insulina (metiglinida), inhibidores de las alfa glucosidasas o bien, insulina.

Es necesario detectar y tratar las comorbilidades, como la hipertensión arterial y la dislipidemia (alta frecuencia en los diabéticos tipo 2 de descenso de las HDL, aumento de los triglicéridos y alteraciones cualitativas [densas y pequeñas] de las LDL). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son las drogas de elección en niños diabéticos hipertensos.

Resulta también de gran valor la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las complicaciones. Son recomendables la determinación anual de microalbuminuria (valor normal hasta 30 mg/día), la evaluación oftalmológica y de la neuropatía diabética.

PREVENCION

Independientemente de la importancia de la predisposición genética, el avance en el entendimiento de la etiología y patogénesis de la diabetes tipo 2 ha permitido identificar un número importante de factores potencialmente reversibles, de lo que se infiere la importancia de la prevención de esta enfermedad. Deben realizarse estrategias de prevención tanto a nivel de la población general, actuando sobre la obesidad y el sedentarismo, como en grupos de alto riesgo que deben ser

correctamente identificados. En estos últimos puede actuarse cuando existen valores de normoglucemia o bien cuando ya presentan intolerancia a la glucosa.

En todos los casos, la intervención consiste en cambios en el estilo de vida: plan alimentario e incremento de la actividad física, recomendándose por lo menos 30 minutos diarios de actividad física, la limitación de actividades sedentarias y la promoción de la participación de los niños en deportes.

En el Estudio de Diabetes e Intolerancia a la Glucosa de Da Qing, 126 jóvenes chinos intolerantes tratados con dieta y ejercicio desarrollaron diabetes tipo 2 con una frecuencia 32% menor que el grupo no tratado.¹⁸

Todo paciente con sobrepeso y que presente por lo menos dos factores de riesgo debe ser evaluado cada 2 años a partir de los 10 años con glucemias en ayunas o bien con prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Pacientes de alto riesgo

- Historia de diabetes tipo 2 en familiares de primer o segundo grado.
- Raza (aborígenes, asiáticos, afroamericanos, etc).
- Signos o condiciones asociadas con insulinoresistencia:
 - acantosis nígricans;
 - hipertensión;
 - dislipidemia;
 - síndrome de ovario poliquístico.

CONCLUSIONES

El incremento de la obesidad y de la diabetes tipo 2 en la población infantojuvenil determina un grave problema en la salud pública.

Nos encontramos frente al surgimiento de la diabetes tipo 2 como enfermedad pediátrica. La misma se presenta con mayor frecuencia en adolescentes de sexo femenino, obesas, con historia familiar positiva, constatándose al examen físico acantosis nígricans. La determinación de anticuerpos es negativa y el tratamiento de elección: dieta y ejercicio.

El conocimiento de la enfermedad y del adecuado tratamiento trae luz al cuadro de situación, permitiendo detectar grupos de alto riesgo sobre los que se deben implementar medidas preventivas, o bien, una vez instalada la diabetes tipo 2, realizar un diagnóstico precoz evitando la aparición de sus complicaciones. ■

BIBLIOGRAFIA

1. The Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:S5-S19.
2. Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes. Informe del Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus. *Rev Soc Argent Diabetes* 1997; 31:3.
3. Rosembloom A. Type 2 Diabetes in Children. *Pediatrics* 2000; 105:671-680.
4. DeFronzo R. The Trimvirate: β cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-687.
5. DeFronzo R. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76:149-155.
6. Velho G. Genetic determinants of non insulin dependent diabetes mellitus, strategies and recent results. *Diabetes Metabol* 1997; 23:7-17.
7. Pinhas H. Increased incidence of non insulin dependent diabetes mellitus, among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128:608-615.
8. Knowler W. Diabetes incidence in Pima indians: Contribution of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113:144-156.
9. Arslanian S. Differences in the insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr* 1996; 129:440-443.
10. Dean H. Non insulin diabetes in Indian children in Manitoba. *Can Med Assoc* 1992;147:52-57.
11. Smith J. Characteristics of youth onset DMNID and DMID at diagnosis. *J Pediatr* 1997;100:84-91.
12. Braun B. Risk Factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines. *Diabetes Care* 1996;19:472-478.
13. Stuart Ch. Acantosis nigricans as a risk factor for non insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998; 37:73-80.
14. ADA Reviews. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:3.
15. Nagasaka S. Ketoacidosis onset type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes Care* 1998; 22:1376.
16. Pinhas H. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:484.
17. Winter W. Monogenic diabetes mellitus in youth. *Pediatric Endocrinol* 1999; 28:765-785.
18. Pan X. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.