

Diabetes mellitus tipo 1. Actualización

Diabetes mellitus type 1. Update

José Antonio Vázquez Galeana¹
Nancy Carmencita Alonso Pérez¹
Ulises Reyes Gómez²
Katy Lizeth Reyes Hernández²
Édgar Samuel Aguilar Figueroa³
Ofelia Pérez Pacheco³
Alberto González Agosto³
Lucía Leonor Cuevas López²
Rubén Martín Álvarez Solís⁴
Marcela Vargas Vallejo⁴
Armando Quero Hernández⁵
Gerardo López Cruz⁵

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Militar del Niño y la Mujer, México.

² Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael (ISR), San Luis Potosí.

³ Intensivistas Pediatras.

⁴ División de Pediatría del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tabasco.

⁵ División de Pediatría del Hospital Regional "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca.

Responsable de correspondencia: Dr. José Antonio Vázquez Galeana. Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Militar del Niño y la Mujer. Industria militar, s/n, colonia Lomas de Sotelo, CP 11200, Ciudad de México. Correo electrónico: any21oct@hotmail.com y/o reyes_gu@yahoo.com

RESUMEN

La diabetes mellitus comprende un conjunto de patologías que causan trastornos metabólicos, e implica una elevación de los niveles de glucosa sanguínea, ya sea por una falta total o parcial de insulina, como consecuencia de un defecto en la producción o en la secreción a nivel del páncreas o por una resistencia a la acción de ésta. La gran mayoría de los casos se agrupa en lo que corresponde a la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) (5% del total de los casos), debido a la destrucción autoinmune de las células β que conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes latente autoinmune del adulto (diabetes LADA [Latent autoimmune diabetes of adulthood, por sus siglas en inglés]) y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) (90% del total de los casos). Existen otros tipos de diabetes, como la diabetes monogénica (2-5 % del total de los casos) (Diabetes neonatal y la diabetes del adulto de inicio en los jóvenes, MODY [Maturity Onset Diabetes of the Young, por sus siglas en inglés]), de los cuales se han descrito 13 diferentes subvariantes: diabetes del páncreas exocrino, como fibrosis quística y pancreatitis; diabetes inducida por drogas

o medicamentos (glucocorticoides principalmente); así como la diabetes gestacional. El presente es una revisión básica de actualización de Diabetes Mellitus Tipo 1 para el médico pediatra de primer contacto en atención primaria.

Palabras clave: células beta pancreáticas, criterios diagnósticos, destrucción autoinmune, Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), etiología multifactorial, insulina, tratamiento multidisciplinario.

Fecha de recepción: 12 de enero 2023

Fecha de aceptación: 20 marzo 2023

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of pathologies that cause metabolic disorders in which there is an elevation of blood glucose levels, either due to a total or partial lack of insulin as a consequence of a defect in production or secretion at the level of the pancreas or by resistance to its action. The vast majority of cases are grouped into what corresponds to Type 1 Diabetes mellitus (DMT1) (5% of all cases) and is due to autoimmune destruction of β cells that leads to absolute insulin deficiency, including Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood (LADA) and Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) (90% of all cases). There are other types of Diabetes such as monogenic Diabetes (2-5% of all cases) (Neonatal Diabetes and Adult Onset Diabetes in Young People, MODY; Maturity Onset Diabetes of the Young) of which 13 different subvariants have been described, Diabetes of the exocrine pancreas such as cystic fibrosis and pancreatitis, diabetes induced by drugs or medications (mainly glucocorticoids), as well as gestational diabetes. This is a basic update review of type 1 diabetes mellitus for the first contact pediatrician in Primary Care.

Keywords: pancreatic beta cells, diagnostic criteria, autoimmune destruction, type 1 diabetes mellitus, multifactorial etiology, insulin, multidisciplinary treatment.

INTRODUCCIÓN

Los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de la Diabetes (FDI), revelan un aumento notable del número total de

personas que padecen diabetes en todo el mundo en la última década. Mientras la cifra era de 285 millones de personas en 2010, esta alcanzó los 463 millones (o el 8,3 %) en 2019. Uno de cada 11 adultos padece diabetes en el mundo, cifra que se ha duplicado desde finales del siglo pasado. La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) es la más prevalente, ya que representa 90 % del total de los casos. La Federación Internacional de Diabetes (FID), ubicó en el año de 2019 a México en el décimo lugar de los diez primeros países o territorios por cantidad calculada de casos prevalentes (existentes) de niños y adolescentes (de 0 a 14 años) con diabetes tipo 1 en su 9.^a edición del *Atlas de la Diabetes de la FID*. En la 10.^a edición, publicada en el año 2021, nuestro país salió de los 10 primeros lugares. En la última publicación de dicho *Atlas* del 2022, se reportó que a nivel mundial hubo 530,000 casos nuevos de DMT1 diagnosticados en todas las edades, 201,000 (38%) de ellos menores de 20 años y 329,000 (62%) ocurrieron en personas de 20 años o más. Se reportó que nuestro país cuenta con 10,971 menores de 20 años con el diagnóstico de DMT1.1-6.

La principal causa de diabetes mellitus en niños y adolescentes en nuestro país es la DMT1, de éstos, la Federación Mexicana de Diabetes, A. C., calculó en el año de 2017 que aproximadamente 165,342 casos de los cuales su aparición fue en la edad pediátrica correspondían a este tipo de diabetes mellitus de un total de 16,534,200 de casos diagnosticados y no diagnosticados.⁷

En nuestro país viene aumentando la prevalencia de DMT2 en niños y adolescentes, asociada al incremento del sobrepeso y obesidad, vale decir que nuestro país ocupa el primer lugar en obesidad infantil a nivel mundial. En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018), se reportó en menores de 5 años, sobrepeso de 8.4% en áreas urbanas y 7.8% en áreas rurales; de entre 5 a 12 años, 37.9% de sobrepeso y obesidad en áreas urbanas (sobrepeso en 18.4% y obesidad en 19.5%) y 29.7% de sobrepeso y obesidad en áreas rurales (sobrepeso en 17.4% y obesidad en 12.4%); entre 12 a 19 años con 39.7% de sobrepeso y obesidad en áreas urbanas (sobrepeso en 24.7% y obesidad en 15%) y de 34.6% de sobrepeso y obesidad en áreas rurales (sobrepeso en 21.0% y obesidad en 13.6%).⁸

Causas y factores de riesgo

La DMT1 es causada por la destrucción de las células β pancreáticas, lo que lleva a una deficiencia absoluta de insulina. Cuando esta destrucción de las células β está mediada por autoinmunidad (90%), es clasificada como "autoinmune" o "tipo 1A", a saber, se documentan anticuerpos antiislotes (ICA), anticuerpos anti-des-

carboxilasa del ácido glutámico (Anti-GAD 65), anticuerpos 2 asociados a insulinoma (IA2A), anticuerpos antiinsulina (IAA) y anticuerpo antitransportador de cinc 8 (ZnT8A). En los pacientes donde no hay evidencia de autoinmunidad, el sistema de clasificación de la American Diabetes Association (ADA) aplica el término diabetes «idiopática» o «tipo 1B» (10%) para referirse a estos pacientes. El riesgo principal para desarrollar DMT1 reside en alteraciones del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex [MHC, por sus siglas en inglés]), que se encuentra en el cromosoma 6p21, particularmente en el Human Leucocyte Antigens (HLA, por sus siglas en inglés) de clase II (DR, DQ y DP); el HLA DR3/DR4-DQ8 es el principal genotipo identificado. Por consiguiente, los pacientes con DMT1 tienen riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, vitíligo e insuficiencia adrenal primaria.^{1,2}

Los factores de riesgo genéticos y ambientales para desarrollar DMT1 se han logrado establecer a través de los diversos estudios epidemiológicos realizados, como el BABYDIAB, DIPP (T1DM, Prediction and Prevention), Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY, por sus siglas en inglés) y The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY, por sus siglas en inglés). Se encontró que quienes presentan dos o más anticuerpos antiislotes después de los 3 años tienen un riesgo de 60% de desarrollar DMT1 en los próximos 10 años, y de 75% en los que tienen estos anticuerpos antes de los 3 años. Se han encontrado posibles factores ambientales, como nacer por cesárea, ya que cambia la microbiota intestinal, introducción antes de los 6 meses de leche de vaca (fórmulas lácteas), introducción temprana de gluten en la dieta del lactante, niveles bajos de vitamina D, uso de antibióticos en la lactancia.⁹⁻¹⁴

Otros de los factores ambientales asociados a desarrollar DMT1 son las infecciones virales, tales como Coxsackie B, enterovirus, rubéola, citomegalovirus, de Epstein-Barr y el virus de la varicela zóster. Existe evidencia serológica de infección y aislamiento de virus del páncreas de pacientes con diabetes de reciente inicio; estos virus tienen una circulación estacional, por lo que se observó también una incidencia estacional en la DMT1. En las estaciones de otoño e invierno se observa la mayor cantidad de los casos,¹ sin embargo, con la aparición del virus del SARS-CoV-2 se empezaron a observar casos en cualquier estación del año. Recientemente, se ha demostrado que la expresión de la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA2) en el páncreas (principalmente en células de los islotes), es incluso mayor que en los pulmones, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 pueda unirse a este recep-

tor e ingresar a las células β del páncreas y producir disfunción celular con hiperglucemia aguda.^{2,15}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se debe sospechar en todo niño o adolescente que presenten los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, así como de los criterios bioquímicos de los niveles de glucosa, definidos por la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) y la OMS.^{16-18.}

1. Glucemia plasmática en ayuno, igual o mayor a 126 mg/dL, en dos determinaciones diferentes con un ayuno mínimo de 8 horas.
2. Glucemia plástica al azar, igual o mayor de 200 mg/dL, con presencia de los síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).
3. Glucemia plasmática 2 horas después a una carga de oral de glucosa mayor a 200 mg/dL (carga de glucosa a 1.74 g/Kg con un máximo de 75 gramos de glucosa).
4. Hemoglobina glucosilada A1C, igual o mayor a 6.5%.

Cuadro clínico

Hay dos picos de presentación, el primer pico está entre los 5 a 7 años y el segundo pico se da al inicio de la pubertad o cercana a está. Sin embargo, se puede presentar a cualquier edad. Los síntomas clásicos como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso se deben a la hiperglucemia por el déficit parcial de insulina, que evoluciona a un déficit total de insulina, de ahí que la gran mayoría de los niños debutan con Cetoacidosis Diabética (CAD). La CAD se debe a una falta total de insulina, por ello, la glucosa sanguínea no puede ingresar a las células (hipoglucemia intracelular) con lo que se inicia la contrarregulación hormonal de hipoglucemia (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento), por ende, hay lipólisis y proteólisis; el incremento de la lipólisis causa cetonemia y acidosis metabólica, produciendo dicha cetonemia, junto a la hiperglucemia existente, una diuresis osmótica y deshidratación.

Según el grado de acidosis, la CAD se cataloga según la ISPAD en leve: pH venoso < 7,3 o bicarbonato sérico < 18 mmol/L; moderado: pH < 7,2 o bicarbonato sérico < 10 mmol/L; grave: pH < 7,1 o bicarbonato sérico < 5 mmol/L. Los síntomas acompañantes son la respiración acidótica (de Kussmaul), el dolor abdominal, náuseas y vómito; así como alteraciones en el estado de conciencia que van desde somnolencia hasta un estado de coma.^{17,19.}

Tratamiento

El manejo es multidisciplinario por parte del personal de salud (endocrinólogo, pediatra, nutriólogo, oftalmólogo, nefrólogo, psicólogo, educador en diabetes, podólogo y trabajo social); se debe involucrar al paciente y a su familia, ya que se requiere un manejo continuo y permanente. Al inicio, se debe educar a los padres y, cuando la edad del niño lo permita, iniciar la enseñanza al paciente para que tome decisiones sobre su tratamiento en lo que respecta a la aplicación de insulina y el conteo de hidratos de carbono, con reeducación en cada momento de la edad pediátrica, principalmente en la pubertad.^{2.} Se recomiendan visitas médicas al momento del diagnóstico, cada 2-3 días, para iniciar educación sobre el padecimiento, espaciando los controles médicos cada 2-3 semanas durante los primeros 2-3 meses, posteriormente, con citas de control cada 3 meses, para vigilar además el crecimiento y desarrollo de los niños. Se deben llevar, asimismo, los controles de peso, talla, IMC, así como los cribados de complicaciones y objetivos glucémicos establecidos. Posteriormente, ya en adolescentes y adultos se pueden espaciar los controles médicos a 6 meses.

Insulina

Hasta hoy en día no existe cura para esta enfermedad y su tratamiento se basa en la aplicación de insulina exógena, ya sea administrada mediante inyecciones subcutáneas o por infusión continua subcutánea, mediante microinfusora de insulina. Se aconseja el manejo intensivo (semejante a los requerimientos fisiológicos de insulina) con aplicación de insulina basal para mantener constantes los niveles de glucosa hepática en los períodos de ayuno y con insulina de bolo (insulina prandial) para controlar la glucosa proveniente de los alimentos, ya que hoy en día se cuentan con insulinas de larga duración (Glargina, Detemir y Degludec) y de análogos de acción rápida (Lispro, Aspart, Glulisina). De tal forma se disminuye el riesgo de hipoglucemia, asociado a la insulina intermedia y regular, así como disminución y mejoría en la variabilidad de su acción en cada paciente, con los cuales se pueden tener objetivos más bajos de HbA1C, como recomienda la ISPAD menor a 7%.

La aplicación de infusiones subcutáneas continuas de insulina (ICSI) mediante una microinfusora de insulina se ha convertido en la actualidad en la mejor opción para mejorar los controles glucémicos durante las 24 horas del día, al permitir la disminución de los eventos de hipoglucemias, por ende, favorece la mejor calidad de vida. Además de proporcionar insulina continua, puede asociarse con un sensor de Monitorización Continua de Glucosa (MCG), conocidos como sistema de asa cerrada (páncreas artificial) y así modificar o

suspender la infusión de insulina cuando se tienen niveles bajos de glucosa. El objetivo final de estos sistemas es la liberación de la insulina de forma automática, al reducir la necesidad de intervención del paciente o los cuidadores, aproximándose lo más posible a la administración fisiológica de la insulina.

Las tecnologías innovadoras y novedosas para el control de la DMT1 son prometedoras para mejorar la glucemia, disminuir la carga del control de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo. Los objetivos glucémicos deben ser individualizados, según el grupo etario del paciente y sus características específicas respecto a su sensibilidad a la insulina; sin embargo y, en términos generales, se aconseja mantener una glucemia en ayunas y antes de las comidas (preprandiales) entre 70 y 144 mg/dl; menor a 180 mg/dl una a dos horas posingesta y, superior a 100 mg/dl a las tres de la madrugada, siguiendo los criterios de la ADA de 2023, y de la ISPAD de 2022, además de conseguir un nivel de HbA1c inferior a 7% en toda la edad pediátrica; un objetivo <6.5% puede ser adecuado si se puede obtener sin excesiva hipoglucemia.^{16,17}

Las dosis de insulina se deben individualizar en cada paciente, dependiendo de su grupo etario, de la sensibilidad que presente a la insulina, pero en general, oscila entre 0.3 a 0.5 UI/Kg/día en escolares, de 0.7 a 1.0 UI/Kg/día en pacientes prepuberales y de 1.2 a 2.0 UI/Kg/día en pacientes en pubertad, con un aporte aproximado para el aporte basal de 50-60% y un 50-40% de la insulina prandial (bolo).¹

Nutrición

Es primordial mantener un adecuado crecimiento y desarrollo. Es fundamental dar un adecuado aporte calórico para mantener un adecuado ritmo y velocidad de crecimiento, cuidando el aumento excesivo de peso. La dieta se basa con un aporte de 50% de hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas, con enseñanza fundamental en el conteo de los hidratos de carbono para evitar fluctuaciones en los niveles de glucosa; se debe permitir una flexibilidad en la aplicación de insulina con base en los hidratos de carbono que se consumen.

Ejercicio

La actividad física es indispensable en los pacientes con diabetes mellitus y en los que no la tienen. El ejercicio repercute en el metabolismo de la glucosa mediante la activación de las hormonas contrarreguladoras, por lo cual es indispensable tener niveles de glucosa por arriba de 100 mg/dL al momento de iniciar una actividad física con una adecuada planificación para ingerir hidratos de carbono durante y al final del ejercicio.

COMPLICACIONES

Las complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus se dividen en agudas y crónicas: las agudas son la hipoglucemia y la cetoacidosis diabética, que se asocian principalmente a una falta de ingesta de carbohidratos con aplicación excesiva de insulina o a la falta de aplicación de ésta, respectivamente. Las complicaciones crónicas se asocian a un mal control en los objetivos de glucosa por arriba de 180 mg/dL como la retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

La DMT1 es una enfermedad principalmente autoinmune, resulta una destrucción de las células β pancreáticas que deviene en un déficit total de insulina. Visto así, su tratamiento se basa en la aplicación de insulina exógena, tratando de aproximarse a la secreción fisiológica para disminuir el riesgo de las complicaciones crónicas asociadas a las hiperglucemias y de las complicaciones agudas que pueden poner en riesgo la vida.

REFERENCIAS

1. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, CJR Williams. Tratado de Endocrinología (14.a Edición). España: Editorial Elsevier; 2021.
2. Balasubramanyam A. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Editors: David M Nathan, MD, Joseph I Wolfsdorf, MD, Bah Deputy Editor: Jean E Mulder, MD. Literature review current through: Mar 2022. [This topic last updated: Dec 13, 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes?source=history>
3. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. Disponible en: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
4. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
5. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
6. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2022/12/IDF-T1D-Index-Report.pdf>
7. Disponible en: <https://fmdiabetes.org/prevalencia-diabetes-tipo-1-mexico/>
8. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/>

ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf

9. Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2005; 54, Supplement 2.
10. Barker MJ, Barriga JK, Yu L, Miao D, Erlich AH, Norris MJ, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY), Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Disponible en: https://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/183601/nygard_lucas.pdf?sequence=3
11. Frohnert IB, Ide L, Dong F, Barón A, Steck KA. Late-onset islet autoimmunity in childhood: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetología*. 2017; 60(6): 998-1006. doi:10.1007/s00125-017-4256-9
12. Roll U, Chestier RM, Fuchtenbusch M, Payton AM, Hawkes JC, Ziegler GA. Perinatal Autoimmunity in Offspring of Diabetic Parents. The German Multi-center BABY-DIAB Study: Detection of Humoral Immune Responses to Islet Antigens in Early Childhood. *Diabetes*. 1996; 45: 967-73.
13. Ziegler GA, Hummel M, Michael Schenker, Bonifacio E. Autoantibody Appearance and Risk for Development of Childhood Diabetes in Offspring of Parents With Type 1 Diabetes. The 2-Year Analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999; 48: 460-8.
14. Mejía-León EM, Ruiz-Duck MK, Calderón de la Barca MA. Gradiente de riesgo genético HLA-DQ para diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca en el noroeste de México. *Rev Gastroent Mex*. 2015; 80; 135-43.
15. Carrera BC, Lima-Martínez MM. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clínica e Investigación en Aterosclerosis*. 2021; 33: 151-3.
16. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement> (Standards of care in Diabetes-2023).
17. Disponible en: <https://www.ispad.org/page/ISPAD-Guidelines2022>
18. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization; 2006. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>.
19. Praveen PA, Hockett CW, Ong TC, Amutha A, Isom SP, Jensen ET, Mohan V, Dabelea DA, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dolan LM, Kahn MG, Madhu SV, Tandon N. Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: Results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22(1): 40. Epub 2020 Feb 17.