

Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica

M.^aJ. Amaya, E. Colino, M. López-Capapé, M. Alonso y R. Barrio

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

En las dos últimas décadas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado en la edad pediátrica, sobre todo en ciertas etnias, de forma paralela al incremento en la prevalencia de obesidad. El diagnóstico diferencial entre diabetes mellitus tipo 1 y 2 puede resultar difícil debido al solapamiento de las características clínicas entre ambas. En nuestra unidad, entre 300 pacientes seguidos por diabetes, sólo el 1% de éstos padece DM2. De los 3 casos, dos son adolescentes obesos y con antecedentes familiares de DM2, un tercer caso corresponde a una niña impúber, con sobrepeso y sin historia familiar de diabetes. El diagnóstico fue accidental en dos de ellos y uno se manifestó con cetoacidosis. Las diferencias entre los 3 pacientes pone de manifiesto la gran diversidad clínica y sugiere la implicación de diferentes factores en la patogénesis de la DM2.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad. Niños. Adolescentes.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE PEDIATRIC AGE GROUP

In the past two decades, type 2 diabetes mellitus has increased in children and adolescents, especially within certain ethnic groups. This increase has been parallel to the rising prevalence of obesity. Because of the overlap between some clinical characteristics, the differential diagnosis between type 1 and 2 diabetes is difficult. Of 300 diabetic patients in our diabetes section, only three (1%) had type 2 diabetes. Two patients were obese adolescents with a positive family history of type 2 diabetes mellitus; the third patient was a prepubertal, overweight girl with no family history of this disorder. The diagnosis was incidental in two patients and one patient presented with ketoacidosis. The differences between the three patients reveal the great clinical variability of this disorder and suggest that various underlying factors are involved in the pathophysiology of type 2 diabetes.

Key words:

Type 2 diabetes mellitus. Obesity. Children. Adolescents.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha producido un cambio notable en la incidencia de los distintos tipos de diabetes en la edad pediátrica. En algunos países, la diabetes tipo 1A (DM1A) o autoinmune constituía previamente el 99% de las formas diagnosticadas en la población infantil. En la actualidad la incidencia de diabetes tipo 2 (DM2) en Estados Unidos ha pasado del 8 al 45% y en determinadas etnias llega hasta el 94%¹. Aunque la DM1A sigue siendo predominante, el diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2 se complica debido al solapamiento entre las características clínicas de ambas (tabla 1); en un estudio realizado en población pediátrica, se comprobó que hasta el 25% de los casos inicialmente diagnosticados como DM1 eran de tipo 2. La DM1A se presenta característicamente en sujetos sin sobrepeso, con síntomas cardinales, y en el 30-40% de los casos se manifiesta con cetoacidosis. Sin embargo, la mayor prevalencia de obesidad en la

TABLA 1. Comparación de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) en la edad pediátrica

	DM2	DM1
Sobrepeso (%)	85%	< 24%
Glucosuria (%)	85%	100%
Cetosis/cetonuria (%)	25-33%	100%
Cetoacidosis al inicio (%)	5-25%	30-40%
Historia familiar de DM2 (%)	74-100%	5%
GAD (+)	30%	85-98%
Péptido C basal	Normal o ↑	↓
Insulinemia basal	Normal o ↑	↓
Asociación con:	HTA Dislipemia Síndrome de ovario poliquístico	Otras alteraciones autoinmunes

GAD: anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico; HTA: hipertensión arterial.

Correspondencia: Dra. R. Barrio.

Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,4. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Recibido en julio de 2004.

Aceptado para su publicación en octubre de 2004.

población general hace que ésta también sea más frecuente en los pacientes con DM1, y llegan a presentarla hasta el 24% de los casos al diagnóstico². Se ha descrito una mayor frecuencia de antecedentes familiares de DM2 en sujetos con DM1 comparado con controles e incluso, en algunos casos, positividad de los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa propios de la diabetes autoinmune³.

La DM2 tiene un pico de incidencia entre los 12 y los 16 años, que coincide con estadios medios o finales de la pubertad, pueden tener cetosis e incluso cetoacidosis, pérdida de peso leve y en el 90% de los casos se observa acantosis *nigricans*, que indica hiperinsulinismo de larga evolución^{4,5}.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

En nuestra población actual, de 300 pacientes diabéticos sólo el 1% presentan DM2. Las características clínicas, bioquímicas y de evolución se describen en la tabla 2.

Caso 1

Varón de 13 años, púber, con obesidad grave, con sintomatología cardinal de diabetes y cetoacidosis. Al inicio se instauró tratamiento con insulina y posteriormente, en función de las características clínicas y sospechando la presencia de una DM2, se suspendió el tratamiento insulínico. Se incidió en el control de la ingesta y se pasó a

metformina, con buen resultado en cuanto a pérdida de peso y mejoría del control metabólico.

Caso 2

Niña de 9 años, impúber, sin antecedentes de DM2, con sobrepeso, asintomática, en la que casualmente se detectó una glucemia basal elevada y se le practicó una sobrecarga oral de glucosa que fue diagnóstica de diabetes. Inicialmente controlada con dieta y ejercicio, acabó precisando tratamiento farmacológico al persistir hiperglucemias posprandiales. Se inició tratamiento con inhibidores de la α -glucosidasa y posteriormente con metformina que fueron mal tolerados, por lo que se cambió a repaglinida 0,5 mg antes de cada ingesta, previo consentimiento informado. Actualmente presenta normopeso y un buen control de glucemias preprandiales y posprandiales, aunque persisten valores anómalos en la sobrecarga oral de glucosa, siendo los valores de glucemia basal y a las 2 h de 115 mg/dl y 308 mg/dl, respectivamente, y los de insulinemia basal y a las 2 h de 10 μ U/ml y 32 μ U/ml.

Caso 3

Niña de 11 años, púber, obesa, asintomática, diagnosticada casualmente por glucemia basal elevada en rango de diabetes. Cabe destacar, como antecedentes de interés, la presencia de obesidad y DM2 en la madre. Se le reco-

TABLA 2. Características de los tres casos de DM2

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Valores normales
Edad (años)/sexo	13/V	9/M	11/M	–
Raza	Hispana	Caucásica	Caucásica	–
Motivo de consulta	Cetosis diabética	Hallazgo casual	Hallazgo casual	–
IMC (DE)	+ 8,69	+ 1,9	+ 4,07	± 2 DE
Acantosis <i>nigricans</i>	Sí	No	No	–
Peso recién nacido a término (g)	5.500	2.500	4.000	–
Antecedentes familiares DM2	Madre	No	Madre/abuela	–
Glucemia basal (mg/dl)	420	116	155	< 100 mg/dl
Glucosa 120 min tras sobrecarga oral	–	264	189	< 140 mg/dl
Insulinemia basal (μ U/ml)	24,8	19,1	62,6	< 15 μ U/ml
Péptido C (ng/ml)	2,4	2,3	2,4	1,1-5 ng/ml
IA2, GAD, ICA	Negativos	Negativos	Negativos	–
HDL (mg/dl)	30	41	27	< 40 mg/dl
PA (mm Hg)	132/67	100/62	125/75	< P ₉₀
HbA _{1c} al diagnóstico (%)	11,4	5,7	6,9	5,1 \pm 0,31 %
Tratamiento actual	Dieta, ejercicio y metformina	Dieta, ejercicio y repaglinida	Dieta y ejercicio	–
Media HbA _{1c} último año (%)	7	5,6	5,25	–
Tiempo de evolución	10 meses	7 años	7 años	–
IMC (DE) actual	+ 7,5	– 0,4	+ 4,95	–

IMC (DE): índice de masa corporal en desviaciones estándar (Dr. Hernández); IA2: anticuerpos antitirofosfatasa; GAD: anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico; IAA: anticuerpos antiinsulina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; P: percentil; PA: presión arterial; HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c}. Valoración de la alteración hidrocarbonada según la American Diabetes Association (ADA) 1997, modificado 2003²⁰. Valoración de la presión arterial según Task Force 1997.

mendó dieta, ejercicio y pérdida de peso, con lo que inicialmente mejoró el control metabólico. En su evolución posterior se ha mantenido bien controlada a pesar de fluctuaciones en el peso.

DISCUSIÓN

En los últimos años la incidencia de DM2 en adultos está aumentando de forma alarmante. Se prevé que en el año 2025 el 6,2% de la población mundial esté afectada, con un aumento más acusado en los países desarrollados⁶. Este cambio afectará fundamentalmente a los adultos; sin embargo, cada vez se diagnostica con más frecuencia en jóvenes, adolescentes e incluso niños.

La DM2 es una enfermedad de etiología heterogénea y multifactorial, en la que están implicados factores genéticos y ambientales, como la obesidad, la ingesta de grasas y la vida sedentaria. En la edad pediátrica se ha observado en las dos últimas décadas una relación clara entre el incremento de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la obesidad⁷. La mayoría de los datos disponibles en la actualidad proceden de estudios realizados en la población infantil norteamericana, donde la prevalencia de obesidad es del 15% entre 6 y 19 años y del 10% de 2 a 5 años^{4,8}. Estudios más recientes hacen referencia al 20% de la población por encima del P₈₅ de índice de masa corporal (IMC) para su edad y sexo. En España alrededor del 6% de los niños y el 10% de los adolescentes son obesos⁹.

Existen datos sobre la mayor frecuencia de DM2 en población pediátrica obtenidos en países como Australia, Canadá o Japón¹⁰, en el que se ha encontrado que la prevalencia casi se ha duplicado, pasando de 7,5 casos/100.000 habitantes en los años 1975-1980 a 13,9/100.000 entre 1991 y 1995. En Estados Unidos las cifras varían considerablemente según las etnias estudiadas: la máxima prevalencia la tienen los indios pima, con el 22,3% entre 10 y 14 años y 50,9% entre 15 y 19 años^{11,12} seguidos de afroamericanos e hispanos, en los que se ha encontrado mayor resistencia a la insulina que en los caucásicos^{13,14}.

Los estudios en Europa son escasos. Destaca uno de 520 escolares obesos, caucásicos, residentes en Alemania, en el que se observó alteración del metabolismo de la glucosa en el 6,7%, de los que sólo el 1,5% tenían diabetes. Los 8 casos de diabetes (6 niñas y 2 niños) estaban púberes, eran más obesos y más altos que los que no presentaban ninguna alteración del metabolismo de la glucosa, presentaban mayores niveles de insulinemia y péptido C basales, así como mayor resistencia a la insulina. Los anticuerpos antitirofosfatasa (IA2), antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y antiinsulina (IAA) fueron negativos en todos los casos y se encontró como factor de riesgo el grado de obesidad y la presencia de DM2 en uno de los padres¹⁵. En el Reino Unido, Ehtisham et al¹⁶ publicaron una serie de 8 adolescentes obesas

con DM2, todas eran de origen asiático y tenían antecedentes familiares de diabetes. Se encontró resistencia a la insulina con autoanticuerpos pancreáticos negativos y todas estaban asintomáticas al diagnóstico. En otra serie británica, Drake et al¹⁷ recogen 4 casos de adolescentes caucásicos, 3 mujeres y un varón, obesos; tres de ellos presentaron al diagnóstico poliuria y polidipsia y hubo un caso de cetoacidosis

En nuestra serie, las características de los casos 1 y 3 se asemejan a las de otras poblaciones, con obesidad, antecedentes familiares de DM2 y pertenencia a un grupo étnico de riesgo (caso 1), datos que hacen sospechar la presencia de DM2 (tabla 2). El caso 1 incluso cumplía criterios de síndrome metabólico con hipertensión, lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuidas, elevación de las transaminasas y esteatosis hepática. Por el contrario, el caso 2 presenta rasgos atípicos, como son la edad de comienzo más precoz y la ausencia de obesidad (sólo presentaba inicialmente sobrepeso) y de antecedentes familiares de DM2. Todo ello sugiere la participación de otros factores en la patogenia de la diabetes, probablemente intrínsecos, no relacionados con la resistencia a la insulina inducida por la obesidad o el desarrollo puberal.

El tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica sigue las mismas pautas que en el adulto: evitar el sobrepeso, la dieta y el ejercicio deben ser las medidas terapéuticas iniciales. Aunque el tratamiento con metformina sólo está admitido por la Food and Drug Administration (FDA) y la American Pediatric Association en los pacientes pediátricos con DM2, otros fármacos utilizados en adultos también se utilizan en niños en la práctica clínica¹⁸. La experiencia con repaglinida es limitada, no existen publicaciones específicas pediátricas, excepto un estudio de Morán¹⁹ en pacientes con diabetes relacionada con fibrosis quística que incluía adolescentes.

La prevalencia creciente de la DM2 en la edad pediátrica obliga a establecer métodos eficaces de detección precoz y a la intervención en estadios iniciales. Las particularidades de esta enfermedad en los adolescentes incluyen una evolución más rápida de la historia natural de la enfermedad hasta la aparición de diabetes y exposición a la hiperglucemia más precoz, lo que implica un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en adultos jóvenes^{1,6,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brosnan CA, Upchurch S, Schreiner B. Type 2 diabetes in children and adolescents: An emerging disease. *J Pediatr Health Care* 2001;15:187-93.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-9.
3. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, β -cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2954-6.

4. Aye T, Levitsky LL. Type 2 diabetes: an epidemic disease in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:411-5.
5. Cruz M, Torres M, Aguilar-Herrera B, Pérez-Johnston R, Guzmán-Juárez N, Aranda M, et al. Type 2 diabetes mellitus in children- an increasing health problem in Mexico. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:183-90.
6. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:1798-811.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
8. Goran MI, Ball GDC, Cruz M. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1417-27.
9. Barrio R, Alonso M, López-Capapé M, Colino E, Mustieles M. Predisposing factors for type 2 diabetes and cardiovascular risk in childhood. Obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension: Dysmetabolic syndrome. *Endocrinol Nutr* 2004;51:325-35.
10. Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, Ishihara T, Sawanobori E, Mochizuki M, et al. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000;49:186-91.
11. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Ríos N, Giell LS, Valdez R, et al. Type 2 among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
12. Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on Type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics* 2004;114:259-62.
13. Lipton R, Keenan H, Onyemere KU, Freels S. Incidence and onset features of diabetes in African-american and latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:135-42.
14. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: Race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2534-40.
15. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Mucic R, Hay B, Mayer H, et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes* 2004;28:307-13.
16. Ehtisham S, Barret TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children- an emerging problem. *Diabet Med* 2000;17:867-71.
17. Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JPH. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002;86:207-8.
18. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: The risks of complications. *Horm Res* 2002;57(Suppl 1):34-9.
19. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin Lispro or Repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1706-10.
20. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.