
ACTUALIZACION

Diabetes mellitus tipo 1

Type 1 diabetes mellitus

Dr.: Juan Pablo Hayes Dorado*

Introducción

Se denomina diabetes mellitus al grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con complicaciones a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, especialmente de los ojos, riñones, nervios, vasos sanguíneos y corazón¹.

La diabetes tipo 1, se caracteriza por la destrucción de los islotes pancreáticos de células beta e insulinoopenia total; por lo que los individuos presentan la tendencia hacia la cetosis en condiciones basales. Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, cuya incidencia está aumentando, especialmente en niños menores de 5 años; afecta de manera importante la salud de la población, sobre todo a través de sus complicaciones crónicas o a largo plazo, que provocan una morbilidad frecuente y disminuyen de forma significativa las expectativas de vida.

Epidemiología

La incidencia de diabetes tipo 1, en niños y adultos, es variable, en diferentes grupos poblacionales; por ejemplo es baja en China y Venezuela (0.1 por 100.000 por año) y alta en Finlandia y Cerdeña (37 por 100.000 por año)².

En niños, ha aumentado su incidencia, en los últimos 50 años, tanto en países en vías de desarrollo, como en los desarrollados³.

Los casos nuevos de diabetes tipo 1, en menores de 5 años de edad, representan el 6.3% del total; en los niños de 5 a 9 años, el 3.1% y en los de 10 a 14 años, el 2.4% del total⁴.

El aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 es del 3 a 5% por año; este incremento es mayor en el grupo preescolar. Aproximadamente el 4% de los niños con diabetes tipo 1 tienen menos de 2 años al momento del diagnóstico⁵.

Los otros tipos de diabetes, diferentes a la diabetes tipo 1, en los niños, también han incrementado su incidencia. Han aumentado los pacientes con diabetes tipo 2, diabetes secundaria, síndrome de Wolfram y síndrome de Alstrom. Se estima que menos del 5% de niños con diabetes, lo conforman los síndromes relacionados con la diabetes⁶.

Respecto a la diabetes tipo 2, su diagnóstico era raro, en niños de USA, antes de 1990. Posteriormente, en 1994, este tipo de diabetes representó el 16% de los nuevos casos de diabetes en pacientes pediátricos. En 1999, en algunos lugares, la diabetes tipo 2 llegó a significar el 45% del total de diabetes en los niños.

* Médico pediatra. Hospital Santa Cruz. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra.

Clasificación

La diabetes tipo 1 se ha clasificado en dos tipos: “Diabetes inmunomediada”, en la que la destrucción de las células beta produce la deficiencia absoluta de insulina y “diabetes idiopática”, sin evidencias de autoinmunidad¹.

Para algunos, la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune causada por la destrucción selectiva de las células beta pancreáticas, productoras de insulina.

La diabetes neonatal, particularidad pediátrica importante, es una forma de diabetes rara, con una incidencia de 1/300.000 a 1/500.000 nacidos vivos; es de tipo monogénica y el 50 % es transitorio, remitiendo por varios meses, pudiendo reaparecer meses o años después.

Diagnóstico

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia. Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y de la Organización Mundial de la Salud, el diagnóstico puede llevarse a cabo en las tres situaciones siguientes:

- Presencia de síntomas clínicos y glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), independientemente de la hora de extracción en relación con las comidas.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
- Glucemia plasmática a los 120 minutos, en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (glucosa, 1.75 g/kg, máximo 75 g – P.T.O.G.) ≥ 200 mg/dL.

Cada una de las tres situaciones es suficiente para hacer el diagnóstico de diabetes. Un resultado anormal debe confirmarse con la repetición de la medición en dos ocasiones en dos días diferentes^{1,4}.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la diabetes descompensada están claramente definidos: poliuria, polidipsia, astenia y adelgazamiento inexplicado.

En la primera infancia, el aumento de la diuresis es enmascarado por el uso de pañales y la sed se manifiesta por llanto o irritabilidad, por lo que el diagnóstico se retrasa y los niños llegan a la consulta médica, frecuentemente, en cetoacidosis diabética⁴.

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 experimentan un período de remisión clínica parcial, caracterizado por un requerimiento bajo de insulina y prácticamente la normalización de la glucemia. Este período se prolonga por más tiempo, cuando la diabetes tipo 1 se presenta durante o después de la pubertad, en comparación a la que inicia en edades más tempranas de la vida⁷.

Se debe tomar en cuenta que la diabetes tipo 1 se asocia a varias enfermedades autoinmunes como son la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad gástrica autoinmune, enfermedad celíaca y enfermedad de Addison⁸.

La enfermedad celíaca se diagnostica en el 1.5 a 10% de los pacientes con diabetes tipo 1 (niños y adultos), en comparación al 0.5% de la población general.

Respecto a la tiroiditis de Hashimoto, su prevalencia en la población diabética es más elevada que en la población general, por lo que se recomienda la determinación anual de los anticuerpos anti-TPO y de los niveles de hormona tiroestimulante (TSH), como tests de rutina en los pacientes diabéticos, especialmente en niños mayores de 12 años de edad o con más de 9 años de enfermedad y en aquellos que presentan otra enfermedad autoinmune.

Por otro lado, la diabetes tipo 1 puede ser la manifestación inicial de varias poliendocrinopatías, ya que las otras enfermedades autoinmunes pueden estar en fase latente. Tres entidades clínicas distintas, causadas por desarreglos genéticos, están asociadas a múltiples desórdenes auto-inmunes: el síndrome linfoproliferativo autoinmune, las poliendocrinopatías autoinmunes (APSs) y la desregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligada a X (IPEX). La diabetes autoinmune o tipo 1, puede estar presente en las APSs y en la IPEX⁹.

No se recomienda la pesquisa sistemática de enfermedad adrenal y de otras patologías componentes de las poliendocrinopatías autoinmunes, en pacientes diabéticos, exceptuando la investigación de enfermedad celíaca y tiroiditis de Hashimoto.

Por otro lado, el incremento alarmante de la prevalencia de obesidad en los niños ha aumentado la incidencia de diabetes tipo 2 en todas las edades; por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial entre la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, ya que los factores fisiopatológicos que determinan la hiperglucemia no son los mismos.

Además de la obesidad, la historia familiar de diabetes tipo 2 y la ausencia de los anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa GAD-65, los niños con diabetes tipo 2 pueden distinguirse de aquellos con diabetes tipo 1, por una combinación de parámetros bioquímicos: péptido C (elevado en diabetes tipo 2), IGFBP-1 (elevada en diabetes tipo 1) y cetonas urinarias (frecuentes en diabetes tipo 1).

El incremento de la incidencia de la diabetes tipo 1 en niños, se ha atribuido a factores ambientales y el aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2 es explicada por el sedentarismo y la obesidad. Varios niños presentan la combinación de ambos tipos de diabetes; en ellos se evidencian signos de resistencia a la insulina y marcadores positivos de autoinmunidad de las células beta; esta nueva forma de diabetes se denomina “diabetes doble o híbrida”. Otros sinónimos de esta forma de diabetes son: diabetes tipo 1.5, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes insulino dependiente lentamente progresiva y diabetes atípica¹⁰.

Fase preclínica

La positividad de anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1, identifican la fase preclínica de la enfermedad; los anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1 son los anticuerpos anticélulas de los islotes (ICA), anticuerpos antiinsulina (IAA), anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (GAD)

y los anticuerpos antitirosina fosfatasa (IA2 o ICA512)¹¹.

Sin embargo, la negatividad de los anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (GAD) no es concluyente para descartar la existencia de un componente autoinmune específico en niños con diabetes.

Hasta la fecha, se considera que la evaluación de los autoanticuerpos en individuos en riesgo de desarrollar o con diagnóstico de diabetes, tiene un valor clínico limitado. Sin embargo, los estudios clínicos referentes a opciones terapéuticas para retrasar o tratar la diabetes tipo 1, requieren la evaluación de los anticuerpos asociados a la enfermedad¹².

Etiología

Diferentes procesos intervienen en el desarrollo de la diabetes, siendo la disminución de la acción de la insulina sobre los tejidos diana la base de las anomalías del metabolismo de la glucosa.

Susceptibilidad genética

La diabetes tipo 1 es una enfermedad compleja causada por varios factores genéticos y ambientales. Por más de tres décadas, estudios genéticos han identificado varias enfermedades genéticas y la lista de los locus genéticos relacionados; son varios los polimorfismos genéticos que han sido asociados a la diabetes tipo 1.

Se estima que el locus del antígeno leucocitario humano (HLA) explica más del 50 % de la agrupación familiar de la diabetes tipo 1 y el porcentaje restante es atribuido a múltiples locus. El genotipo HLA DR3/4 se ha asociado a autoinmunidad contra las células beta¹³.

Se ha descrito que el gen IFIH1, codificador de una proteína (RNA helicasa) que participa en la respuesta inmune ante las infecciones virales, es un factor de riesgo para la diabetes tipo 1 y para la artritis reumatoidea.

El estrés oxidativo en los pacientes diabéticos está acelerado por el incremento de la producción de especies de oxígeno reactivo, causado por la hiperglucemia y también por la menor habilidad del sistema de defensa antioxidante, explicada parcialmente por algunos polimorfismos genéticos de las enzimas antioxidantes.

Respecto a la diabetes neonatal permanente, se han reportado mutaciones en cuatro genes, responsables de la enfermedad; las más frecuentes son las mutaciones activadoras en las subunidades de los canales de K sensibles al ATP de las células beta. Las mutaciones del gen de la insulina representan la segunda causa más común de diabetes neonatal permanente.

Mecanismos celulares

La insulinitis autoinmune, causa de la diabetes tipo 1, comprende varias etapas que culminan con la muerte de las células beta. En la primera etapa, los péptidos específicos de células beta con epítopes antigénicos, son procesados por células presentadoras de antígenos en los ganglios linfáticos locales y se forman clones de linfocitos autoreactivos. Las reacciones mediadas por células y citoquinas son generadas contra las células beta. Paradójicamente las células beta contribuyen con algunas citoquinas que provocan la reacción inmune contra los islotes. Se desarrolla un círculo vicioso autoinmune; las células beta sufren apoptosis y la diabetes es inevitable.

Aunque se han descrito múltiples autoantígenos contra los islotes pancreáticos, reconocidos por los linfocitos T y autoanticuerpos, antes del desarrollo de la diabetes inmunomediada, se ha evidenciado que la autoinmunidad a la insulina juega un rol importante en la patogénesis de la enfermedad.

Entre las moléculas implicadas en el daño de las células beta se han descrito al factor de necrosis tumoral alfa y a la proteína quimioatrayente de monocitos 1 y entre las células que incrementan la destrucción de las células beta, las Th1 y Th17¹⁴.

Por otro lado, se ha descrito que la vitamina D inhibe procesos proinflamatorios, al suprimir la actividad incrementada de células inmunes que participan en la reacción autoinmune; el suplemento de vitamina D es beneficioso en los trastornos autoinmunes mediados por linfocitos Th-1. Se ha reportado que la suplementación óptima de vitamina D durante los primeros años de vida, constituye un factor de protección contra la diabetes tipo 1².

Factores medioambientales

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune órgano-específica, causada por la tolerancia inmune alterada a proteínas específicas, determinando la destrucción de las células beta, en individuos predispuestos genéticamente. La enfermedad es desencadenada por factores ambientales, incluyendo infecciones virales, entre las cuales se han reportado las causadas por rotavirus, que tienen un rol en la inducción de la diabetes tipo 1, por mimetismo molecular¹⁵.

En personas predispuestas genéticamente, se han descrito, como desencadenantes de la diabetes tipo 1, varias infecciones virales: enterovirus, rubeola, parotiditis, infección por rotavirus, parvovirus y citomegalovirus. Los probables mecanismos virales implicados en el desarrollo de la diabetes tipo 1 son cuatro: lisis celular, activación de células T autoreactivas, disminución de células T reguladoras y mimetismo molecular¹⁶.

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 luego de la exposición a factores ambientales que estimulan el sistema inmune intestinal, como las infecciones enterovirales y proteínas de la leche de vaca, sugiere una relación fuerte entre el sistema inmune intestinal y la patogénesis de la diabetes tipo 1.

Por otro lado, el crecimiento linear acelerado y el incremento de masa corporal (sobrepeso, obesidad) contribuyen al aumento de la incidencia de diabetes tipo 1, explicado por el estrés al que se someten las células beta, secundario a la hiperinsulinemia y disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁷.

Tratamiento

En el tratamiento de los niños diabéticos, son importantes la alimentación, el ejercicio físico, la insulino-terapia y el autocontrol, al cual se llega mediante una educación diabetológica intensa.

La terapia debe permitir al niño llevar una vida prácticamente normal, con ausencia de sintomatología y de complicaciones agudas de su enfermedad; debe garantizar el desarrollo somatopsíquico normal e impedir la aparición de complicaciones crónicas.

El objetivo específico del tratamiento para cada niño con diabetes tipo 1 será el de alcanzar el nivel más bajo de hemoglobina glucosilada HbA1c (menor a 7.5%), sin inducir hipoglucemias severas¹⁸.

Para ello cualquier esquema terapéutico debe plantearse en forma individualizada, adaptado a cada caso; el papel de la familia es tanto mayor cuanto menor es el niño diabético.

El equipo diabetológico pediátrico debe estar integrado por un endocrinólogo pediátrico, una enfermera especialista en diabetes, un dietista, un trabajador social y un psicólogo¹⁹.

1. Alimentación

El plan de alimentación debe ser individualizado, preferentemente bajo la guía de un nutricionista con experiencia en el tratamiento de pacientes diabéticos; se tomarán en cuenta las preferencias alimentarias de cada niño, las influencias culturales, la actividad física y el horario de alimentación familiar. El conteo de carbohidratos es un requisito para adaptar la insulino-terapia a la ingesta alimentaria²⁰.

En los adolescentes con diabetes tipo 1, el mantener un patrón regular de alimentación (horario), la ingesta de fibra, el mayor consumo de frutas y verduras, además de la menor ingestión de bebidas azucaradas, se asocia con un mejor control glucémico²¹.

El mayor riesgo de aterosclerosis en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, se ha relacionado al mayor consumo de alimentos, especialmente de

grasas saturadas, además de la ingesta escasa de fibra, frutas y vegetales.

2. Ejercicio físico

La actividad física regular es una de las piedras angulares del tratamiento de la diabetes tipo 1²². Con el ejercicio, los pacientes aumentan la sensación de bienestar, mejoran su calidad de vida, la composición corporal y los niveles de presión arterial, además de disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas a la diabetes²³.

Es importante la regularidad del ejercicio físico, porque éste colabora con el control del peso corporal y el trabajo cardiovascular; disminuye el pulso, la presión arterial y mejora el perfil lipídico del paciente diabético²⁰.

3. Insulino-terapia

La insulina constituye la principal base terapéutica de la diabetes tipo 1, aunque insuficiente por sí misma para conseguir normalizar los trastornos metabólicos de la enfermedad.

La administración de análogos de insulina de acción ultrarrápida (insulina aspartato, insulina glulisina e insulina lispro) inmediatamente antes de las comidas y de análogos de acción prolongada (insulina glargina e insulina detemir), para cubrir los requerimientos basales, representa el esquema intensivo de insulino-terapia más frecuentemente indicado^{18,24}. En muchos países, el uso de análogos de insulina está aprobado sólo para mayores de seis años; sin embargo, ya se los ha utilizado en niños de uno a cinco años de edad²⁰.

Se ha obtenido un mejor control glucémico con insulina glargina combinada con insulinas de acción rápida, respecto al esquema de insulina NPH en combinación con insulinas de acción rápida²⁵.

Por otro lado, la bomba de infusión continua de insulina subcutánea, desde hace algunos años, se ha constituido en un método de insulino-terapia común en pacientes diabéticos pediátricos; es flexible y la liberación de la insulina es más precisa; además, en

general, produce menos eventos de hipoglucemia, en comparación al método de múltiples inyecciones diarias de insulina⁹. Algunos autores no han reportado diferencias, en niños diabéticos menores de seis años, en el control metabólico (hemoglobina glucosilada) ni en el número de eventos hipoglucémicos, al comparar, la terapia con bomba de insulina y el tratamiento con múltiples inyecciones diarias²⁶⁻²⁸.

La administración de análogos de insulina en niños diabéticos y el uso de la bomba de insulina han disminuido el número de hipoglucemias severas en los pacientes, sin embargo no en la magnitud que se esperaba.

Respecto a la dosis diaria de insulina que requiere un niño diabético, ésta es variable. Se ha descrito como el percentil 50 de la dosis a los tres años de edad, 0.67 U / kg de peso y a los 13 años, 0.93 U / kg; el requerimiento aumenta a mayor edad, desde la infancia hasta la adolescencia²⁹.

Hoy en día se está investigando con nuevas terapias como son: la pramlintida, análogo sintético de la amilina, mejora la hiperglucemia postprandial, la insulina inhalada y el trasplante de células de islotes y al de células madre¹⁸.

Complicaciones

Las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1 pueden dividirse en microangiopáticas, que incluyen: nefropatía, retinopatía y neuropatía; y macroangiopáticas, las cuales son la afectación coronaria, cerebrovascular y vascular periférica.

La complicación microvascular o macrovascular es rara en el niño e incluso en el adolescente con larga evolución de la enfermedad; pero, es precisamente en estas edades cuando empieza a instaurarse, por lo que es de gran importancia reconocerla; las primeras fases pueden detectarse de dos a cinco años después del diagnóstico de diabetes tipo 1. El mejor control glucémico es el patrón de oro para prevenir las complicaciones³⁰.

Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S55-60.
2. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G, et al. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence - what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):S6-14.
3. Peter S. Trends in the incidence of type I diabetes mellitus worldwide. *West Indian Med J* 2007;56:264-9.
4. Calliari LE, Monte O. Abordagem do diabetes melito na primeira infância. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:243-9.
5. Cody D. Infant and toddler diabetes. *Arch Dis Child* 2007;92:716-9.
6. Barrett TG. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):15-23.
7. Dost A, Herbst A, Kintzel K. Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:33-7.
8. De Graaff LC, Smit JW, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Neth J Med* 2007;65:235-47.
9. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2403-7.
10. Purushothaman R, Ramchandani N, Kazachkova I. Prevalence and clinical features of type 1.5 diabetes mellitus in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:981-7.
11. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008;41:11-8.
12. Isermann B, Ritzel R, Zorn M. Autoantibodies in diabetes mellitus: current utility and perspectives. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:483-90.
13. Gullstrand C, Wahlberg J, Ilonen J. Progression to type 1 diabetes and autoantibody positivity in relation to HLA-risk genotypes in children participating in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 2008;9(Suppl 3):182-90.
14. Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:554-64.

15. Ballotti S, de Martino M. Rotavirus infections and development of type 1 diabetes: an evasive conundrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:147-56.
16. Van der Werf N, Kroese FG, Rozing J et al. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:169-83.
17. Przemyslaw J, Polanska J, Polanski A. Does social–economical transformation influence the incidence of type 1 diabetes mellitus? *Pediatr Diabetes* 2008;9:202-7.
18. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child* 2007;92:1015-9.
19. Dejkhamron P, Menon RK, Sperling MA. Childhood diabetes mellitus: Recent advances and future prospects. *Indian J Med Res* 2007;125:231-50.
20. Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Paediatrica* 2007;96:1560-70.
21. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C et al. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007;50:2044-51.
22. Hayes D, Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc* 2008;108:S19-23.
23. Rachmiel J, Buccino J, Daneman D. Exercise and type 1 diabetes mellitus in youth; review and recommendations. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:656-65.
24. Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):49-56.
25. Hassan K, Rodríguez LM, Johnson SE, et al. A randomized, controlled trial comparing twice-a-day insulin glargine mixed with rapid-acting insulin analogs versus standard neutral protamine Hagedorn (NPH) therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatrics* 2008;121:466-72.
26. Rabbone I, Bobbio A, Di Gianni V, et al. Intensive insulin therapy in preschool-aged diabetic children: from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion through indwelling catheters. *J Endocrinol Invest* 2008;31:193-5.
27. Opiari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007;8:377-83.
28. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med* 2008;25:80-5.
29. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol* 2008;158:543-9.
30. Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of long-term diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):40-8.