

El Diagnóstico de la Fase Preclínica de la Diabetes Juvenil. Un Reto para el Pediatra.

Roberto Covarrubias-Espinoza*

RESUMEN

La prevalencia de la diabetes en el mundo se incrementa considerablemente, estimándose para el año 2025 un promedio de 300 millones de personas que padecan este problema, por lo que probablemente México ascenderá al séptimo lugar. El número total de muertes relacionadas por esta causa en América Latina y el Caribe podrían ascender a alrededor de 300,000 por año. Los síntomas clínicos de la enfermedad son el resultado de un proceso de destrucción lento de las células productoras de insulina, de naturaleza autoinmune y se inicia principalmente en individuos susceptibles genéticamente en interacción con factores ambientales. El proceso autoinmune puede progresar durante meses -incluso años- antes de la aparición de los síntomas, actúa a través de una respuesta mediada por citoquinas (interferón alfa, factor de necrosis tumoral o interleuquinas) que son las encargadas de la destrucción de células beta. Cada vez es más frecuente la presentación grave de DM tipo 1, la cetoacidosis como debutante por lo que es nuestro interés el tratar de motivar al clínico para identificar o formular un cuadro clínico antes del inicio de la enfermedad, siendo necesario realizar más investigación al respecto, debiendo iniciar estudios preventivos dirigido a familiares de primer grado con diabetes Mellitus Insulinodependiente (DMI) de mayor riesgo de desarrollar el cuadro clínico en nuestro entorno.

Palabras Clave: Diabetes insulinodependientes/ fase preclínica y prevención.

SUMMARY

The prevalence of diabetes worldwide has grown considerably, estimating that by the year 2025 an average of 300 million people would suffer from this problem, and probably México would be in seventh place. The total number of deaths related in Latinamerica and the Caribbean could rise around 300,000 each year. The clinical symptoms of the disease are the results of a slow destruction of insulin production cell process of autoimmune nature and initiates mainly in genetic susceptibles individuals combined with environment factors, it works by a cytokine (interferon Alpha, FNT, interleukin) mediated response, that are the responsables of the destruction of B cells. Each time is more frequent the grave Ketoacidosis presentation and being of our interest to try to motivate the clinician to identify the symptoms before the beginning of the disease, being necessary more research on the matter and establishing more preventive studies on familial backgrounds with insulin-dependent diabetes mellitus of higher risk of developing clinical symptoms in our environs.

Key Words: Insulin-dependent diabetes / preclinic phase and prevention.

* Jefe del Servicio de Pediatría Centro Médico Dr. Ignacio Chávez.

Sobretiros: Dr. Roberto Covarrubias Espinoza, Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, Juárez y Aguascalientes, Hermosillo Sonora.

INTRODUCCIÓN

En la diabetes Mellitus insulinodependiente mal controlada, existe un estado de hiperglicemia crónica que condiciona las complicaciones renales, oftalmicas, vasculares y neurológicas¹, es mediado por un proceso inmunológico que destruye progresivamente las células beta, secretoras de insulina, localizadas en los islotes de langerhans del páncreas. Iniciando años previos, al inicio del cuadro clínico. A pesar del avance de las investigaciones médicas no se ha logrado curar la enfermedad, por lo que adquieren importancia los intentos destinados a prevenirla en los parientes de primer grado, cuyo riesgo de adquirir la enfermedad es 10 a 20 veces superior al de la población general².

Para efectuar cualquier intervención en el sistema inmune, que altere la historia natural de esta enfermedad, se debe reconocer los individuos susceptibles de desarrollar DMI. Para ello se utiliza la determinación de marcadores inmunológicos como son a) los anticuerpos antiislotes pancreáticos (ICA) que puede aparecer en sangre en un periodo largo que puede llegar incluso de 5 a 10 años antes de que aparezca la enfermedad clínica; b) anticuerpos anti-insulina (AAI) se ha descrito la presencia en el 100% de los casos cuando eran menores de 5 años de edad, en el 62% en niños entre los 5 y 15 años y el 15% en sujetos mayores; c) anticuerpo antidescarboxilasa del ácido glutámico (GADA) estos aparecen en el 70-80% de los individuos en estado de prediabetes y se consideran los marcadores inmunológicos más precoces, 10 años antes de la enfermedad y hasta 30 años después del diagnóstico; d) anticuerpos tiroxín-fosfatasa (IA-2) se detectan en suero algunos meses antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad^{3,4}; e) entre los marcadores bioquímicos esta el test de tolerancia a la glucosa vía intravenosa (TTGIV) y en los que son positivos ($\pm 35\%$), miden la primera fase de secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa endovenosa (FPRI); los sujetos susceptibles o con mayor riesgo de desarrollar DMI son aquellos con ICA (+) y FPRI menor al p10 de la población de referencia⁵. En el desarrollo de la historia natural de esta entidad y como expresión del daño progresivo de las células insulinosecretoras, inicialmente aparecen marcadores inmunológicos que circulan en la sangre, seguido de alteraciones en la secreción de insulina y, finalmente cuando la mayoría de células beta son destruidas, inicia las manifestaciones clínicas.

Existen numerosas pruebas que demuestran la existencia de factores ambientales necesarios para desencadenar una respuesta autoinmune contra las células beta, mediante su interacción con factores genéticos predisponentes. Su interrupción del proceso autoinmune, pudiera preservar la masa celular y no causar deficiencia de insulina por consiguiente no pudiera presentar el cuadro clínico. La prevención primaria en DMI es definida como las actividades dirigidas a prevenir la enfermedad, tanto en individuos susceptibles como en poblaciones, a

través de la modificación de factores o determinantes de riesgo ambiental o de comportamiento, o intervenciones específicas en individuos susceptibles, significando, cualquier actividad realizada anterior al desarrollo clínico evidente de la diabetes mellitus, según el criterio de diagnóstico para la OMS con el objeto específico de prevenir tal desarrollo⁶.

Los estudios en los que se estiman los costos de la enfermedad son importantes por varias razones. En primer lugar, porque son métodos para demostrar el impacto económico de la enfermedad conjuntamente con las estimaciones de mortalidad y morbilidad asociadas a la misma. En segundo lugar, porque permiten la comparación entre las diferentes enfermedades y conocer la distribución de los costos entre los distintos tipos de recursos empleados como son: visitas, hospitalizaciones, consumo de fármacos, complicaciones etc. Los pacientes diabéticos consumen de 2-5 veces más recursos sanitarios en proporción a la población no diabética, sabiendo que los costos se van incrementando año con año en algunos países desarrollados^{7,8}.

La relativa elevada incidencia de DMI en familiares de primer grado, refleja la influencia del componente genético en su desarrollo. Esta susceptibilidad se localiza en varios genes y, especialmente, en el que controla la respuesta inmunitaria denominado complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), conocido en el hombre como Human Leucocyte Antigens (HLA) y localizado en el brazo corto del cromosoma 6⁹.

Los factores ambientales desempeñan un importante papel en la génesis de la DMI, habiendo estudios que demuestran que el factor geográfico influye en la incidencia de la enfermedad. Por otra parte, la incidencia de la DMI es diferente cuando se comparan poblaciones genéticamente homogéneas que viven en zonas distintas, habiéndose observado disminución de su prevalencia, razón por la que se piensa que los factores ambientales pudieran modificar a los genes⁶. Los factores más relacionados con la etiología detonante son los infecciosos (virus), tóxicos y dietéticos. Operando aparentemente sobre la población infantil en edad escolar, pues la enfermedad no es frecuente antes de los 9 meses de edad y el pico máximo de incidencia se encuentra entre los 5 y 15 años¹⁰.

DISCUSIÓN

En los hallazgos histopatológicos del páncreas, de diabéticos tipo 1, fallecidos que habían iniciado la enfermedad antes de los 7 años de edad, se observó ausencia de células beta. Mientras que, en aquellos en quienes apareció la diabetes a mayor edad, se pudo observar presencia de células beta (en cantidad disminuida pero presentes). Observando que los ICAS y la edad de comienzo de la enfermedad, fueron los mejores predictores de la velocidad de disminución de péptido C¹¹.

El péptido C (marcador de reserva insulínica pancreática) y la proinsulina (marcador de la disfunción de las

células beta) han sido evaluados como posibles marcadores de prediabetes sin mostrar valor predictivo considerable. Sin embargo, observaciones clínicas disponibles sugieren que los niveles elevados de proinsulina podrían estar relacionados con la disfunción pancreática propia en humanos durante la fase preclínica de la DM-1¹².

El valor predictivo de un test depende de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Los marcadores con valor predictivo en población con un alto riesgo son poco útiles en poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad. No obstante, el efecto de baja prevalencia puede ser superado con la combinación de dos o más marcadores. Por ejemplo la alta sensibilidad para predicción de DM-1 en familiares de diabéticos se puede obtener con los ICA; sin embargo, tienen baja especificidad pues sólo el 40% de familiares con ICA mayores 10 JDF desarrollarán DM-1 en diez años. Por lo que podría aumentarse su valor predictivo mediante su combinación con otros autoanticuerpos asociados a DM-1 como AAI, GADA e IA-2¹³.

Aunque no es del todo conocido el proceso por el cual las células beta pancreáticas son destruidas, se cuenta con una serie de factores de riesgo y marcadores relacionados con la inmunidad que pueden identificar a familiares de primer grado de pacientes con DM-1 los cuales desarrollarán la enfermedad

en un futuro. La prevención de la diabetes en el hombre se encuentra en estos momentos en periodo de investigación. Siendo que la prevención primaria está aún en fase temprana de desarrollo. La prevención secundaria, a través de la confección de diferentes ensayos clínicos utilizando terapia con nicotinamida (Endit, Denis) e insulina (DPT-1) en familiares de primer grado susceptibles de desarrollar DM-1, ha permitido abrigar la esperanza de prevenir o al menos retrasar el comienzo de la enfermedad^{14,15}. Los últimos resultados afirman al momento que el tratamiento con Nicotinamida no afecta el crecimiento en niños en la primera fase de secreción de insulina, la prevención de la diabetes tipo 1 con el empleo de nicotinamida no es posible con las dosis usadas¹⁶.

CONCLUSIÓN

El hecho de poder predecir la diabetes en determinados sujetos ha impulsado a una serie de investigadores a buscar una intervención terapéutica para detener o prevenir la destrucción celular en estos individuos. Estos estudios realizados fallaron en mostrar que la nicotinamida e insulina previenen la enfermedad en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes tipo 1¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Covarrubias E.R. Excreción Urinaria de Proteínas en Niños Diabéticos. Bol Clin Hosp. Inf. Edo. Son. 2003; 20: 30-4.
- 2.- García Hernán B. Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitas tipo 1. Actualización. Rev. Chil. Pediatr. V.72 N. 4 Santiago Jul. 2001.
- 3.- Hathout H Eba, MD Endy Thomas, Mohamed El-Shahawy. Marcadores Autoinmunes en niños y adolescentes diabéticos. Pediatrics Vol. 17 No. 6 Junio 2001.
- 4.- Grosembacher L.A. y colaboradores. Prevalencia de marcadores de riesgo genético e inmunológico en familiares sanos de diabéticos tipo 1. Endocrinología y Medicina Nuclear y Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Trabajo Ganador del Premio Escudero de la Sociedad Argentina de Diabetes 2000. <http://www.nutrinfo.com.ar>.
- 5.- Treatment of prediabetic patients with insulin: Experience and future. European Prediabetes Study Group Carel JC, Bougnères PF. Horm Res 1996; 4 (Suppl 1): 44-7.
- 6.- Sabbah E, Savola K, Ebeling T: er al: Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type I diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1326-32.
- 7.- Estimación de la Mortalidad Mundial por todas las causas y diversas regiones. 1999WHO.
- 8.- Lic. Warren Hart, Collazo Herrera M. Costos del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo. Rev. Cubana Endocrinol 1998; 9(3): 212-20.
- 9.- Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes. An epidemiological perspective. Diabetes Metab Rev 1995; 11: 37-46.
- 10.- Aguilar M. Epidemiología y etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1. En: Herrera Pombo ed. Actualización en Endocrinología. Drug.Madrid. 1997; 11-26.
- 11.- K.Decochez, B.Keymeulen, G.Somers, H.Dorchy, F.Gorus. El uso de anticuerpos anti-isletos para identificar a pacientes con diabetes tipo 1 que presentaran una rápida disminución del péptido C, luego del comienzo clínico. Diabetes Care 2000-08-20; 23: 1072-8.
- 12.- Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, et al. Evaluation of ICA512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM. Diabetes Care 1997; 20: 1403-7.

- 13.- M Christie, Roll U, Payton MA, Hatfield ECI, Ziegler AG. Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* 1997; 20: 965-70.
- 14.- RJ Keller, Eisenbarth GS, y Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 927-8.
- 15.- RB Elliot, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes in children using nicotinamide. *Diabetologia* 1991; 34: 362-6.
- 16.- Gale Edwin AM. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (Endit): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-31..
- 17.- Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.2005 Jun;5(2): 227-36.