Manual de Diabetes Mellitus en Población Pediátrica

Coordinadora: **Aleida de J. Rivera Hernández**

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Manual de Diabetes *Mellitus* en Población Pediátrica

Coordinadora: Aleida de J. Rivera Hernández

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-19418-89-0
Ref.: 7251AX221

Reservados todos los derechos
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Giselle Alcalá Fernández
Torreón, Coahuila

Paola Esperanza Arroyo Becerril
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Lic. Ignacio García Tellez»
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guadalajara, Jalisco

Ana Laura Bahena García
Unidad Médica de Alta
Especialidad No. 25
Instituto Mexicano del Seguro Social
Monterrey, Nuevo León

Gustavo Francisco Bobadilla Olaje
Hospital de Ginecopediatría
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hermosillo, Sonora

Martha Alicia Delgadillo Ruano
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Lic. Ignacio García Tellez»
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guadalajara, Jalisco

Rosalba Flores Escamilla
Hospital General de Zona Con Medicina
Familiar No. 1 «Lic. Ignacio García Tellez»
Instituto Mexicano del Seguro Social
San Luis Potosí, San Luis Potosí

María Elena Hernández Méndez
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Dr. Silvestre Frenk Freund»
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Hebert Huerta Martínez
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Dr. Silvestre Frenk Freund»
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Lorena Lizárraga Paulín
Jefa del Departamento
de Endocrinología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General
«Dr. Gaudencio González Garza»
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Ana Laura López Beltrán
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Lic. Ignacio García Tellez»
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guadalajara, Jalisco

Jorge David López Palomera
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Lic. Ignacio García Tellez»
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Guadalajara, Jalisco

Mónica Margarita Madrigal González
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
«Dr. Silvestre Frenk Freund»
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Susana Amada Mejenes Álvarez
Querétaro, Querétaro

Catalina Peralta Cortázar
Unidad Médica de Alta Especialidad No. 48
Centro Médico Nacional del Bajío
Hospital de Gineco-Pediatría del Instituto
Mexicano del Seguro Social
León, Guanajuato

Aleida de Jesús Rivera Hernández
Jefa del Departamento
de Endocrinología Pediátrica
Hospital de Pediatría
«Dr. Silvestre Frenk Freund»
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Gerardo Rojas Artiaga
Hospital de Especialidades Pediátrico
de León Guanajuato
León, Guanajuato

Alicia Rojas Zacarías
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General
«Dr. Gaudencio González Garza»
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Mayra Cristina Torres Castañeda
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General
«Dr. Gaudencio González Garza»
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Jessie Nallely Zurita-Cruz
Unidad Periférica en el Hospital Infantil
de México Federico Gómez
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de México
Ciudad de México

Abreviaturas

AAT	autoanticuerpo antitiroideo
Ac	anticuerpo
Ac-TTG	anticuerpos antitransglutaminasa
AD	autosómico dominante
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ADP	difosfato de adenosina
AGA	anticuerpos antigliadina
AGAP	anión gap
AGE	producto final de glicación avanzada
AIRE	*autoinmune regulator*
AKT	cinasa serina treonina homologa humana del oncogen viral
AMP	monofosfato de adenina
AMPc	monofosfato de adenosina cíclico
AMPc-GEFII	factor II de intercambio de nucleótidos de guanina regulado por AMPc
APECED	poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
ATP	trifosfato de adenosina
ATPasa	adenosina trifosfatasa
ATPO	antiperoxidasa
CAD	cetoacidosis diabética
CC	circunferencia de la cintura
CCH	cuenta de carbohidratos
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos
CH	carbohidrato
C-HDL	colesterol de alta densidad
CHO	carbohidra
CIP	cuidador informal primario
C-LDL	colesterol de baja densidad
CoA	coenzima A
CpG	citosina fosfo guanina
Cr	creatinita
CSb	célula similar a b
CT	colesterol total
CTLA-4	*cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4*
CTOG	curva de tolerancia oral a la glucosa
DBD	dosis basal diaria
DCCT	Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes
DDT	diclorodifeniltricloroetan
DE	desviación estándar
DEND	*developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes*
DM	diabetes *mellitus*
DM1	diabetes *mellitus* tipo 1
DM1A	diabetes *mellitus* tipo 1 autoinmune
DM2	diabetes *mellitus* tipo 2
DMG	diabetes *mellitus* gestacional
DMM	diabetes *mellitus* monogénica
DMN	diabetes *mellitus* neonatal
DMNP	diabetes *mellitus* neonatal permanente
DMNT	diabetes *mellitus* neonatal transitoria
DP	dosis por peso
DPP-4	dipeptidil peptidasa 4
DR	dosis reducida
DTD	dosis total diaria
EA	enfermedad autoinmune
EC	enfermedad celíaca
ECA	Estudios Controlados y Aleatorizados
EG	enfermedad de Graves
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ER	retículo endoplásmico
ERO	especie reactiva de oxígeno
ETA	enfermedad tiroidea autoinmune
Ex-9	exendina 9
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FBG	glucosa en ayunas
FDA	*Food and Drug Administration*
FGF21	factor de crecimiento de fibroblastos tipo 21
FOXP3	*forkhead box P3*
FPG	glucosa plasmática en ayunas
G6P	glucosa-6-fosfato
GA	gasometria arterial
GAA	gastritis atrófica autoinmune
GAD	decarboxilasa del ácido glutámico
GC	glucemia capilar
GCK	glucocinasa
GH	hormona de crecimiento
GHRH	hormona liberadora de hormona del crecimiento
GIP	*glucose-dependent insulinotropic peptide*
GIP	polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1	péptido 1 similar al glucagón

GLUT2	proteína transportadora de glucosa de tipo 2
GLUT4	proteína transportadora de glucosa de tipo 4
HbA1c	hemoglobina glucosilada
HDL	lipoproteina de alta densidad
HILO	organoide similar a los islotes humanos
HLA	antígeno leucocitario humano
HOMA-IR	resistencia a la insulina estimada por evaluación del modelo de homeostasis
IA	insulina activa
IAM	infarto agudo de miocardio
iBAP	páncreas bioartificial intravascular
IC	intervalo de confianza
IDF	Federación Internacional de Diabetes
iDPP4	inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IFN	interferon
IG	índice glucémico
IgE	inmunoglobulina E
IGF	factor de crecimiento similar a la insulina
IGF-1	factor sede crecimiento similar a la insulina tipo 1
IGFBP3	proteína 3 transportadora del factor de crecimiento similar a insulina
IgG	inmunoglobulina G
IL	interleucina
IL4-R	receptor de interleucina 4
IL-B	interleucina β
IMC	índice de masa corporal
IPEX	disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas a X
IPF1	*insulin promoter factor*
IRE-1	enzima 1 que requiere inositol
IRI	insulina inmunoreactiva
ISPA	insuficiencia suprarrenal
ISPAD	Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente
JNK/IKK	cinasa c-jun N-terminal / cinasa inhibidora del factor nuclear κβ
KATP	canal de potasio dependiente de ATP
LDL	lipoproteina de baja densidad
MARD	diferencia absoluta relativa media
MCG	monitoreo continuo de glucosa
MCGI	monitoreo continuo con escaneo intermitente
ME	músculo esquelético
MG	medidor de glucosa
MILPA	amplificación de sondas dependiente de ligandos
MODY	diabetes del adulto de inicio juvenil
ND	nefropatía diabética
NDA	neuropatía diabética autónoma
NED	neuropatía diabética
NFC	tecnología inalámbrica o radiofrecuencia
NF-κβ	factor nuclear kappa beta
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NOD	proteínas adaptadoras de señalización
NPH	protamina neutra de Hagedorn
NTS	núcleo del tracto solitario
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	*odds ratio*
PCR	proteína C reactiva
PD-1	proteína de muerte tipo1
PD-L1	ligando de la proteína de muerte tipo 1
PDM	*personal diabetes manager*
PDX1	*pancreatic and duodenal homeobox 1*
PFT	pruebas de función pulmonar
PKA	proteín cinasa A
PP	población pediátrica
PTGO	prueba de tolerancia a la glucosa oral
PTPN22	*protein tyrosin phosphatase nonreceptor type 22*
RCIU	retardo del crecimiento intrauterino
RD	retinopatía diabética
RI	resistencia a la insulina
RN	recién nacido
SGLT-2	inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2
SMAE	Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes
SMNE	Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
SNP	polimorfismo de un solo nucleótido
SOP	síndrome de ovario poliquístico
SPA	agarosa superporosa
SPA	síndrome poliglandular
SrC	proteína de señalización intracelular
T_3	triiodotironina
T4	tiroxina
TAI	tiroiditis autoinmune
TCF4	factor de transcripción
TCF7L2	*transcription factor 7 like 2*
TCI	trasplante de células del islote
TFGe	tasa de filtrado glomerular
TG	triglicéridos
Tg	tiroglobulina
TGA	transglutaminasa
TGF-b	factor de crecimiento transformante b
TH	tiroiditis de Hashimoto
TNF-a	factor de necrosis tumoral a
TODAY	*Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth*
TPO	tiroperoxidasa
TSH	hormona estimulante de tiroides
TSI	*thyroid stimulating immunoglobulins*
UPR	*unfolded protein response*
VC	velocidad de crecimiento
VEGF	factor de crecimiento vascular endotelial
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
VO_2	volumen máximo de oxígeno
VP1	proteína de envoltura viral 1

Índice

Prólogo . . . . . **IX**

Capítulo 1
Epidemiología y criterios diagnósticos de diabetes *mellitus* **1**
Lorena Lizárraga Paulín y Mayra Cristina Torres Castañeda

Capítulo 2
Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 1 . . . . . **11**
Ana Laura Bahena García

Capítulo 3
Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 2 . . . . . **19**
Rosalba Flores Escamilla

Capítulo 4
Aspectos fisiológicos de las incretinas y su impacto en la función de la célula β del páncreas. **31**
Giselle Alcalá Fernández

Capítulo 5
Otros tipos de diabetes *mellitus* en pediatría: neonatal y MODY. . . **41**
Gustavo Francisco Bobadilla Olaje

Capítulo 6
Crecimiento y desarrollo en el niño y adolescente con diabetes **57**
Susana Amada Mejenes Álvarez

Capítulo 7
Alimentación en el niño y adolescente que vive con diabetes *mellitus* **69**
María Elena Hernández Méndez

Capítulo 8
Ejercicio y diabetes *mellitus* **83**
Hebert Huerta Martínez

Capítulo 9
Automonitoreo y metas control 95
Alicia Rojas Zacarías

Capítulo 10
Insulinas utilizadas en el tratamiento de la diabetes *mellitus* . . . 107
Mónica Margarita Madrigal González

Capítulo 11
Otros fármacos en el tratamiento de la diabetes 125
Ana Laura López Beltrán y Paola Esperanza Arroyo Becerril

Capítulo 12
Complicaciones crónicas en la población pediátrica con diabetes 139
Catalina Peralta Cortázar y Gerardo Rojas Artiaga

Capítulo 13
Enfermedades autoinmunes en la diabetes *mellitus* tipo 1A. 155
Martha Alicia Delgadillo Ruano

Capítulo 14
Nuevas tecnologías en el control y tratamiento de la diabetes *mellitus* 165
Jorge David López Palomera

Capítulo 15
Avances en la transdiferenciación celular de células α a β y supervivencia de estos implantes como meta en el tratamiento del niño con diabetes *mellitus* tipo 1 189
Aleida de Jesús Rivera Hernández

Prólogo

La diabetes *mellitus* (DM) es una alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica que se acompaña de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos. Esta enfermedad requiere un tratamiento para toda la vida fundamentado en tres conductas principales: ejercicio, control de la alimentación e insulinoterapia, en caso de requerirla, de acuerdo con el tipo de DM. Los objetivos de tratamiento son lograr el mejor control metabólico posible, evitar las complicaciones a corto, mediano y largo plazo y permitir un desarrollo psicológico y emocional adecuado.

Por lo tanto, el paciente con DM insulinodependiente debe cumplir una serie de acciones de forma cotidiana como el automonitoreo de la glucemia capilar, el ajuste de la dosis de insulina, la selección de alimentos, el manejo de las hiperglucemias o hipoglucemias y tomar decisiones relacionadas con el manejo de la insulina, la alimentación y la actividad física en diferentes momentos del día. El régimen de cuidados es complicado y demandante, incluso para los individuos que estén instruidos en realizar los cambios. En el paciente con DM no insulinodependiente o insulinorrequiriente no es tan estricto el manejo con respecto al automonitoreo y ajuste de insulinas, pero no está exento del control de la alimentación y la actividad física. Esta complejidad se incrementa al hablar de pacientes pediátricos, ya que el manejo se debe adecuar a cada grupo etario, desde neonatos y lactantes hasta adolescentes.

Si bien existe información sobre cómo se debe realizar el manejo de la DM en pediatría, puede que no se adecue a las necesidades de nuestro entorno. Ante esto surgió la idea de realizar un manual para médicos pediatras elaborado por médicos endocrinólogos pediatras y educadores en diabetes, quienes todos los días se enfrentan a pacientes con esta enfermedad, con la finalidad de que los pediatras y médicos en formación tengan un compendio con información actualizada sobre el manejo de esta enfermedad.

En este manual no sólo se explica la fisiopatología de la DM y el manejo en urgencias, sino también el tipo de insulinas, su dosificación y ajustes durante las actividades físicas o en caso de enfermedad aguda, y un plan de alimentación adecuado para cada etapa del desarrollo del paciente pediátrico.

Sabemos que el número de trabajadores de la salud expertos en diabetes no es suficiente para la cantidad de niños y adolescentes que viven con DM, y por ello consideramos de suma importancia difundir este conocimiento con la

finalidad de que los médicos que están en contacto con este tipo de pacientes tengan el suficiente conocimiento para realizar un manejo adecuado.

Estamos convencidos de que a mayor conocimiento, mejores decisiones en el manejo y seguimiento de los pacientes, además de que proporciona más libertad de decisiones tanto al médico como al paciente y sus familiares, todo ello con el objetivo de lograr una adecuada calidad de vida, no sólo en relación con el aspecto metabólico, sino también al entender que vivir con DM es un reto que se puede superar con el apoyo del personal de salud bien capacitado.

Jessie Nallely Zurita-Cruz

Epidemiología y criterios diagnósticos de diabetes *mellitus*

Lorena Lizárraga Paulín y Mayra Cristina Torres Castañeda

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la incidencia y prevalencia de la diabetes *mellitus* (DM) en la población pediátrica (PP).
- Mencionar los criterios para el diagnóstico de DM en la PP de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA), así como los factores de riesgo para realizar el escrutinio de forma intencionada en PP.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES *MELLITUS*

Panorama global

La DM es una de las principales epidemias del siglo XXI y una de las principales enfermedades que condiciona discapacidad y mortalidad de forma prematura[15], sobre todo por tratarse de una enfermedad crónica que tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes por su repercusión en distintas esferas (física, psicológica, económica, social y familiar) y en los sistemas de salud públicos[1].

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es la forma clínica más frecuente (~90% de los casos) y se presenta de forma típica en la edad adulta, aunque en las últimas décadas se ha observado un alarmante incremento en la PP (niños y adolescentes)[1,2]. En la figura 1 se pueden observar las características epidemiológicas, a nivel mundial, tanto de los casos con diagnóstico de DM2 como de los individuos que la padecen pero lo desconocen, así como los datos epidemiológicos de la población < 19 años que padece esta enfermedad.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) es una organización global que conjunta más de 240 asociaciones nacionales de diabetes en 168 países y territorios y ha liderado la comunidad diabética a nivel mundial desde 1950. Se divide en siete regiones (América del Norte y el Caribe, América del Sur y Central, Europa, Oriente Medio y África del Norte, África, sudeste de Asia y Pacífico Oeste) con el objetivo de fortalecer el trabajo de las asociaciones nacionales de diabetes y mejorar la colaboración entre ellas en los países que la integran. La IDF trabaja en conjunto con el Departamento de Información Pública de las Naciones

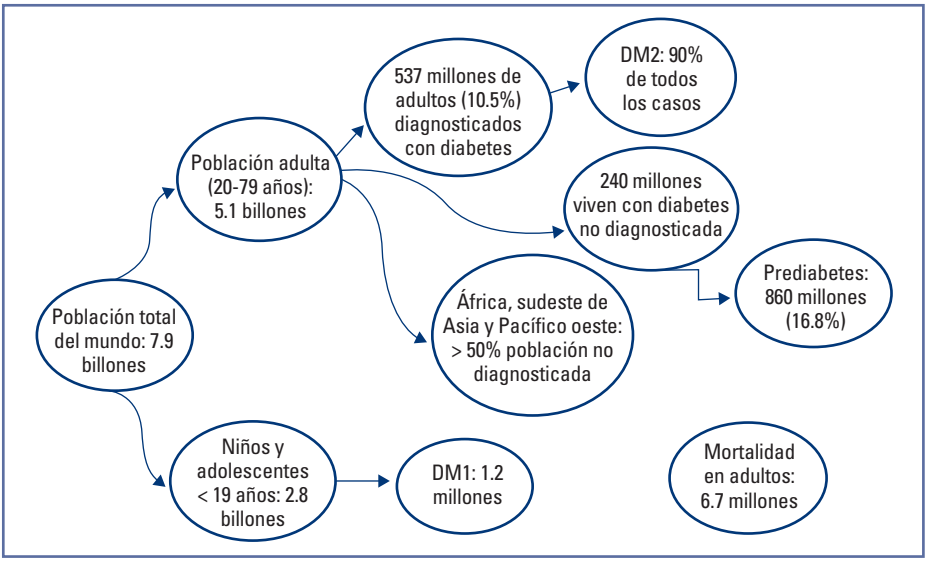


Figura 1. Características epidemiológicas mundiales de la DM. DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Unidas y mantiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2,4]. A partir del año 2000 la IDF, en colaboración con un comité de científicos expertos de todo el mundo, publica el *Atlas de la diabetes*, el cual contiene material de investigación autorizado sobre el impacto global de la diabetes e incluye los datos estadísticos sobre esta enfermedad: prevalencia, mortalidad relacionada con la DM y gasto en salud a nivel mundial, regional y nacional[2]. Los datos se obtienen de los estudios realizados en los diferentes países en años recientes, con datos que son un 90% comprobables, muestran la cobertura de una gran parte del país y proporcionan información específica por grupos etarios y por sexo. Si un país no cuenta con información disponible, se realizan estimaciones de la incidencia para la población < 15 años de edad, basados en datos étnicos, geográficos, etc., reportados por países con características socioeconómicas similares[4]. En cuanto al comportamiento epidemiológico de la DM en adultos, en las últimas décadas, se ha documentado un incremento de alrededor de 3.5 veces, si se comparan los datos proporcionados por la IDF. Se considera que este incremento se debe a un aumento a niveles de pandemia de la obesidad, en todos los grupos etarios y en ambos sexos, como consecuencia de los cambios en el estilo de vida de tipo occidental. En la figura 2 se evidencia el incremento en el número de personas adultas que viven con diabetes en las últimas dos décadas.

Diabetes *mellitus* en niños y adolescentes

A diferencia de lo que ocurre en la población adulta, en la PP la DM constituye un grupo heterogéneo que incluye varios subtipos, como diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), DM2 y otros tipos específicos de DM (monogénicas, asociadas a

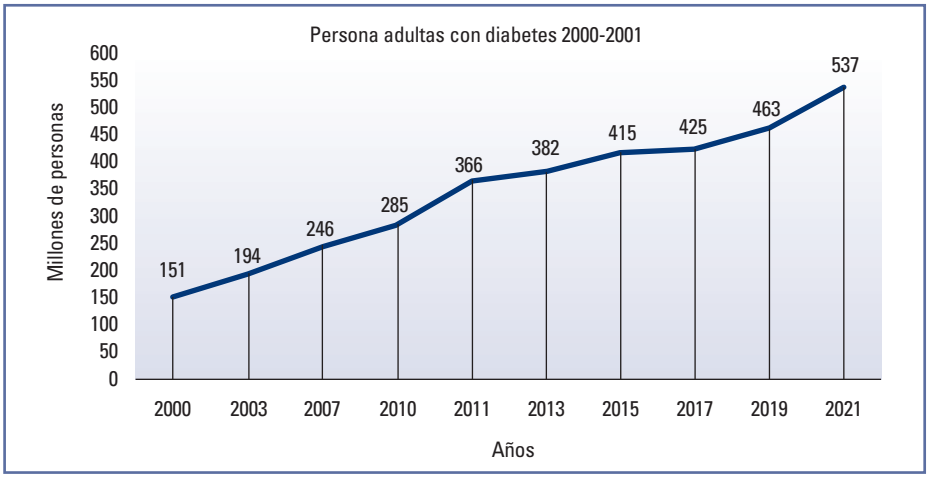


Figura 2. Datos del comportamiento epidemiológico de la DM en adultos *(adaptado de International Diabetes Federation[2])*.

síndromes genéticos, etc.). En las últimas décadas, la proporción de casos agrupados por etiologías se ha modificado de forma significativa, debido a un incremento en la proporción de PP que desarrolla DM2 en comparación con DM1, y en la actualidad se ha documentado en algunas poblaciones una proporción cada vez más similar[3]. Los datos epidemiológicos reportados para la PP consideran que la DM1 es el tipo más común en la mayoría de los países. La incidencia y prevalencia estimada de DM1 a nivel mundial es difícil de calcular por la falta de información epidemiológica en numerosos países; por un lado, son muy pocos los que cuentan con datos propios de incidencia y, por otro, muchos de los datos publicados no son recientes, hechos que condicionan un retraso en la información de hasta una década[4]. Los datos reportados para el 2021 muestran que el 0.032% del total de la población de niños de 0 a 14 años tiene diagnóstico de DM1, número que se eleva hasta el 0.046% cuando la edad se amplía hasta los 19 años[2,4,5]. Al comparar la incidencia, de la región de Europa, con alrededor de 31,000 casos anuales (primer lugar), a la de África, que ocupa el quinto lugar, con ~20,000 casos nuevos por año, se puede observar una amplia diferencia tal vez relacionada con un componente genético diferente[2]. Por otro lado, en cuanto a la prevalencia de DM1, la región de Europa reportó ~300,000 casos y la de África, un número menor, ~60,000, lo cual puede estar relacionado con la diferencia en la incidencia reportada entre estas dos regiones. Así, la incidencia en la PP de DM1 de 0-14 años varía entre diferentes regiones del mundo, con una incidencia alta de 52.2 y 44.1 por 100,000 en Finlandia y Suecia, respectivamente, y otros países como México en donde se reportan < 5 casos por 100,000. No obstante, la incidencia ha incrementado en las últimas décadas en la mayoría de los países; se desconocen las causas de este aumento, pero se han propuesto factores ambientales[4,5]. Aunque la incidencia y la prevalencia han aumentado, la mortalidad ha disminuido, gracias a los relevantes avances farmacológicos y

tecnológicos aplicados disponibles para el tratamiento de esta enfermedad; no obstante, es necesario mencionar que la DM monogénica representa del 1 al 6% del total de los casos de DM en la PP, y se considera que un gran porcentaje de éstos se encuentra diagnosticado como DM1, por lo que estos datos son poco confiables en la mayoría de los países, así como sus protocolos de manejo[6].

La epidemia actual de obesidad infantil se ha convertido en el principal factor de riesgo para el desarrollo de DM2, resultado de cambios desfavorables en el estilo de vida (alimentación inadecuada y pobre actividad física), obesidad y diabetes maternas, predisposición genética, estatus socioeconómico, prácticas culturales y acceso a los servicios de salud[1-5]. En EE.UU. se realizó el estudio multicéntrico SEARCH en jóvenes con diabetes, en el cual se demostró que la prevalencia de DM1 incrementó de forma significativa del 2001 al 2017: de 1.48 a 2.15 por 1,000 jóvenes[7]. En el caso de la DM2, múltiples factores han contribuido al aumento de su incidencia y prevalencia a nivel mundial[2,8], y entre ellos destacan los cambios en el estilo de vida, que, aunados a una etnicidad asociada a la presencia de un genotipo ahorrador, han determinado un incremento en la tasa de incidencia de esta enfermedad en los jóvenes, en particular en poblaciones denominadas primeros pueblos canadienses, nación india americana y navajos, pueblos aborígenes australianos e isleños del estrecho de Torres y africanos americanos (31.94 por 100,000 por año), al comparar con los datos epidemiológicos reportados en jóvenes de poblaciones caucásicas no hispanas, distribuidos en Europa y EE.UU., los cuales tienen la menor incidencia (0.1-0.8 por 100,000 por año)[2,4]. En el mismo estudio SEARCH se evidenció que la prevalencia de DM2 en el grupo de 10 a 19 años incrementó de 0.34 a 0.67 por 1,000 jóvenes del 2001 al 2017[7]. En cuanto a la prevalencia, se estima que las tasas más altas se presentaron en jóvenes de Brasil y México, en poblaciones indígenas de Canadá y EE.UU., y en población negra americana (160-3,300 por 100,000), mientras que la menor incidencia se presentó en poblaciones europeas (0.6-2.7 por 100,000)[1,2,4]. Se han realizado algunos estudios en otras regiones del mundo; en Iraq, por ejemplo, se documentó una prevalencia de DM2 del 6.3%, similar a lo reportado en EE.UU. pero más baja que la reportada en países vecinos como Egipto (13.3%) y Kuwait (11.5%)[9]. Por otro lado, está bien documentada la baja incidencia de DM2 en niños prepúberes, así como un incremento gradual de ésta durante la pubertad, lo cual se explica por los cambios hormonales, entre los que destacan el incremento de esteroides sexuales y el de la hormona de crecimiento, que condicionan el desarrollo de resistencia a la insulina, la cual se observa más aún en las mujeres[2,4]. Como ya se ha explicado, existen diversos factores que contribuyen al incremento de casos de DM2 en niños a edades cada vez menores, lo que potencia el riesgo conferido por la etnia y la pubertad.

Impacto económico

A partir del 2006, se empezaron a recolectar datos relacionados con el impacto financiero en materia de gastos en salud generados en la atención de pacientes con DM. El incremento en el gasto a partir de esa fecha y a lo largo

Tabla 1. Porcentaje de gasto global en salud destinado a la atención de la DM por regiones de acuerdo a la IDF

Región	Gasto global (%)
América del Norte y el Caribe	42.9
Pacífico Oeste	25.0
Europa	19.6
Resto de regiones	12.5

DM: diabetes *mellitus*; IDF: Federación Internacional de Diabetes.

de los siguientes 15 años fue del 316%, y se proyecta un aumento aún más alarmante para el 2030. En el 2021 el gasto global para la atención de la diabetes fue de 966 billones de dólares, que representa el 11.5% del expendio mundial en salud. En la tabla 1 se observa el gasto en salud destinado a la atención de personas que viven con DM en las diferentes regiones establecidas por la IDF[2,4,5].

Diabetes *mellitus* en México

La prevalencia precisa de DM1 en México no es bien conocida, ni tampoco las características relacionadas con su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Los datos disponibles muestran que es un país que presenta una de las tasas de incidencia más bajas (< 5/100,000 habitantes por año) en el grupo etario de 0 a 14 años[2,4]. Entre 1990 y 1993 en el estado de Veracruz se realizó el estudio DIAMOND, cuyos resultados (muy locales) reportaron una incidencia de DM1 de 1.15 por 100,000 habitantes por año[10,11]. Poco después el Instituto Mexicano del Seguro Social realizó un reporte acerca de un registro de DM entre el 2000 y el 2010 en el que se documentó el incremento en la incidencia de DM1 en jóvenes < 19 años de 3.4 a 6.2 por 100,000 habitantes[10,12]. Los grupos de edad con el mayor incremento en la incidencia fueron los de 10-14 años (2.1 veces entre el 2003 y el 2010) y 15-19 años (1.9 veces del 2003 al 2010)[12]. Por otro lado, en el 2018 la Dirección General de Epidemiología publicó en el libro del año de morbilidad del 2017 que la distribución de la incidencia de la enfermedad por grupos de edad mostró un incremento de nuevos casos de 5.45 por 100,000 habitantes entre los años 1993 y 2017[10].

Por otro lado, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) generó una iniciativa, denominada RENACED-DT, encaminada a generar información en relación con los niños, adolescentes y adultos que viven con DM1 en México. Fue el primer registro longitudinal en línea para la DM1 en México de diferentes estados del país, que incluyó datos de niños y adultos atendidos tanto en instituciones públicas como privadas; dentro de los datos epidemiológicos más relevantes obtenidos de la investigación figuran los que se muestran en la tabla 2[10].

Tabla 2. Datos epidemiológicos publicados por la SMNE en relación con la población en México con diagnóstico de DM1

Edad promedio de los pacientes estudiados	21 años (1-81 años)
Edad promedio al diagnóstico	11 años
Pacientes diagnosticados antes de los 20 años	85%
Predominio de sexo femenino	61%
Tiempo de diagnóstico	– Después del año 2000: 81%
	– 20-30 años de evolución: 8.08%
	– > 30 años de evolución: 3.9%
Principal complicación detectada	Neuropatía diabética

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; SMNE: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

A partir del reporte de la SMNE no se cuenta con nueva información actualizada acerca de la DM1, por lo que es necesario renovar continuamente los registros para conocer la situación epidemiológica real de esta enfermedad.

En cuanto a los datos epidemiológicos en relación con la DM2, del 2006 al 2016 el diagnóstico de diabetes en México incrementó del 7.3 al 9.5%, mientras que la diabetes no diagnosticada disminuyó del 7.1 al 4.1%, lo cual condicionó una reducción en la prevalencia total del 14.4% en el 2016 al 13.7% en el 2016. Sin embargo, la OMS estimó una prevalencia de DM para la región de las Américas en el 2014 del 8.3%, y señaló México como uno de los países de la región con mayor incremento en los casos de DM[13]. En lo que respecta a la DM2, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en 2018-2019, en relación con los datos de DM2 en adultos de 20 años y más, reportó una mayor prevalencia en los estados de México (15.5%), Puebla (15.4), Aguascalientes (14.7), Jalisco (14%) y Campeche (14%), entre otros[14,15]. De acuerdo a los datos reportados por la IDF, en la actualidad México ocupa el octavo lugar de los países con mayor número de adultos con diabetes, con 14.1 millones de personas[2]. En lo que respecta a niños y adolescentes, no se reportaron datos en relación con la enfermedad, seguramente por no contar con un registro confiable. En cuanto a la información sobre la incidencia de prediabetes (glucosa de ayuno anormal e intolerancia a la glucosa) en la PP, ha incrementado en paralelo al aumento del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial y nacional. En el 2009 se reportó un estudio en el que se identificó glucosa anormal en ayunas en el 18.3% e intolerancia a la glucosa en el 5.2% en una PP sana del centro de México[14.15]. Estos hallazgos epidemiológicos son similares al comportamiento de la DM2 en la PP, pues en la disglucemia de cualquier grado se encuentran involucrados los mismos factores de riesgo étnicos, económicos y socioculturales que determinan un incremento en la tasa tanto de incidencia como de prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes[14,15]. En la figura 3 se puede observar el porcentaje de PP que viven con

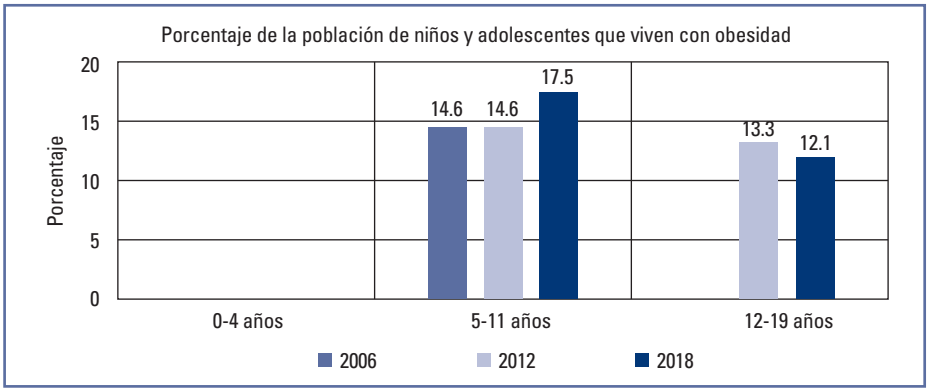


Figura 3. Comportamiento epidemiológico de la obesidad en la PP del 2006 al 2018.

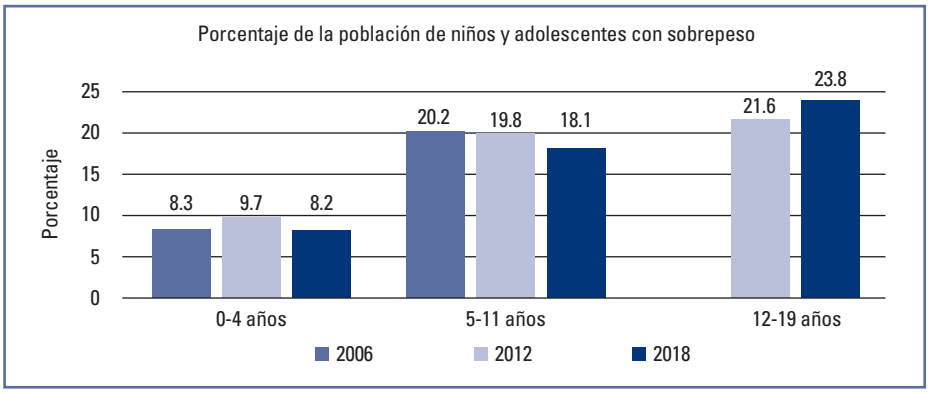


Figura 4. Comportamiento epidemiológico del sobrepeso en la PP del 2006 al 2018.

obesidad y en la figura 4, el de PP con sobrepeso reportados en la República Mexicana en las últimas encuestas nacionales.

En cuanto a la obesidad, no se reportaron datos del 2006 en el grupo de 0 a 4 años; en el de 5 a 11 se evidenció un incremento del 3.3% en relación con el 2012, y en el de 12 a 19 parece haber un decremento del 1.2%[15]. En la figura 4 no se reportan datos acerca del sobrepeso en el grupo de 12 a 19 años de edad en el 2006, pero, a diferencia de los dos grupos con edades menores, en éste se demostró un incremento del 2.2% para el 2018[15].

Se han realizado estudios en los que se ha intentado analizar la evolución de la frecuencia de DM2 y su relación con los cambios en la alimentación de la población mexicana a lo largo del tiempo. En uno de ellos se realizó el análisis de 1961 a 2013, con base en los datos del balance de alimentos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), y así se documentó una correlación entre la tasa de mortalidad por DM2 y el incremento en el consumo calórico de 647.9 kcal/persona/día. En cuanto a los grupos de alimentos, el consumo de cereales y legumbres disminuyó y, por el contrario, el de azúcares y grasas animales y vegetales aumentó en concordancia con el

Tabla 3. Esquema con los puntos de corte aceptados por la ADA para diagnosticar prediabetes y diabetes

Prueba diagnóstica	Normal (mg/dl)	Prediabetes (mg/dl)	Diabetes (mg/dl)
Glucosa plasmática en ayunas	< 100	100-125	≥ 126
Glucosa plasmática 2 h pos-CTOG	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c	< 5.7%	5.7-6.4 %	≥ 6.5
Glucosa plasmática aleatoria (poliuria, polidipsia, polifagia)			≥ 200

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa. *Adaptado de El Sayed, et al.*[17].

incremento en el consumo de bebidas azucaradas y colaciones[16]. Es indiscutible la necesidad de sistematizar el registro de pacientes con DM en todos los grupos etarios a nivel nacional, involucrando a todas las instituciones de salud (públicas y privadas) y los niveles de atención, para disponer de datos confiables que permitan realizar proyecciones más fidedignas en cuanto a programas preventivos, educativos y financieros que permitan ofrecer a estos pacientes una mejor calidad de vida en función de un proyecto integral de atención médica que implique un menor impacto económico a largo plazo en el país.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES *MELLITUS*

En 1997 la ADA propuso la adopción de nuevos criterios de diagnóstico de la DM, además de otros cambios relativos a la clasificación y los criterios de tamizaje. La principal modificación, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad asociada a las complicaciones microvasculares de la DM, fue el descenso del punto de corte para el diagnóstico de esta enfermedad de glucemia plasmática en ayunas ≥ 140 mg/dl a ≥ 126 mg/dl; además, la utilización del ayuno es más fácil, simple, barata, reproducible, aceptable por los pacientes y de igual eficacia para el diagnóstico. Asimismo se eliminó la necesidad de determinar la glucosa venosa a los 30, 60 y 90 min durante la carga oral de tolerancia a la glucosa para reducir los costos económicos en el sistema de salud, y en la actualidad se acepta como diagnóstico de DM la glucosa venosa ≥ 200 mg/dl a los 120 min de una carga oral de glucosa anhidra a dosis de 1.75 g/kg (dosis máxima: 75 g); otro criterio es una glucosa venosa central al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas y signos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia). Por último, la ADA ha aceptado la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) en la PP, al igual que en los adultos, como un criterio diagnóstico de diabetes o prediabetes y que el paciente debe tener dos criterios positivos para diagnosticar esta enfermedad[17,23]. En la tabla 3 se observan los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes aceptados por la ADA.

Es importante señalar los requisitos que se deben observar al realizar el diagnóstico de DM. Se considera ayuno adecuado un periodo mínimo de 8 h. Cada

Tabla 4. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para realizar el tamizaje para el diagnóstico de DM

Adultos	Niños y adolescentes[19]
– Todos los mayores de 45 años	– Sobrepeso u obesidad
– Sobrepeso u obesidad, aunado a:	– Presencia de factores de riesgo para DM2:
• Familiares de primer grado con diabetes	• Historia materna de diabetes gestacional durante la gestación y/o
• Raza/etnia de alto riesgo (afroamericanos, latinos, americanos nativos, asiáticos americanos e isleños pacíficos)	• Historia familiar de primer o segundo grado de DM2 y/o
• Historia de enfermedad cardiovascular	• Raza (americanos nativos, latinos, afroamericanos, asiáticos americanos…) y/o
• Hipertensión mayor o igual a 140/90 o en tratamiento para la hipertensión arterial	• Signos de resistencia a la insulina:
• HDL colesterol < 35 mg/dl y o triglicéridos > 250 mg/dl	■ Acantosis *nigricans*
– Mujeres con síndrome de ovario poliquístico	■ Hipertensión arterial
– Inactividad física	■ Dislipidemia
– Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (acantosis *nigricans)*	■ Síndrome de ovario poliquístico
– Presencia de algún factor de riesgo añadido para diabetes	■ Pequeño para la edad gestacional
– VIH	■ Peso grande en recién nacido pretérmino
Si el resultado de la prueba es normal, debe repetirse a los 3 años o antes según el estado de riesgo	
Si se detecta prediabetes, debe realizarse una prueba de DM2 cada 1 o 2 años	
El tamizaje debe considerarse en niños y adolescentes con factores de riesgo después del inicio de la pubertad o después de los 10 años de edad, lo que ocurra primero[19]	
Embarazadas: podrían aplicarse criterios diagnósticos de prediabetes o diabetes en mujeres con posibilidad de embarazo que tengan obesidad o algún factor de riesgo adicional para presentarla	

HDL: lipoproteína de alta densidad.

prueba debe ser repetida en dos ocasiones, en días distintos; sin embargo, en presencia de síntomas de diabetes, una prueba diagnóstica es suficiente. Cuando existan dos pruebas anormales en la misma muestra sanguínea (ya sea glucemia basal, HbA1c y/o glucemia poscarga oral de glucosa), también puede establecerse el diagnóstico de diabetes. El tiempo de ayuno recomendado para realizar la carga oral de glucosa es en promedio de 12 h (rango: 8-14 h)[19,21,22]. Las tres pruebas pueden utilizarse indistintamente para el diagnóstico de prediabetes o de DM2 en niños y adolescentes (2019)[5,18]. La HbA1c será válida si el método de

medición está certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program*[20] y estandarizado por el estudio *Diabetes Control and Complications Trial*.

Por último, es necesario conocer las recomendaciones para realizar el tamizaje del riesgo de DM2 y de prediabetes, en particular en los niños y adolescentes, como se puede observar en la tabla 4[18,19,21,22].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sinisterra Loaiza L, Cardelle Cobas A, Abraham AG, et al. Diabetes in Latin America: Prevalence, complications, and socioeconomic impact. Int J Diabetes Clin Res. 2019;6(3):1-9.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10.ª ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2021. [Internet]. Disponible en: www.diabetesatlas.org
3. Aguilar Salinas CA, Hernández Jiménez S, Hernández Ávila M, et al. Acciones para enfrentar la diabetes: documento de postura. 1.ª ed. Academia Nacional de Medicina. Ciudad de México: Editores Intersistemas; 2015.
4. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:1-9.
5. Lynch JL, Barrientos Pérez M, Hafez M, et al. Country-Specific Prevalence and Incidence of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Narrative Literature Review. Ann Nutr Metab. 2020;76:289-96.
6. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):47-63.
7. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2011-2017. JAMA. 2021;326(8):717-27.
8. Basith Khan MA, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes-Global Buerden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107-11.
9. Alsaffar Y, Hussain A, Abdallah Selman N. Prevalence of Type 2 Diabetes in Pediatrics and Adolescents newly diagnosed with diabetes in Babylon Governorate, Iraq. Arch Venez de Farmacol y Ter. 2020;39(7):838-45.
10. Faradji Hazán R, Valenzuela Lara M, Díaz Barriga A, et al. Type 1 Diabetes Care in Mexico: An analysis of the RENACED-DT1 National Registry. Rev Invest Clin. 2021;73(4):222-30.
11. Wacher NH, Gómez Díaz RA, Ascencio Montiel IJ, et al. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from nation-wide institutional register during 2000-2018. Diabetes Res Clin Pract. 2020;159:1-8.
12. Gómez Díaz RA, Pérez Pérez G, Hernández Cuesta IT, et al. Incidence of Type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. Diabetes Care. 2012;35(11):e77.
13. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, et al. Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: national results from 2018 and 2020. Salud Publ Mex. 2021;63(6):725-33.
14. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de resultados. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018.
15. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales. 1.ª ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
16. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, García-García JJ, et al. Trends in frequency of Type 2 diabetes in Mexico and its relationship to dietary patterns and contextual factors. Gac Sanit. 2018;32(3):283-90.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes Care 2023;46(1):S19-S35.
18. American Diabetes Association. Professional Practice Committee - Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 Diabetes Care. 2022;45(1):S17-S38.
19. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):28-46.
20. National Glycohemoglobin Standarization Pprogram (NGSP). Harmonizing Hemoglobin A1c Testing 2022. [Internet]. Disponible en: http://www.ngsp.org/
21. Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, et al. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. WHO. 2003;22-51.
22. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Ciudad de México: Editorial Permanyer México; 2019.
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023." Diabetes care vol. 46,Suppl 1 (2023): S19-S40. https://doi.org/10.2337/dc23-S002.

Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 1

Ana Laura Bahena García

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

– Explicar la base fisiopatológica de la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), sus bases genéticas, la respuesta autoinmune, las fases de esta diabetes, la frecuencia y tipo de autoanticuerpos y el cuadro clínico.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas tecnologías, las cuales incluyen técnicas de biología molecular y ingeniería genética, entre otras, ha permitido importantes avances en el conocimiento de la patogénesis de la DM1, y ello nos ha llevado a entender mejor los eventos que ocurren en las diferentes etapas de esta enfermedad, al reconocer que es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y microbiota, entre otros, que alteran el microambiente celular, y la interacción con el sistema inmunitario en individuos predispuestos para iniciar y perpetuar el proceso de autoinmunidad.

FISIOPATOLOGÍA

En 1984 George Eisenbarth desarrolló un modelo conceptual de la patogénesis de la DM1, que representa la edad en el eje de la X (factor independiente) y la masa de células β en el eje de la Y (factor dependiente), destacando la secuencia de eventos que comienzan con la predisposición genética que incrementa el riesgo de desarrollar DM1 y que al interactuar con un factor ambiental desencadena el proceso de autoinmunidad contra el islote y en particular contra la célula β, como consecuencia de la destrucción progresiva de este grupo celular y de la pérdida de secreción de insulina, hasta que se desarrolla la disglucemia, la cual progresará hasta condicionar diabetes aunada a un nivel casi indetectable de insulina. Los sucesos clave en este modelo de Eisenbarth[1] en el curso de la enfermedad (medido en años) se muestran en la figura 1, con las líneas discontinuas en diferentes tiempos y los eventos biológicos descritos.

El modelo de Eisenbarth aún es útil, aunque no permite la comprensión de los eventos observados en las cuatro etapas que incluye y no aborda la

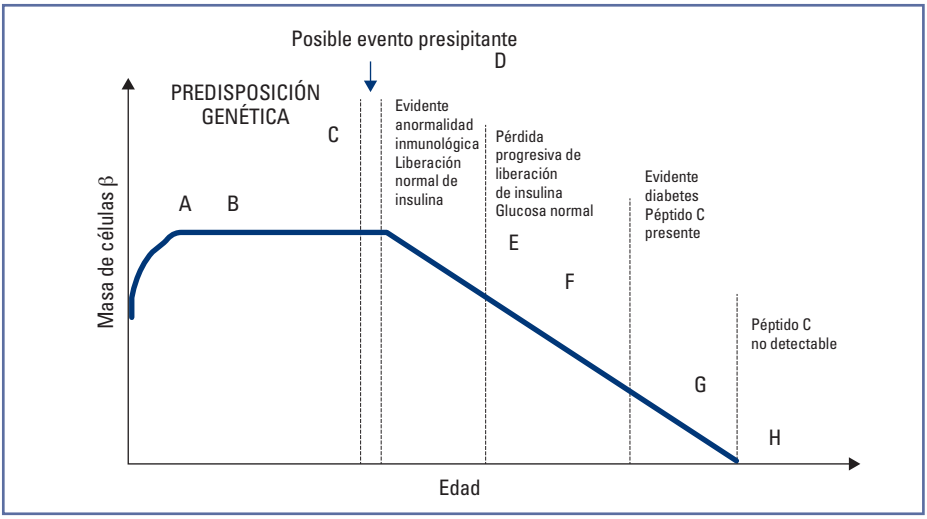


Figura 1. Historia natural de la DM1: modelo de Eisenbarth.

creciente complejidad y heterogeneidad de la patogénesis de este tipo de diabetes, y cabe destacar:

- La variabilidad en la velocidad a la que se produce la destrucción de las células β del páncreas a menudo define la progresión final de esta enfermedad. En algunos casos los niños y adolescentes tienen una destrucción abrupta de las células β, lo que puede conducir a una cetoacidosis diabética, a menudo descrita como la primera manifestación de la enfermedad.
- La progresión de la enfermedad en ocasiones es muy lenta, con un aumento leve de los niveles de glucosa venosa en ayunas, que evoluciona a una hiperglucemia grave acompañada o no de cetoacidosis, sólo en presencia de condiciones de estrés fisiológico (pubertad) o patológico (infecciones graves y cirugías, entre otros trastornos).
- En el paciente pediátrico que desarrolla DM1 independiente de la edad y los títulos de autoanticuerpos, la deficiencia de insulina severa o absoluta se acompaña de un nivel bajo o indetectable de péptido C[2].

Por otro lado, el conocimiento de la historia natural de la DM1 ha permitido identificar tres estadios antes de la presentación de síntomas, que se inician con la detección de autoanticuerpos y culminan con el desarrollo de hiperglucemia, por la pérdida de la masa de células β a lo largo del tiempo. A continuación, se describen estos estadios:

- Estadio I: presencia de múltiples autoanticuerpos (dos o más) acompañados de niveles de glucemia normales y ausencia de síntomas.
- Estadio II: presencia de múltiples autoanticuerpos acompañados de un aumento de los niveles de glucosa venosa en rango no diabético y sin síntomas.
- Estadio III: presencia de múltiples autoanticuerpos aunados a un aumento de los niveles de glucosa venosa en rango compatible con DM acompañados de síntomas[3].

Los retos de este modelo, en relación con la creciente evidencia experimental para despejar la complejidad de la interacción de los diferentes factores asociados con el desarrollo de DM1, incluyen los siguientes eventos inmunológicos precipitantes que podrían ocurrir desde la etapa prenatal:

- Se ha observado una gran variación en la masa y función de las células β, defectos en uno o ambos, podrían estar programados *in útero*, así como susceptibilidad genética (HLA-DR3/DR4), y un nuevo gen *IFIH1*, que codifica para una helicasa del RNA, la cual participa en la respuesta inmune contra las infecciones virales, podría estar involucrada en la autoinmunidad cruzada tanto en la DM1 como en la artritis reumatoidea.
- La detección de títulos altos de autoanticuerpos pancreáticos (contra islotes, antiinsulina, contra la descarboxilasa del ácido glutámico [GAD] o antitirofosfatasa, entre otros) se considera el punto de inicio de la autoinmunidad en personas con DM1, pero este hecho no descarta la posibilidad de la presencia de otras anomalías inmunológicas en estos sujetos.
- El entorno (ambiente) del paciente podría afectar al curso de la enfermedad, a través de la exposición a infecciones virales como rubeola, enterovirus, rotavirus y citomegalovirus, entre otros.
- La pérdida progresiva de células β mediada por citocinas secretadas tanto por linfocitos que infiltran el tejido pancreático como por las propias células β, las cuales además no cuentan con un sistema de oxidorreducción eficiente, condiciona una mayor muerte celular.
- La disglucemia preclínica se caracteriza por una reducción en la secreción de insulina no detectada por ser asintomática, aunque se ha identificado en hermanos de pacientes con DM1 en estudios de investigación.
- La disminución de la función de las células β podría no correlacionarse con la perdida de la masa de células β, pues no se ha desarrollado una metodología para medir la masa de células β *in vivo*.
- Otro evento sería la detección de péptido C residual en personas con DM1 cuya enfermedad tiene una larga duración.
- Una progresión a través de los estadios A-C heterogénea, tal vez resultado de características inmunológicas, genéticas, ambientales y demográficas (es decir, edad, índice de masa corporal) aún no estudiadas o comprendidas.

PROCESO DE DAÑO TISULAR

La insulitis es un proceso de infiltración de células inmunitarias en los islotes pancreáticos y se considera un sello distintivo de la destrucción inmunitaria de las células β[4]. En la insulitis humana, el número de células infiltradas es pequeño o modesto comparado con el número identificado en el modelo de ratón diabético no obeso (ratón NOD), donde se observa una infiltración masiva de linfocitos, lo que subraya una diferencia entre el modelo de ratón y la enfermedad humana que limita el estudio de la progresión de la diabetes en nuestra especie[5].

Al diagnosticar la DM1, los islotes individuales pueden mostrar una pérdida casi total de células β, mientras que otros islotes aún contienen células β

positivas para insulina identificadas por inmunohistoquímica. Por lo general, los pacientes con DM1 con un año de evolución tienen insulitis en alrededor del 23-33% de los islotes que contienen insulina[6,7]. Por otro lado, es importante señalar que el número de islotes con insulitis y el de islotes inmunorreactivos a insulina disminuyen conforme avanza el tiempo de la enfermedad[7]. Otro aspecto interesante desde el punto de vista histológico es que si bien hay un predominio de células T CD8+ entre las células inmunitarias infiltrantes, también se encuentran células T CD4+, macrófagos y células B, en especial en los niños pequeños en los cuales la autoinmunidad parece ser más agresiva[8]. En la insulitis, además de la infiltración celular de tipo inmunitaria, se ha identificado la hiperexpresión del complejo antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I en todas las células de los islotes, y esta sobreexpresión está asociada a la producción local de interferón, dato que es coherente con la función de presentación eficiente de autoantígenos a células citotóxicas de tipo CD8+ identificadas en el infiltrado[9]. La insulitis entonces se caracteriza por una intensa infiltración de células T y macrófagos, los cuales se han identificado en los casos en los cuales la DM1 ha sido fulminante (por ejemplo, en un caso con DM1 reportado en Asia Oriental) y no estaban presentes títulos séricos de autoanticuerpos específicos contra el islote, ni la infección por enterovirus u otro virus de forma simultánea[4]. En consecuencia, la DM1 fulminante podría ser una forma caracterizada por una evolución extremadamente rápida de desarrollo de autoinmunidad en la que se genera una reacción inmunitaria acelerada debido a un fallo agudo de los mecanismos de control, que conlleva la expresión de proteínas que modifican el punto de control inmunitario (es decir, antígeno 4 de célula T citotóxica [CTLA4] y proteína de muerte tipo1) en las células T[4,10].

En la actualidad se reconocen varios factores que intervienen en la historia natural de la DM1, clasificados como genéticos, inmunológicos y ambientales, los cuales se describirán a continuación.

FACTORES GENÉTICOS

Desde el punto de vista genético, la DM1 está vinculada con el HLA localizado en el cromosoma 6, al cual se atribuye el 50% de la susceptibilidad genética para desarrollar DM1. Se considera que el papel del HLA se debe a que estas moléculas se encargan de presentar los antígenos a las células T auxiliares que iniciarán después una respuesta inmunitaria dirigida a autoantígenos específicos localizados de las células de los islotes[11].

Los *loci* más importantes identificados son HLA-DR y HLA-DQ. En HLA-DQB1 se encuentran en composiciones fijas, con algunas diferencias étnicas: por ejemplo, HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 (denominados en conjunto DR3-DQ2) y DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02 (DR4-DQ8) se asocian a un incremento en la susceptibilidad, mientras que los haplotipos DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06:02, DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05:03 y DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03 se asocian a una fuerte protección para desarrollar DM1. La variación de cada *locus* es importante en el incremento en la susceptibilidad para desarrollar esta

enfermedad, y su relación con otros subtipos de DRB1*04, que también definen el riesgo de otros haplotipos, como DR4-DQ8; por ejemplo, los haplotipos DRB1*04:01 y DRB1*04:05 se asocian de manera positiva con un mayor riesgo de desarrollar DM1 y los haplotipos DRB1*04:02 y DRB1*04:04 confieren un riesgo menor, en comparación con la presencia de DRB1*04:03, que se considera un haplotipo protector para el desarrollo de esta enfermedad. También el alelo DQB1 es importante, ya que DRB1*04:01-DQA1*03-DQB1*03:02 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM1, mientras que DRB1*04:01-DQA1*03-DQB1*03:01 se asocia a un riesgo neutro[4]. En conjunto, estas variantes genéticas explican el 80% de la heredabilidad cuyo valor en el caso de esta enfermedad es de 15. Este concepto se define como el riesgo relativo para los hermanos de desarrollar DM1[12]. En años recientes el estudio de la epigenética, de los perfiles de ARN no codificantes reguladores y, por ende, de la expresión génica, la cual puede variar con el tiempo y reflejar un panorama dinámico del riesgo de desarrollar esta enfermedad, así como las variantes genéticas que implican mayor susceptibilidad genética, se han utilizado para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar DM1 y para predecir su evolución a través de la tasas de reducción en la secreción del péptido C y la respuesta a diversas terapias que tienen la finalidad de retrasar el inicio o progresión de esta enfermedad[13]. En resumen, una mejor comprensión de los perfiles hereditarios podría servir para diseñar nuevos objetivos terapéuticos individualizados en función del bagaje genético del paciente.

FACTORES INMUNOLÓGICOS

La heterogenicidad de la DM1 observada en la infancia ha dificultado la identificación de los factores desencadenantes de la enfermedad. Esta heterogeneidad se ve reflejada en la producción de autoanticuerpos distintos pero específicos contra múltiples autoantígenos, como la insulina anticuerpo contra insulina (IA) y la GAD, los cuales se identifican de forma temprana en el inicio de la respuesta autoinmunitaria en relación con diferentes edades al diagnosticar la DM1 y su asociación con los diferentes haplotipos considerados como factores que incrementan la susceptibilidad genética. En cuanto a si existe un factor desencadenante que inicia el proceso de autoinmunidad contra las células β o si la respuesta autoinmunitaria es un acontecimiento casual y aleatorio, se trata de preguntas que aún son objeto de especulación y controversia[14].

Los autoanticuerpos que reconocen antígenos propios de la persona que desarrolla DM1, los que están presentes con más frecuencia en el suero de los pacientes con DM1 y se consideran los más característicos de esta enfermedad son los siguientes: contra la insulina (IAA), contra la descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GADA), contra el antígeno tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2ª o ICA512) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A)[15]. Al menos uno de estos anticuerpos debe identificarse en el suero del paciente con hiperglucemia para realizar el diagnóstico etiológico de esta enfermedad (se observan en el 85-90% de los casos con DM). El anticuerpo contra el antígeno GAD65

se considera el más importante de todos los autoanticuerpos que se pueden identificar en el paciente con DM1 (está presente en ~80% de los casos en el momento del diagnóstico), seguido de los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), identificados en el 69-90% de los casos, y los IA-2α, presentes en el 54-75% de todos los individuos con DM1 en el diagnóstico, como ya se ha mencionado[16].

Si uno de los principales autoanticuerpos está presente, el riesgo de desarrollar DM1 es bastante pequeño; sin embargo, la presencia de dos o más autoanticuerpos indica una alta probabilidad de desarrollar esta enfermedad. En una publicación que incluyó el análisis de tres estudios en los que se realizó el seguimiento de los participantes desde el nacimiento, sólo el 15% de los niños con un autoanticuerpo persistente desarrollaron DM1 en un plazo de 10 años, en comparación con el 70% de aquéllos en los cuales se identificaron al menos dos autoanticuerpos[4]. Sin embargo, aun cuando se han identificado en algunos individuos múltiples autoanticuerpos, existe una gran variabilidad en la tasa de progresión a diabetes. Esta variabilidad se correlaciona hasta cierto punto con otras variables como la edad de seroconversión, los niveles de autoanticuerpos, su afinidad por los antígenos y la presencia de combinaciones específicas de autoanticuerpos y con genotipos de riesgo, incluidos los genes tanto HLA y como no HLA[17].

FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales que se considera que podrían desencadenar el proceso de autoinmunidad son múltiples, aunque las infecciones virales se han asociado al desarrollo de DM1 y entre éstas destaca la infección por enterovirus. La proteína principal de la cápside del enterovirus proteína de envoltura viral 1 (VP1) y el propio virus se han detectado en islotes de personas con DM1 de reciente diagnóstico, junto con la sobreexpresión de moléculas de clase 1 del complejo mayor histocompatibilidad de clase 149, junto con otros índices de infección viral. Una teoría considera que algunas personas con DM1 podrían haber cursado con una infección viral atípica y crónica que afectó a las células β, lo cual ocasionó una inflamación crónica y el desarrollo de autoinmunidad. La hipótesis vírica ha sido difícil de probar, pero se están llevando a cabo tanto la terapia antiviral como el desarrollo de vacunas dirigidas a los enterovirus con el fin de prevenir el desarrollo de DM1[14]. Otros factores ambientales inespecíficos incluidos dentro de una nueva hipótesis que se consideran aceleradores y que a través del estrés podrían provocar o desencadenar la destrucción de la célula β son la microbiota intestinal, la obesidad o el sobrepeso, el crecimiento rápido, deficiencias alimentarias o el estrés psicológico; solos o combinados, estos factores podrían condicionar el agotamiento de las células β pancreáticas y, mediante fenómenos como la apoptosis y la destrucción autoinmune secundaria, desencadenar este tipo de diabetes[18].

En conclusión, aunque la historia natural de la DM1 se describió hace más de dos siglos y a pesar de los avances en las técnicas de biología molecular, su

etiopatogenia aún es oscura, pero sabemos que involucra la interacción de los factores genéticos, inmunológicos y ambientales ya mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. A DiMeglio L, Evans-Molina C. Type 1 Diabetes. Lancet. 2018;391:2449-62.
2. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. Autoimmun Rev. 2016;15:644-8.
3. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387(10035):2331-9.
4. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:635-50.
5. Morgan NG, Richardson SJ. Fifty years of pancreatic islet pathology in human type 1 diabetes: insights gained and progress made. Diabetologia. 2018;61:2499-506.
6. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Jahnsen FL, Hanssen KF, et al. Insulitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. Diabetologia. 2016;59492-501.
7. Campbell Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, et al. Insulitis and β-cell mass in the natural history of type 1 diabetes. Diabetes. 2016;65:719-31.
8. Leete P, Willcox A, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Foulis AK, Richardson SJ, et al. Differential insulitic profiles determine the extent of β-cell destruction and the age at onset of type 1 diabetes. Diabetes. 2016;65:1362-9.
9. Richardson SJ, Rodriguez-Calvo T, Gerling IC, Mathews CE, Kaddis JS, Russell MA, et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1diabetes. Diabetologia. 2016;59:2448-58.
10. Iijima T, Kato K, Jojima T, Tomotsune T, Fukushima M, Suzuki K, et al. Circulating CD4+PD-1+ and CD8+PD-1+T cells are profoundly decreased at the onset of fulminant type 1 diabetes and are restored by treatment, contrasting with CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:10-2.
11. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:101-12.
12. Morgan NG, Richardson SJ. Fifty years of pancreatic islet pathology in human type 1 diabetes:insights gained and progress made. Diabetologia. 2018;61:2499-506.
13. Skyler JS, Bakris GL. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017;66:241-55.
14. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. Diabetes. 2015;64:1682-7.
15. Lampasona V, Liberati D. Islet autoantibodies. Curr Diab Rep. 2016;16:53.
16. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, et al. Genetic and environmental interactions modify the risk of diabetes-related autoimmunity by 6 years of age: the TEDDY study. Diabetes Care. 2017;40:1194-202.
17. Sosenko JM. Staging the Progression to Type 1 Diabetes with Pre-Diagnostic Markers. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016;23:297-305.
18. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387(10035):2340-8.

Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 2

Rosalba Flores Escamilla

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir los mecanismos fisiopatológicos que llevan a desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).
- Describir la fisiopatología de la falla en la secreción de insulina por la célula β del páncreas.
- Describir la fisiopatología de la resistencia a la insulina (RI).

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* es la enfermedad metabólica más común alrededor del mundo. La Federación Internacional de Diabetes ha reportado una prevalencia mundial de 537 millones de personas (20-79 años), con un incremento proyectado del 46%, estimándose así 643 millones para 2030 y 783 millones para 2045; la DM2 constituye el 90% de estos casos. Para la población pediátrica los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de DM2 son escasos. En México se reporta que hasta el 53.7% de los niños tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular, incluyendo hiperglucemia, aun en aquéllos con un índice de masa corporal normal[1-3].

La DM2 es una enfermedad multifactorial cuya fisiopatología no sigue un camino lineal, sino que es el resultado de múltiples mecanismos patológicos en donde están implicados factores genéticos (no modificables) y ambientales (modificables). En la fisiopatología de la enfermedad subyacen dos mecanismos: disfunción de la célula β y RI, que en conjunto hacen difícil mantener la euglucemia a largo plazo[4]. En este capítulo se abordan los factores genéticos asociados al desarrollo de DM2, así como los mecanismos que llevan a la disfunción de la célula β del páncreas y la RI.

GENÉTICA

La DM2 es una enfermedad poligénica que no obedece a un modo de herencia mendeliana. El vínculo genético entre la DM2 se ha demostrado en múltiples estudios, en particular en aquéllos que involucran a gemelos monocigóticos y dicigóticos, en los cuales se ha observado un riesgo que oscila entre el

20 y el 80% y 3.5 veces más riesgo de desarrollar DM2 si un individuo tiene el antecedente de un familiar de primer grado con esta enfermedad. Si un padre tiene DM2, el riesgo de que la descendencia la desarrolle es del 40%, y éste incrementa hasta el 70% si ambos progenitores tienen DM2; sin embargo, si una persona hereda el riesgo genético, la expresión del fenotipo dependerá de la exposición a factores ambientales que la desencadenarán[5,6]. Los genes, como ya se ha mencionado, tienen una participación clave; en numerosos estudios se ha reportado la relación entre obesidad y DM2, lo que sugiere que ambas enfermedades comparten genes de susceptibilidad[7-9].

Genotipo y fenotipo ahorrador

No existe un modelo genético simple que explique la heredabilidad; sin embargo, desde 1962 han surgido varias hipótesis para explicar el origen de esta enfermedad. Una de las primeras teorías es la del genotipo ahorrador, según la cual se considera que ciertas poblaciones pueden tener genes que determinan un mayor almacenamiento de grasa; el objetivo inicial fue el de proteger al individuo en tiempos de hambruna, y esto permitió la supervivencia; sin embargo, en el entorno moderno esta ventaja biológica se ha transformado en una desventaja ya que ha aumentado el riesgo de desarrollar obesidad, DM2 y otras enfermedades metabólicas relacionadas. Existe un modelo animal *(Psammomys obesus)* que explica este concepto, así como los indios nativos norteamericanos y los isleños del Pacífico del Sur. El modelo animal de *P. obesus* ha demostrado que la hiperinsulinemia es una alteración metabólica inicial como respuesta al desarrollo de obesidad y DM2. La secuencia de eventos que llevan a hiperinsulinemia, obesidad y DM2 en este roedor es similar a la observada en humanos. Cuando *P. obesus* se encuentra en estado salvaje, se alimenta de una dieta baja en carbohidratos, pero al colocar a este roedor en un ambiente de laboratorio con una dieta especial desarrolla hiperinsulinemia y RI por la reducción de la activación del receptor de insulina y, por lo tanto, de la cascada de señalización a nivel posreceptor, con la posterior alteración en la tolerancia a la glucosa y DM2; es importante señalar que este modelo experimental también desarrolló hiperleptinemia e insensibilidad a la leptina[10-12]. Sin embargo, no en todas las poblaciones encaja este modelo. En 1992 Barker-Haler propuso una hipótesis llamada fenotipo ahorrador que sostiene que una nutrición adversa en las etapas tempranas de la vida, que incluyen la etapa prenatal, causa la disfunción subsecuente de las células β, además de RI y un incremento en la susceptibilidad para desarrollar obesidad, RI, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión e hiperlipidemia, así como sus complicaciones. En la actualidad existe aún controversia ya que algunos investigadores proponen que el fenotipo ahorrador es un efecto del genotipo ahorrador, pues consideran que los recién nacidos que sobreviven a condiciones adversas en la etapa prenatal lo hacen debido al efecto del gen ahorrador que causa RI[13,14]. En este punto es necesario señalar que la teoría del genotipo-fenotipo ahorrador no se basa en la identificación de un gen específico; la evidencia hasta el momento favorece la teoría de que este

genotipo-fenotipo obedece a la interacción de un conjunto de genes cuya expresión depende del antecedente de un periodo de deprivación nutricional que le confiere al individuo una «ventaja-desventaja» evolutiva bajo estas condiciones ambientales. Después de estas hipótesis, el camino en el conocimiento de la genética asociada a la DM2 ha sido productivo y se ha descubierto el importante papel de la epigenética en la aparición de la enfermedad, pues en la actualidad se han identificado alteraciones en la metilación del ADN, en la acetilación de histonas y en los patrones de expresión del ARN no codificantes, a través de pruebas moleculares como amplificación de sondas dependiente de ligandos (MLPA) y microarreglos de ARN, entre otros[5]. Esta alteración en la expresión de la programación del genoma y la manera en que se expresan los mismos genes en las últimas décadas ha ganado terreno de tal suerte que se ha acuñado un nuevo término: epigenotipo ahorrador[15].

Epigenética y estudio de genes candidatos

Los estudios de ligamiento de genes son un modelo nuevo de investigación dentro de la genética en el que se estudian posibles marcadores genéticos que se heredan juntos como resultado de su cercanía espacial en un mismo cromosoma. El análisis de ligamiento genético se enfoca en el estudio de regiones genómicas que se heredan en grupos *(clusters)* cuyo efecto genético puede influir en el desarrollo de una enfermedad. Las exploraciones de asociaciones del genoma completo han demostrado que algunos genes localizados en cromosomas específicos están asociados con un mayor riesgo de desarrollar DM2[16].

El avance en las técnicas de biología molecular para identificar variantes genéticas implicadas en el riesgo de desarrollar DM2, tales como estudios de asociación del genoma completo *(genome-wide association studies)*, ha logrado el descubrimiento de más de 100 señales de asociación sólidas[4,10].

Por otro lado, ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), es decir, variaciones de una sola base encontradas dentro de la secuencia del ADN del genoma de un individuo o poblaciones se han asociado con un incremento en el riesgo de DM2. Un SNP localizado en el gen *transcription factor 7 like 2 (TCF7L2)* ha mostrado la más fuerte asociación con la DM2 y la alteración de la función de la célula β. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 10, codifica para factor de transcripción 4 (TCF4), un factor de transcripción que contiene la caja *High Mobility Group*, y está implicado en la ruta de señalización mediada por Wnt. El complejo que resulta de la unión de TCF4 y β-catenina induce la expresión de genes diana implicados en el desarrollo pancreático y en la homeostasis de la glucosa, entre los que destacan genes que expresan incretinas en células enteroendocrinas, las cuales potencian la secreción de insulina en células β pancreáticas y reducen la apoptosis de este tipo de células. Además, dicho complejo también está involucrado en la expresión de genes implicados en el proceso de inflamación, que, como veremos más adelante, tiene un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad. De todos los polimorfismos encontrados en este gen el rs7903146 es el que más se asocia a DM2 y está

relacionado con la disminución de la capacidad de la célula β de secretar insulina en respuesta a la glucosa[16].

En estudios poblacionales realizados en las últimas décadas en población hispana/latina se ha corroborado la presencia de este mismo SNP en el gen *TCF7L2* y se ha descubierto en el gen *KCNQ1* un SNP rs1049549 que ha mostrado una asociación significativa con riesgo de DM2 en específico en esta población, además del SNP ya conocido en KCNQ1 rs2283228[14]. Además de los SNP mencionados, se han identificado otros en genes distintos a los ya mencionados, que incluyen a *SLC30A8, KCNJ11, FTO, CDKAL1, CDKN2A, CDKN2B, HHEX, IGF2BP2* e *GCKR*, entre otros, los cuales se expresan en las células β o están involucrados en el desarrollo de estas células o su función[4,11,13,14]. En la población pediátrica la prevalencia de DM2 ha incrementado, al igual que la de obesidad, así como los estudios moleculares en este grupo de edad, lo que ha permitido identificar nuevos SNP en *loci* relacionados con el riesgo de DM2, tales como MC4RM CDC123, KCNQ1, IGF2BP2 y SLC16A11[15]. Muchas de estas variantes se encuentran en exones dentro del gen *SLC30A8*, que codifica para un transportador de zinc necesario para el almacenamiento de insulina, o en el gen *KCNJ11*, que codifica para una subunidad del canal de potasio dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) necesario para la secreción de insulina. Otras variantes se han localizado en intrones (regiones no expresadas), por lo que no se comprende hasta el momento su participación en el incremento del riesgo de desarrollar DM2[4]. La mayoría de la heredabilidad del riesgo no se puede explicar actualmente por variaciones en los SNP identificados, por lo que otros mecanismos como variaciones en los patrones de metilación del DNA, de acetilación de histonas y alteraciones en la cromatina como resultado de modificaciones epigenéticas podrían explicar la transmisión de un mayor riesgo de desarrollar DM2.

Desde hace algunos años la epigenética ha cobrado valor en el estudio de las enfermedades de alta complejidad genética. Estudios de genes candidatos que analizaron los patrones de metilación del ADN en regiones correspondiente a genes específicos como *INS, PDX1, PPARGC1A* y *GLP1R* en islotes humanos de sujetos con DM2 y sin la enfermedad encontraron que los islotes de los pacientes con DM2 tenían un incremento en la metilación del ADN y una disminución en la expresión de estos genes clave, lo cual está asociado a la alteración en la secreción de insulina, aunado a que la hiperglucemia y los niveles elevados de hemoglobina glucosilada aparentemente incrementan de manera directa la metilación de estos genes[9,17]. Estudios funcionales sobre el gen *CDKN2A* determinaron que su sobreexpresión tiene efectos negativos en la metilación de su promotor (metilación simultánea de numerosos sitios citosina fosfo guanina [CpG]), el cual altera la capacidad de proliferación de las células β del páncreas[18].

DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA β DEL PÁNCREAS

La disfunción de la célula β se ha asociado con la apoptosis (muerte celular programada) de estas células; sin embargo, evidencia reciente sugiere que la disfunción de esta célula en la DM2 podría ser el resultado de una red más

compleja de interacciones entre diferentes vías moleculares y ambientales implicadas en la biología celular. En modelos animales se ha demostrado que la obesidad y la RI inducen una respuesta compensadora de las células β incrementando la síntesis de insulina y su secreción por medio de la hipertrofia y proliferación de este grupo celular, todo ello en un intento por detener la progresión a DM2[19,20]. Esta adaptación crónica probablemente esté mediada por pequeños incrementos de la glucosa sérica, como sucede en aquellos individuos que viven con obesidad y tolerancia normal a la glucosa, así como por otros factores como los niveles séricos altos de ácidos grasos libres[4]. Así, el exceso de nutrientes que conlleva obesidad, hiperglucemia e hiperlipidemia parece favorecer la RI y la inflamación crónica. En esta situación las células β de acuerdo a su susceptibilidad genética sufren apoptosis como resultado de la inflamación, la lipotoxicidad, el estrés del retículo endoplásmico (ER), el estrés metabólico-oxidativo y el depósito de amiloide, con la consecuente pérdida de la integridad del islote[19,20].

Lipotoxicidad

El término lipotoxicidad hace referencia a los efectos deletéreos del exceso de ácidos grasos y la acumulación ectópica de grasa que provoca la muerte celular o una disfunción orgánica. En la obesidad, el consumo excesivo de alimentos ricos en hidratos de carbono, combinado con el aumento de la liberación excesiva de ácidos grasos por parte del tejido adiposo, sobrepasa el límite de almacenamiento y la capacidad de oxidación en los tejidos, como el músculo esquelético (ME), el hígado y las células β pancreáticas. Los ácidos grasos en estas condiciones son redirigidos a vías metabólicas dañinas no oxidativas, con la consecuente acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, como las especies reactivas de oxígeno. Debido al papel clave del metabolismo de los lípidos en la diabetes, especialmente en la DM2, se han identificado varios tipos de lípidos asociados a esta enfermedad: fosfolípidos, ceramidas, diacilglicerol, ácidos grasos libres y carnitina involucrados en el fenómeno de lipotoxicidad. En estudios en suero, músculo y tejido adiposo visceral de sujetos que viven con obesidad y DM2 se han demostrado cambios en varias clases de lípidos incluyendo el incremento de deoxiceramidas[21-23].

Por otro lado, la síntesis de ácidos grasos proveniente de precursores no lipídos o lipogénesis *de novo* es una vía enzimática coordinada que ocurre en el citoplasma de los hepatocitos y en los adipocitos, aunque los ácidos grasos libres para la vía lipogénica también pueden provenir de la dieta. Esta vía sintetiza ácidos grasos derivados del exceso de carbohidratos, los cuales pueden ser transformados a triglicéridos (TG) para el almacenamiento de energía. En condiciones normales, como ya se ha mencionado, este proceso biológico ocurre en el hígado y el tejido adiposo y se considera un mecanismo de poca contribución en la homeostasis de los TG, mientras que la mayoría de este contenido proviene de la dieta. Diversos estudios sugieren que los individuos con alta ingesta de carbohidratos muestran un aumento tanto de la lipogénesis hepática *de novo* como de la lipemia, además de favorecer la elevación de la

glucosa y la síntesis de ATP a nivel celular, eventos biológicos que promueven aún más la lipogénesis[22,24]. Es importante señalar que esta vía en condiciones de ingesta normal de carbohidratos se mantiene casi suprimida. La ruta metabólica descrita cuando hay un exceso de glucosa es la siguiente: la glucosa ingresa a la glucólisis; luego su producto, el piruvato, a la mitocondria, en donde se convierte en acetil-CoA, a través de la descarboxilación oxidativa; después esta molécula ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico y es transformada en citrato; luego este compuesto se exporta al citosol, para ser convertido en acetil-CoA y oxaloacetato; después la acetil-CoA carboxilasa se convierte en acetil-CoA y luego en malonil-Co-A, que finalmente son usados para sintetizar ácidos grasos de cadena larga, como el ácido palmítico (el más sintetizado), el palmitoleico, el esteárico y el oleico. El ácido palmítico es un lípido mediador que lleva a una respuesta proinflamatoria a través del receptor de tipo toll 4, causando efectos tóxicos de los islotes, que conllevan una alteración en la secreción de insulina y RI en órganos blanco[25], además de promover la activación de factor nuclear kappa beta (NF-κβ), proceso que condiciona estrés en el ER en diversos tejidos metabólicos y en células del sistema inmune. La evidencia sugiere que los ácidos grasos libres afectan a los islotes en muchas vías y exacerban el desarrollo de la enfermedad[22]. En pacientes con diabetes, pueden acumularse varias especies de lípidos en el hígado y el tejido adiposo; en el hígado, están incrementados los fosfolípidos, las ceramidas, el diacilglicerol y ácidos grasos libres como el ácido palmítico. Los fosfolípidos y el ácido palmítico se acumulan en el tejido adiposo; los fosfolípidos, las ceramidas y el ácido araquidónico, en el músculo de los pacientes con DM2, y las ceramidas, en los islotes[22]. El incremento en el nivel de palmitato induce la activación de inflamosoma y promueve la secreción de interleucina beta (IL-β) e interleucina-18 (IL-1) y, en consecuencia, la respuesta proinflamatoria.

Por otro lado, la acción de las citocinas proinflamatorias induce la fosforilación de residuos de serina dependientes de cinasa cinasa c-jun N-terminal / cinasa inhibidora del factor nuclear kappa B (JNK/IKK) en el sustrato del receptor de insulina de tipo 1, evento biológico que promueve la RI[26]. La suma de todos los procesos mencionados induce estrés del ER, producción de especies reactivas de oxígeno y apoptosis, junto con un estado de inflamación crónico de bajo grado. En resumen, la lipotoxicidad, a través de diversos mecanismos, disminuye la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, lo que aumenta el riesgo de disglucemia en el individuo. Además, la hiperinsulinemia (compensadora) en conjunto con la glucosa activa los factores de transcripción ChREBP y SREBP-1c, proceso que lleva a la transcripción de genes lipogénicos en el hígado, lo cual condiciona un círculo vicioso[22].

Estrés del retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico (ER) juega un papel esencial en la biosíntesis de proteínas destinadas a la secreción o inserción en membranas en células eucariotas. Este organelo unido a la membrana nuclear puede reclutar ribosomas

para la traducción del ARN a proteínas, translocar péptidos a su lumen y promover una amplia variedad de modificaciones postraduccionales, y facilita el ensamblaje tridimensional de las proteínas, el cual es facilitado por las chaperonas. Este organelo es un importante sensor de la sobrecarga metabólica celular y su disfunción puede causar un plegamiento anormal de las proteínas (*unfolded protein response* [UPR]). De forma simultánea se activan factores de transcripción que inducen la expresión de chaperonas para hacerse cargo de los agregados proteicos acumulados. Si estas respuestas adaptativas no son suficientes, la célula se programa para activar cualquiera de las vías de muerte celular no programada[27]; aunque no está completamente elucidado cómo el estrés del ER está involucrado en la falla y apoptosis de las células β, una de las sustancias estudiadas que podría estar involucrada es el 4-fenilbutirato[28]. Los mecanismos conocidos que causan estrés del ER en estas células son la lipotoxicidad, la glucotoxicidad, la inflamación y la acumulación de proinsulina y amiloide[27].

Por otro lado, los mecanismos por los cuales el exceso de ácidos grasos libres promueve el estrés del ER en la célula β involucran varias vías, como la cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis activada por estrés del ER (ASK1) a través de la activación de enzima 1 que requiere inositol (IRE-1)[29]. También se ha demostrado el papel de ATF6b (gen *WFS1*) para preservar la vida celular en estas células, ya que mutaciones en este gen causan síndrome de Wolfram, una forma genética de diabetes causada por la destrucción no autoinmune de células β, mientras que polimorfismos en *WFS1* se han asociado con la DM2[30]. Otra de las vías para el daño de estas células está mediada por la fosforilación de factor de iniciación eucariota tipo 2 alfa (eIF2 α) mediada por PERK, que induce la transcripción del gen *ATF4* y el gen proapoptótico *CHOP*, cuya expresión activa vías de UPR que culminan en la apoptosis de células β.

Depósito de placas de amiloide

Otro péptido de importancia es el polipéptido amiloide del islote humano o amilina, que, al igual que otras proteínas, se acumula por un mal plegamiento en el islote y activa vías UPR. Se ha visto que la acumulación de amilina se inicia alrededor de 10-12 años antes del diagnóstico de DM2. Este polipéptido se sintetiza como un prepropéptido en el ER para formar un propéptido que contiene 67 aminoácidos, el cual, después de modificaciones postraduccionales, produce un péptido maduro de 37 aminoácidos, cuya agregación condiciona el proceso citotoxicidad. En la actualidad, la investigación farmacológica busca inhibir la formación de amilina desde estadios tempranos para evitar la citotoxicidad[31,32].

Inflamación en el islote

La obesidad favorece un proceso de inflamación crónica y de bajo grado, en particular en las células β[19,20]. Los mecanismos descritos, como el aumento de los niveles de ácidos grasos libres que activa la respuesta de proteínas no

plegadas por el estrés del ER, llevan a la inhibición de la bomba adenosina trifosfatasa (ATPasa) de calcio en el ER responsable de la movilización de este ión, lo que induce señales proapoptóticas, de degradación del ARN mensajero de proinsulina y la liberación de IL-1b, la cual recluta macrófagos y aumenta localmente el proceso inflamatorio del islote[20,33].

Estrés metabólico y oxidativo

En condiciones fisiológicas, las especies reactivas de oxígeno actúan como moléculas de señalización para la secreción de insulina mediada por glucosa. Se ha identificado que las células β son muy sensibles al estrés oxidativo cuando se comparan con otros tipos celulares y poseen menos enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa. En años recientes se ha propuesto la pérdida de la identidad de las células β como un mecanismo nuevo que subyace a la falla de éstas. La alteración en la identidad de estas células impacta sobre su función, junto con la reducción en la expresión de moléculas clave de células β y de genes que indican madurez celular, como *MAFA* y *PDX1*, y el incremento en la expresión del marcador SOX9 y HES1. También se ha propuesto que el estrés oxidativo genera una desdiferenciación parcial. Asimismo, se ha identificado que la hiperglucemia induce un exceso en la generación de especies reactivas de oxígeno por las mitocondrias, incremento que sobrepasa los mecanismos antioxidantes. Estos datos concuerdan con la disminución en la expresión de genes involucrados en el metabolismo oxidativo que son regulados por el receptor gamma 1α activado por el proliferador de peroxisoma coactivador 1 y la disminución de la tasa de resíntesis de fosfocreatina; estos dos eventos biológicos que indican disfunción mitocondrial se han observado en individuos con DM2[20,34].

RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI precede en general a la DM2 por muchos años y está presente en múltiples tejidos activos desde el punto de vista metabólico[4]. La RI se refiere a la falta de respuesta metabólica a la insulina en las células diana[35]. La acción de la insulina es modificada por múltiples moléculas, entre las que destacan la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) en un estado «alimentado», mientras que en ayunas la respuesta a la insulina está mitigada por el glucagón, los glucocorticoides y las catecolaminas para prevenir la hipoglucemia. Mientras que las catecolaminas promueven la lipólisis y la glucogenólisis, los glucocorticoides promueven el catabolismo muscular, la gluconeogénesis y la lipólisis. Así, una secreción excesiva de estas hormonas puede ser responsable de inducción de RI en los tres tejidos extrapancreáticos sensibles a la insulina, los cuales juegan un papel primordial en el proceso de la enfermedad: tejido adiposo, músculo e hígado[20,36]. Además de los genéticos, otros factores que promueven la RI son la obesidad y la falta de actividad física, lo cual genera más estrés sobre las células β, que en un entorno de susceptibilidad genética lleva a una disminución en la secreción de insulina y al desarrollo de diabetes.

Tejido adiposo

El tejido adiposo es dinámico, capaz de sintetizar una gran cantidad de moléculas activas desde el punto de vista biológico para regular la homeostasis metabólica a nivel sistémico. La acción de la insulina en este tejido se caracteriza por estimular la captación de glucosa y la síntesis de TG y suprimir la hidrólisis de TG por la inactivación de la lipasa sensible a hormonas en los adipocitos e inducir la captación de ácidos grasos libres y glicerol de la circulación. En el estado posprandial los adipocitos captan la glucosa a través de transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) y activan la glucólisis en la que se produce el glicerol-3 fosfato; éste es incorporado a vías lipogénicas, junto con los ácidos grasos que provienen de la hidrólisis de TG de las lipoprotína de muy baja densidad (VLDL) por la acción de la lipoproteína lipasa, los cuales son reesterificados para formar de nuevo TG, que se almacena en gotas lipídicas. Durante el estrés metabólico el adipocito se depleta de los TG, los cuales se hidrolizan en tres moléculas de ácidos grasos libres y una de glicerol para ser usados como fuente de energía por otros tejidos[36].

Por otro lado, la obesidad lleva también al estrés del ER, pues en el tejido adiposo visceral de estos individuos se ha identificado un incremento en la expresión de citocinas como factor de necrosis tumoral -α (TNF-α) e IL-6 a través de un mecanismo dependiente de la cinasa ER (PERK) similar a la proteína cinasa R, lo que perpetúa el ciclo vicioso de estrés del ER en este tejido incrementando así la RI. Además de las acciones mencionadas, se sugiere que, una vez iniciado el estrés del ER en el tejido adiposo, éste se mantiene a sí mismo[27]. Entre los procesos de señalización afectados por la RI en este tejido tenemos un defecto en la activación de cinasa serina treonina homologa humana del oncogen viral (AKT) que conlleva la alteración en la traslocación de GLUT4 a la membrana, que, en conjunto con la activación de enzimas lipolíticas, agrava la hiperglucemia[35,37].

Músculo esquelético

El 80% de la captación de glucosa inducida por insulina ocurre en el ME bajo condiciones fisiológicas, pues la insulina estimula la biosíntesis de glucógeno por el aumento en la captación de glucosa del plasma. Este proceso causa una reducción en los niveles de glucosa plasmática. Las mutaciones que reducen la expresión del receptor de insulina, de GLUT4 o de cualquier molécula (IRS-1, IRS-2, PIK3) involucrada en la señalización de la insulina reducen la captación de glucosa en el músculo y pueden condicionar hiperglucemia. El ME es capaz de secretar ciertas moléculas, llamadas miocinas (IL-6, IL-8, IL-5, irisina, miomectina, miostatina, etc.), que afectan a los miocitos y las células inmunes a nivel local, a través de acciones paracrinas y autocrinas, y a otras células como adipocitos y hepatocitos[38].

Estudios en humanos han demostrado que, además de la reducción en la captación de glucosa inducida por la insulina, en los pacientes con DM2 también se ve afectada la velocidad de respuesta[39]. En pacientes que viven con obesidad, además del estado inflamatorio crónico que contribuye a la RI, la evidencia

sugiere que hay un incremento en la infiltración de células inmunes y la secreción de moléculas proinflamatorias en el tejido intermiocelular y el tejido adiposo perimuscular que lleva también a un proceso inflamatorio en el ME[20]. La RI en el músculo se asocia con el proceso normal de envejecimiento, dislipidemia y muchos otros estados de enfermedad, como síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, distrofia miotónica y lipodistrofia, las cuales predisponen a los portadores al desarrollo de diabetes *mellitus*[20,39].

Hígado

El hígado juega un papel fundamental en la homeostasis metabólica y en la adaptación a la disponibilidad de nutrientes y deprivación. Durante el estado de ayuno, la combinación de niveles elevados de glucagón y bajos de insulina incrementa la producción de glucosa hepática para cubrir las demandas metabólicas. La insulina no sólo regula la producción de glucosa o su utilización, sino que también afecta al metabolismo lipídico. La unión de insulina a su receptor en el hepatocito regula múltiples procesos como la síntesis de glucógeno, la gluconeogénesis, la glucólisis y la síntesis de lípidos. En la DM2 la insulina no estimula la captación de glucosa hepática, ni suprime la producción de glucosa hepática, resultando en una falla inicial para inhibir la glucogenólisis seguida de una incapacidad para suprimir la gluconeogénesis[40,41].

En resumen, la RI agravada por la obesidad condiciona que la interacción de un genotipo adverso inmerso en un ambiente obesogénico altere la acción de la insulina en los tejidos diana e incremente el riesgo de desarrollar DM2 a través de alteraciones en el metabolismo intermediario y en la secreción y acción de incretinas, como se ha revelado en estudios recientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magliano D, Boyko E. IDF Diabetes Atlas. 10.ª ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2021.
2. Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, et al. Birth Weight, Family History of Diabetes, and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. J Pediatr. 2010;156(5):719-24.
3. Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodriguez-Morán M, et al. Relationship between elevated triglyceride levels with the increase of HOMA-IR and HOMA-β in healthy children and adolescents with normal weight. Eur J Pediatr. 2015;174(5):597-605.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis. 2015;1:1-23.
5. Cuschieri S. The genetic side of type 2 diabetes – A review. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(4):2503-6.
6. Swan HJC. The Framingham Offspring Study: A commentary. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5B):2201-7.
7. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: From enoma-wide association studies to rare variants and beyond. Diabetologia. 2014;57(8):1528-41.
8. McCarthy MI. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. N Engl J Med. 2010;363(24):2339-50.
9. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. Cell Metabolism. 2019;29(5): 1028-44.
10. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. Nature. 2016;536(7614):41-7.
11. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Investig. 2007;117(8)2155-63.
12. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007;445(7130):881-5.
13. Qi Q, Stilp AM, Sofer T, et al. Genetics of type 2 diabetes in U.S. Hispanic/Latino individuals: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). Diabetes. 2017;66(5): 1419-25.

14. Srinivasan S, Chen L, Todd J, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. Diabetes. 2021;70(4): 996-1005.
15. Carrasco Espí P, Rico Sanz J, Ortega Azorín C, et al. Consistente asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen TCF7L2 con mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española. Clin Investig Arterioscler. 2011;23(3):125-32.
16. Hall E, Dekker Nitert M, Volkov P, et al. The effects of high glucose exposure on global gene expression and DNA methylation in human pancreatic islets. Mol Cell Endocrinol. 2018;472:57-67.
17. Dayeh TA, Olsson AH, Volkov P, et al. Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets. Diabetologia. 2013;56(5):1036-46.
18. Christensen AA, Gannon M. La célula beta en la diabetes tipo 2. Curr Diabetes Rep. 2019;19(9).
19. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17):1-34.
20. Kaiser N, Nesher R, Donath MY, et al. Psammomys obesus, a model for environment-gene interactions in type 2 diabetes. Diabetes. 2005;54 Suppl 2:S137-44.
21. Joffe B, Zimmet P. The Thrifty Genotype in Type 2 Diabetes An Unfinished Symphony Moving to Its Finale. Endocrine. 1998;2(2):139-41.
22. Venniyoor A. PTEN : A Thrifty Gene That Causes Disease in Times of Plenty? Front Nutr. 2020;7:1-13.
23. Mambiya M, Shang M, Wang Y, et al. The Play of Genes and Non-genetic Factors on Type 2 Diabetes. Front Public Health. 2019;7:1-8.
24. Hannich JT, Loizides-Mangold U, Sinturel F, et al. Ether lipids, sphingolipids and toxic 1-deoxyceramides as hallmarks for lean and obese type 2 diabetic patients. Acta Physiol. 2021;232(1):e13610.
25. Sanches JM, Zhao LN, Salehi A, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. FEBS J. 2023;290(3):620-48.
26. Koh HCE, Mittendorfer B. Adipose tissue lipolysis, plasma fatty acids, and glucose homeostasis in people with obesity: New pieces that help solve the puzzle. EBioMedicine. 2021;66:103311.
27. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, et al. De novo lipogenesis in health and disease. Metab: Clin Exp. 2014;63(7):895-902.
28. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Investig. 2006;116(11):3015-25.
29. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. Vascul Pharmacol. 2012;57(2-4):91-7.
30. Salvadó L, Palomer X, Barroso E, et al. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(8):438-48.
31. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Sodium phenylbutyrate, a drug with known capacity to reduce endoplasmic reticulum stress, partially alleviates lipid-induced insulin resistance and β-cell dysfunction in humans. Diabetes. 2011;60(3):918-24.
32. Yamaguchi K, Takeda K, Kadowaki H, et al. Involvement of ASK1-p38 pathway in the pathogenesis of diabetes triggered by pancreatic ß cell exhaustion. Biochim Biophys Act Gen Subj. 2013;1830(6):3656-63.
33. Fonseca SG, Ishigaki S, Oslowski CM, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. J Clin Investig. 2010;120(3):744-55.
34. Roham PH, Save SN, Sharma S. Human islet amyloid polypeptide: A therapeutic target for the management of type 2 diabetes mellitus. J Pharm Anal. 2022;12(4):556-69.
35. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, et al. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. Physiol Behav. 2017;176(3):139-48.
36. Leenders F, Groen N, de Graaf N, et al. Oxidative Stress Leads to β-Cell Dysfunction Through Loss of β-Cell Identity. Front Immunol. 2021;12:690379.
37. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med. 2017;23(7):804-14.
38. Gastaldelli A, Gaggini M, Defronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes : Results From the San Antonio Metabolism Study. Diabetes. 2017;66:815-22.
39. Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. J Biotechnol Biomed. 2010;2010:476279.
40. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. J Clin Investig. 2017;127(1):43-54.
41. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(7):497-505.

Aspectos fisiológicos de las incretinas y su impacto en la función de la célula β del páncreas

Giselle Alcalá Fernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir el efecto incretina y su relevancia en el control glucémico.
- Conocer los efectos fisiológicos de las incretinas con énfasis en el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

INTRODUCCIÓN

Bayliss y Starling, en 1902, descubrieron la secretina, la primera hormona secretada a nivel intestinal, y estaban convencidos de que no sólo afectaba a la secreción exocrina del páncreas. Sin embargo, Zunz y La Barre, al igual que Bayliss y Starling, creían que la secretina era la sustancia hipoglucemiante más importante, aunque trataron de distinguir otras sustancias con efectos hipoglucemiantes predominantes, pero sólo después del desarrollo del ensayo radioinmunológico para la insulina fue posible cuantificar y determinar la importancia del efecto incretina en la secreción de insulina. Por lo tanto, el concepto de incretina, es decir, la idea de que el intestino regula los niveles de glucosa a través de los efectos indirectos sobre el páncreas endocrino, es más antigua que la propia insulina[1].

En 1971 Brown y Dryburgh habían secuenciado un nuevo péptido, el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), de 42 aminoácidos, producido de manera predominante en las células K intestinales (duodeno y yeyuno), aunque también se había identificado en el sistema nervioso central, donde se consideraba que desempeñaba un papel en el control de la supervivencia celular[1-3]. En 1973 Dupre y Brown identificaron los efectos insulinotrópicos del GIP sobre la secreción gástrica, aunque no resultaron ser relevantes desde el punto de vista fisiológico, por lo que le se le cambió el nombre a polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, conservando las siglas GIP hasta la actualidad. Muchos estudios posteriores han confirmado sus acciones insulinotrópicas y en 1989 Nauck, et al. demostraron y reunieron criterios para hacer del GIP una incretina importante[1,4]. El principal estímulo para la secreción de GIP es la ingesta de

nutrientes, ya que los niveles circulantes de este ayuno son bajos y aumentan en minutos tras la ingestión de alimentos. En importante señalar que el GIP contiene una alanina en la posición 2, por lo es un excelente sustrato para la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que lo convierte en un péptido sin actividad biológica[5].

Años más tarde nuevos experimentos realizados en animales demostraron que después de la inmunoneutralización del GIP no se eliminaba el efecto incretina, datos que fueron confirmados en personas posteriormente, ya que después de resecciones de diferentes partes del intestino delgado no había una correlación entre el efecto de la incretina y las respuestas del GIP. Claramente, algo faltaba, y era el GLP-1, el cual se identificó después, así como su producción y secreción en el intestino en las células L (en el intestino delgado y el grueso, con un gradiente desde una baja densidad en el duodeno hasta una mayor densidad en el íleon, pero también en el colon y el recto); se sabe que deriva del péptido proglucagón producto del gen que codifica para el glucagón[1]. El proglucagón contiene la región codificante del glucagón pancreático y dos secuencias similares al glucagón con una similitud predicha en la secuencia de aminoácidos del glucagón (de ahí los nombres GLP-1 y GLP-2), además de la glicentina y la oxintomodulina. De estos productos, la oxintomodulina y el GLP-1 son insulinotrópicos, y las concentraciones de oxintomodulina de forma normal son demasiado bajas para estimular la secreción de insulina; el GLP-1 es 100 veces la más potente incretina y proporciona un estímulo muy poderoso para la secreción de insulina[1,6,7].

En la actualidad el término incretina hace referencia a aquellos factores liberados por el intestino tras la absorción de glucosa y otros nutrientes que actúan directamente a nivel pancreático estimulando su secreción endocrina, concretamente de insulina[2]. El efecto biológico de las incretinas explica una discrepancia observada en el siglo pasado, el hallazgo de un nivel mayor de insulina sérica en respuesta a una carga oral de glucosa comparada con la concentración de insulina detectada después de la infusión de la misma cantidad de glucosa, pero por vía intravenosa. Años después se identificaron los péptidos intestinales liberados responsables de esta observación, conocidos como GLP-1 y GIP. La secreción de insulina vía incretina después de la carga oral de glucosa depende de la dosis empleada y puede variar del 25 al 75% después de la ingestión de la misma cantidad de glucosa[2].

El sistema gastrointestinal, en respuesta al estímulo de los nutrientes ingeridos, emite señales de tres tipos diferentes (por glucosa, incretinas y sistema nervioso autónomo) a los islotes de Langerhans para aumentar la producción y secreción de insulina y modular la respuesta del glucagón (el GIP estimula y el GLP-1 inhibe la secreción de esta hormona). Sin duda, esta contribución cuantitativa sustancial señala la importancia fisiológica de las incretinas en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa[6,8-10]. La mayor parte de este efecto puede explicarse por dos hormonas: GLP-1 y péptido insulinotropico dependiente de glucosa (GIP), las cuales estimulan la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa a través de la activación de receptores

específicos acoplados a proteínas G, expresados en las células β de los islotes pancreáticos[2,11,12]. Así, los niveles plasmáticos de GIP y GLP-1 comienzan a elevarse 10-15 min después de la ingestión de alimentos, llegan a niveles máximos de 150-300 y 25-40 pmol/l, respectivamente (dependiendo del tamaño de la comida y de su composición), y regresan a valores basales después de ~180 min. Asimismo, se conoce que el GLP-1 reduce también la secreción de glucagón, lo que causa una disminución en la producción hepática de glucosa tanto de forma dependiente como independiente del glucagón. Por otra parte, el GLP-1 tiene otros efectos ya que retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la saciedad a nivel del sistema nervioso central, por lo que reduce la ingesta de alimentos, mientras que el GIP aumenta la secreción de glucagón y no tiene efectos sobre el vaciamiento gástrico[2,4,13,14].

Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 incrementan unos minutos después de la ingesta de nutrientes, alcanzan su pico ~1 h después y regresan a su concentración basal después de varias horas. Los nutrientes que estimulan la secreción de GIP y GLP-1 son la glucosa y otros carbohidratos, que incluyen la sacarosa, el almidón, los triglicéridos y algunos aminoácidos, así como las proteínas, aunque éstas son un estímulo débil en comparación con las otras moléculas mencionadas[15,16]. Debido a que los nutrientes tienen que llegar a las células K y L en el intestino para estimular la liberación tanto de GIP como de GLP-1, es necesaria una tasa mínima de administración transpilórica (vaciado gástrico) para provocar respuestas secretoras medibles[6,8,9]. La secreción de GLP-1 de las células L ocurre de forma temprana después de la ingesta de nutrientes, casi en paralelo con la secreción de GIP, a pesar de la ubicación más distal de las células L. Esto indica que el bajo número de células L en el duodeno y la parte superior el yeyuno es suficiente como fuente de GLP-1 y que un estímulo adicional en el sistema nervioso autónomo podría influir. Tanto el GIP como el GLP-1 son sustratos de la enzima DPP-4 en su proceso de inactivación[6,8,9,17,18].

FAMILIA DE RECEPTORES

El GLP-1, el GLP-2, el glucagón, el GIP, la secretina y la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) pertenecen a un grupo de péptidos estructuralmente relacionados que promueven su acción biológica a través de la unión a receptores acoplados a proteínas G, los cuales pertenecen a la familia de clase B; cada receptor de esta familia tiene un nombre conciso basado en su único ligando endógeno (GLP-1R, GLP-2R, GCGR, GIPR, SCTR y GHRHR). En condiciones fisiológicas, la mayoría de los estudios informan de que no hay una reactividad cruzada significativa entre los ligandos peptídicos y los receptores de esta familia[16,19,20].

En el páncreas el glucagón tiene una reactividad cruzada fisiológicamente relevante con el receptor de GLP-1 (GLP-1R), pero no hay afinidad del GLP-1 por el receptor de glucagón. La interacción del glucagón con el GLP-1R es importante para la secreción de insulina en las células β[21,22]. Por otro lado, la

expresión de GLP-1R también se ha demostrado en el pulmón de rata, así como en el cerebro humano, el riñón, el estómago y el corazón, pero no en el hígado, el músculo esquelético o el tejido adiposo. Se ha estudiado la expresión del GLP-1R y su efecto en la diferenciación preadipocitos 3T3-L1 de ratón, así como en adipocitos formados a partir de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea humana, grasa pericárdica y tejido adiposo blanco visceral humano[7,23]. También se confirmó la presencia de GLP-1R en el páncreas en las células β (abundantes), más débil en las células acinares, y su falta de expresión en las células del conducto. El GLP-1R se detectó además en las paredes arteriales del riñón y el pulmón, en los miocitos del corazón en el nodo sinoauricular y en la glándula de Brunner del duodeno. En el corazón la expresión de GLP-1R está restringida al nódulo sinoauricular y no se observa en otros cardiomiocitos, lo que se alinea con el patrón de expresión dispersa de GLP-1R en la aurícula, pero no en otros lugares del corazón, localización que puede explicar el efecto cardioprotector de una nueva clase de fármacos conocidos como análogos del GLP-1. También se han identificado los GLP-1R, pero con baja expresión, en células parietales y células musculares lisas del estómago y en el plexo mientérico de las neuronas del intestino sin expresión en el hígado en la glándula tiroides[5,12,13].

A este tenor, estudios publicados en la literatura científica identificaron la unión de GLP 1 y exendina 4 (exanetida) en ratas en las regiones de tálamo, hipotálamo, núcleo interpenduncular, oliva inferior y núcleo del tracto solitario, entre otras. La inmunorreactividad más alta del GLP-1 se ha demostrado en varios núcleos del hipotálamo, el área postrema, el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor dorsal del nervio vago[2,12,24,25]. Otros estudios han demostrado que GLP1, liraglutida (análogo del receptor de GLP-1) inducen la diferenciación de adipocitos tanto *in vitro* como *in vivo*, y por medio de hibridación *in situ* han detectado la actividad del promotor de GLP-1R en el músculo liso vascular, la aurícula cardíaca, el antro gástrico y el píloro, las neuronas entéricas y los ganglios vagales y de la raíz dorsal[8,12,21].

LA IMPORTANCIA DEL EFECTO INCRETINA

Una de las alteraciones en la diabetes es la pérdida parcial o total del efecto incretina, caracterizada por una secreción baja de las incretinas (GLP-1 y GIP), en respuesta a la ingesta de alimentos; que podría condicionar a su vez un incremento en el contenido hepático de grasa y una reducción en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, tal vez como una señal temprana de la obesidad. Esto plantea la cuestión de si la DM2 es una enfermedad por defectos del sistema incretina, aunque en la actualidad la pérdida de este efecto no encabeza la lista de factores etiológicos[15,26,27].

El efecto incretina implica un aumento en la secreción de insulina después de la ingesta de alimentos y un retardo en el vaciamiento gástrico que en conjunto favorecerán cifras de glucosa más constantes y normales en el post prandio. El efecto incretina se considera un mecanismo gastrointestinal capaz de

controlar hasta tres cuartas partes de la absorción de glucosa. En individuos sanos, este efecto incretina explica hasta el 70% de la secreción de insulina en la curva de tolerancia oral a la glucosa[1,2,13,28].

Por otro lado, tanto las células L como las células K secretoras expresan el transportador de glucosa acoplado con sodio tipo 1, y sus respuestas secretoras dependen de este transporte. De esta forma, la secreción de las hormonas incretinas se vuelve proporcional a la tasa de absorción de glucosa en el segmento intestinal[3,11,15,23].

Estudios previos en sujetos con DM2 han sugerido que la alteración de la secreción de GLP-1 es un fenómeno secundario, es decir, la elevada secreción de GLP-1 en pacientes con glucemia basal alterada es un mecanismo de compensación por la reducción de la secreción de insulina que puede ocurrir en las primeras etapas de la alteración del homeostasis de la glucosa, y esta compensación se pierde conforme aumentan los niveles de glucosa posprandial[4,11,12]. En general la alteración del efecto incretina que se ha observado en pacientes con DM2, pero no se ha descrito al inicio de la hiperglucemia, por lo que se considera que esta alteración en la secreción de incretinas podría ser un epifenomeno secundario a la hiperglucemia y no la causa de la DM2[1,2,10,24,25]. Esta idea se refuerza por el hallazgo en estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con DM2, en los cuales no se han encontrado defectos en la secreción de incretinas al comparar estos sujetos con controles sanos con sensibilidad a la insulina semejante, ni en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.

Nauck y Meier calcularon las contribuciones individuales de las incretinas, deducidas de los aportes de cada uno de los componentes, y concluyeron que un 26% de la glucosa dependía de este efecto (cifra similar al valor encontrado en las estimaciones tradicionales del efecto incretina), el 45% podría depender del GIP y el 29%, del GLP-1. Los autores concluyeron que, en individuos sanos, el GIP es la incretina más importante, tal vez de acuerdo con la ubicación proximal de las células K (duodeno y yeyuno proximal) y su dependencia inmediata de la salida de carbohidratos del estómago, mientras que el efecto del GLP-1 se establece cuando la glucosa llega más abajo en el intestino[1,5,6,14,18].

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

La actividad insulinotrópica del GLP-1 depende de manera estricta de la glucosa, y su base fisiológica descansa en su unión al receptor del GLP-1, localizado en la membrana celular de las células β (también contiene receptores para el GIP). La unión del GLP-1 a sus receptores activa la adenilato-ciclasa y los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelulares se elevan, lo que conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA) y del factor II de intercambio de nucleótidos de guanina regulado por AMPc (AMPc-GEFII), también conocido como Epac2. Es probable que estas dos proteínas medien toda la plétora de mecanismos moleculares que dan lugar a la secreción de insulina inducida por el GLP-1. El GLP-1 actúa de forma conjunta con la glucosa para

cerrar los canales de K+ sensibles al trifosfato de adenosina y, por tanto, facilita la despolarización de la membrana y la inducción de la actividad eléctrica. En presencia de niveles estimuladores de glucosa y GLP-1, la entrada de Ca2+ a través de los canales de Ca2+ promueve la movilización de Ca2+ desde los almacenes intracelulares de Ca2+ a través de mecanismos dependientes de PKA y de AMPc-GEFII[2,6,8,9,24,29].

La elevación en la concentración citoplasmática de Ca2+ libre ([Ca2+]i) desencadena la respuesta exocitósica, que posteriormente es potenciada por el aumento de los niveles de AMPc. También hay evidencia de que la glucosa y el GLP-1, mediante el aumento del calcio intracelular, pueden potenciar la transcripción del gen de la insulina de una manera dependiente del factor nuclear de células T activadas y de la calcineurina. La transcripción del factor PDX-1, un regulador clave del crecimiento del islote y de la transcripción del gen de insulina, parece ser esencial para la mayor parte de las acciones glucorreguladoras, proliferativas y citoprotectoras del GLP-1. Además, el GLP-1 regula al alza los genes para la maquinaria celular implicada en la secreción de insulina, como los genes de la glucocinasa y transportador de glucosa tipo 2 (GLUT2)[2,4,7,12].

Con base en muchos estudios experimentales y clínicos, en la actualidad se considera que la tolerancia posprandial normal a la glucosa está determinada en gran medida por el efecto incretina, ya que éste se encuentra muy reducido o ausente en etapas muy tempranas en pacientes con DM2, por lo se considera que la alteración de la secreción posprandial de GLP-1, en particular la fase tardía de la respuesta, podría estar relacionada con un efecto negativo derivado de la obesidad. Este concepto señala que la alteración de la secreción de incretina se desarrolla en respuesta a la diabetes en lugar de ser una deficiencia primaria[1,13,24,25].

En 1992 Eng, et al. aislaron un péptido de 39 aminoácidos, la exendina 4 (exenatida), que es capaz de activar los receptores del GLP-1 en células acinares pancreáticas, pero también se encontró la versión truncada, exendina 9-39, que podía antagonizar las acciones de exendina 4. Muy poco tiempo después de su descubrimiento, la exendina 4 demostró ser un agonista completo y potente para el receptor del GLP-1. Este hallazgo llevó posteriormente al desarrollo del primer fármaco con efecto incretina, exenatida[4,10,14,24].

LAS INCRETINAS Y LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

La diabetes *mellitus* tipo 1 y la DM2 se caracterizan por una reducción de la masa de células β que da lugar a una disminución de la secreción de insulina. Además, en estos pacientes se ha descrito una insuficiente supresión de la secreción de glucagón tras la administración de glucosa oral o la ingesta de comida, así como una hiperglucagonemia de ayuno. Estas elevadas concentraciones de glucagón se han asociado con un aumento de la gluconeogénesis hepática y de la glucogenólisis, eventos biológicos que contribuyen a la hiperglucemia en pacientes con diabetes. El aumento de las concentraciones de glucagón después de la destrucción selectiva de las células β es ocasionado por la pérdida de la inhibición intraislote de las células α[2,4,9,17,21].

De acuerdo con estos hallazgos, en un estudio experimental la infusión del antagonista de GIP en pacientes con DM2 no tuvo efecto sobre los niveles de glucosa posprandial, mientras que exendina 9 (Ex-9) aumentó ligeramente la glucosa posprandial. Asimismo, tasas muy altas de infusión de GIP tuvieron muy pocos efectos adicionales sobre la secreción de insulina en individuos con DM2. En cambio, las infusiones suprafisiológicas de GLP-1 fueron capaces de restaurar los niveles de secreción de insulina a valores similares a los observados en los controles sanos. La razón de esta diferencia entre las dos hormonas incretinas aún se desconoce[1,4,9,12,24]. Este efecto del GLP-1 es el concepto en el que se basa el uso en pacientes con DM2 de fármacos agonistas del GLP-1 para contribuir a la restauración de los niveles de glucosa en ayunas a lo normal. Debe enfatizarse, sin embargo, que la respuesta de las células β del paciente con DM2 depende en gran medida de la función y reserva de estas células, ya que cuando es muy baja el efecto del GLP-1 puede no ser suficiente para normalizar los niveles de glucosa[1,3,12,14].

Los estudios de investigación se han centrado en el desarrollo de análogos del GLP-1 para la DM2, mientras que el GIP se ha considerado poco atractivo. Algunos experimentos han indicado que un mejor control glucémico en los pacientes podría llevar a la recuperación de algunos de los efectos insulinotrópicos del GIP, pero estas mejoras han sido muy pequeñas y se hallan lejos de los niveles terapéuticamente relevantes[11,12,26].

En estudios recientes se han utilizado nuevos fármacos coagonistas monomoleculares de GIP/GLP-1. Uno de ellos es tirzepatida, que mostró muy fuertes resultados en estudios de fase II, superando los de un agonista del receptor del GIP-1 de acción prolongada establecido (dulaglutida), y se sugirió que su eficacia se debía a una combinación del efecto GIP y GLP-1. Además, tirzepatida también tiene fuertes efectos inhibitorios sobre el apetito y la ingesta de alimentos (con reducción en el peso corporal), algo que nunca se ha observado en estudios en humanos con la administración de GIP (y aún no se ha descartado que el efecto pudiera deberse únicamente al agonismo del receptor del GLP-1). Los estudios de fase III con tirzepatida apoyan su idoneidad para el tratamiento de la DM2, y estudios futuros probablemente mostrarán si es preferible el agonismo GIP o el antagonismo para las intervenciones metabólicas[1,4,20].

Los medicamentos agonistas de los receptores de GLP-1 (GLP-1-Ras) tienen la habilidad de mejorar la glucemia sin un incremento en el riesgo de hipoglucemias, ya que responden sólo a estímulos de hiperglucemia, y han demostrado significativamente beneficios significativos desde el punto de vista estadístico y clínico en cuanto a la prevención de complicaciones cardiovasculares y renales[5]. Los estudios se han basado principalmente en los GLP-1-Ras y en los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4, que alarga la vida media de GLP-1, y además aportan beneficios en la pérdida de peso[6,8,9,18,22].

EFECTOS ADICIONALES DE LAS INCRETINAS

Al inicio el efecto de las incretinas se centró en su capacidad de aumentar la secreción de insulina a través del estímulo directo de las células β del

páncreas. Sin embargo, existe amplia evidencia de que las hormonas incretinas GIP y GLP-1 tienen efectos biológicos en un espectro más amplio[4,6,8,9].

El GLP-1 administrado en el sistema nervioso central, pero también en la circulación general, reduce el apetito y la ingesta de alimentos y aumenta la saciedad. Los receptores del GLP-1 relevantes parecen estar en el hipotálamo. El GLP-1 puede ingresar al cerebro desde el torrente sanguíneo través de órganos circunventriculares, que se caracterizan por una fuga en la barrera hematoencefálica. El GLP-1 parece ser uno de los medicamentos que al contener estos efectos son la base para la pérdida de peso con una prolongada estimulación de los receptores del GLP-1. Tal actividad no ha sido reconocida en el caso del GIP[23,26,29].

El GLP-1 tiene múltiples efectos en el sistema cardiovascular, que han sido ampliamente revisados. Hay una larga lista de estos efectos beneficiosos de GLP-1, por ejemplo, en el suministro de sangre cardíaca, la absorción y el rendimiento del sustrato, la tolerancia a la isquemia, la función endotelial (vasodilatación), las respuestas inflamatorias en el tejido adiposo y los vasos sanguíneos y citocinas relacionadas, y la progresión de la aterosclerosis y la estabilidad de la placa. En la mayoría de los casos, estos efectos se mostraron con altas dosis/concentraciones de GLP-1. Se desconoce el papel fisiológico del GLP-1 en el sistema cardiovascular, pero existe un fenotipo cardíaco de la desactivación del receptor GLP-1 en ratones, lo que sugiere algún papel del GLP-1 en el desarrollo embrionario del sistema cardiovascular[6,8,9,15,30].

Además de la capacidad del GLP-1 para estimular la secreción de insulina a través de la señalización de PKA y Epac2, el agonismo del GLP-1R también aumenta el metabolismo de la glucosa al promover la síntesis de insulina. El GLP-1 se acompaña de un aumento de la expresión de GLUT1 y hexocinasa 1. Los datos llevan a la hipótesis de que el aumento de los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de insulina que ocurre tras la exposición a GLP-1 podría deberse a la estabilización del ARNm, mientras que la expresión elevada de GLUT1 y hexocinasa se debería a la estimulación transcripcional directa por GLP-1. Sin embargo, el GLP-1 también activa la transcripción del gen de la proinsulina en el insulinoma[3,24], aunque es importante señalar que hasta el momento no se ha reportado ningún caso de desarrollo de un tumor en el páncreas en pacientes tratados con análogos del GLP-1[20].

En cuanto al GIP, no tiene efecto sobre el vaciado gástrico, mientras que el GLP-1 exógeno, tanto a concentraciones fisiológicas como farmacológicas, retarda el vaciamiento gástrico. Estudios con el antagonista del receptor GLP-1 exendina 9-39 sugieren que el GLP-1 endógeno también retarda el vaciamiento gástrico. Otro efecto de las incretinas observados en ratones *knockout* para el receptor GIP y GLP1 se relacionan con la formación y mantenimiento de la masa ósea. La señalización del receptor GIP en ratones parece limitar la resorción ósea (número y función de los osteoclastos) y promover la formación ósea (función de los osteoblastos), especialmente junto con la ingesta de alimentos[7,15,23]. El GIP también se ha identificado como una señal obesogénica originada en el intestino; este concepto deriva de estudios realizados en animales que han analizado las

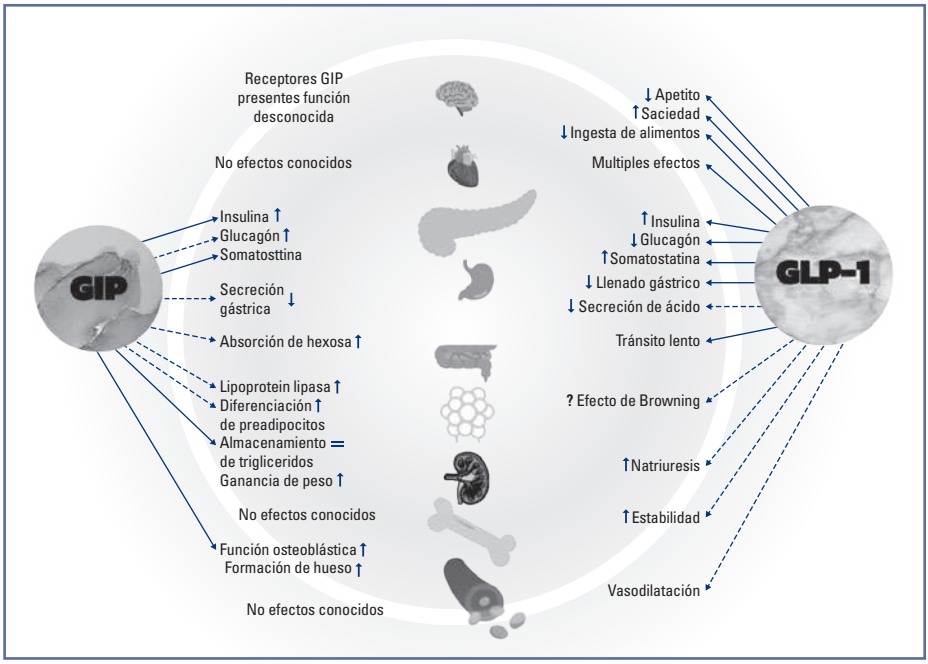


Figura 1. Efectos fisiológicos de las incretinas: GLP-1 y GIP.

consecuencias de la desactivación del receptor del GIP: los ratones con desactivación del receptor de GIP no se vuelven que viven con obesidad cuando se alimentan con una dieta rica en grasas, lo cual puede estar funcionalmente relacionado con el aumento de la absorción de hexosa en el intestino y la lipólisis acelerada de los triglicéridos de quilomicrones a través de una mayor actividad de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo. En general, esto puede llevar a que se absorban más triglicéridos y se almacenen en el tejido adiposo. Al GIP también se le han atribuido funciones de tipo apoptótico de células cancerígenas[6,8,9,16,17,19].

En la figura 1 se resumen los efectos fisiológicos del GIP y del GLP-1, las principales incretinas, cuyas acciones en algunos efectos se oponen, como en la secreción de glucagón, mientras que en otros coadyuvan, como en la secreción de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. Endocrinology. 2021;162(7):1-10.
2. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin. 2014;143(2):2-7.
3. Yanagimachi T, Fujita Y, Takeda Y, et al. Pancreatic glucosedependent insulinotropic polypeptide (GIP) (1-30) expression is upregulated in diabetes and PEGylated GIP(1-30) can suppress the progression of low-dose-STZ-induced hyperglycaemia in mice. Diabetologia. 2016;59(3):533-41.
4. Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, et al. Insulin secretion depends on intra-islet glucagon signaling. Cell Rep. 2018;25(5):1127-34.e2.
5. Rizzo M, Nauck MA, Mantzoros CS. Incretin-based therapies in 2021 - Current status and perspectives for the future. Metabolism . 2021;122:154843.

6. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018;20(1):5-21.
7. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. Peptides. 2020;125:170183.
8. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Front Endocrinol. 2021;(12):721135.
9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):5-29.
10. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of β-cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016;39(2):250-7.
11. Adriaenssens AE, Svendsen B, Lam BY, et al. Transcriptomic profiling of pancreatic alpha, beta and delta cell populations identifies delta cells as a principal target for ghrelin in mouse islets. Diabetologia. 2016;59(10):2156-65.
12. Xu SFS, Andersen DB, Izarzugaza JMG, et al. In the rat pancreas, somatostatin tonically inhibits glucagon secretion and is required for glucose-induced inhibition of glucagon secretion. Acta Physiol. 2020;229(3):e13464.
13. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. Diabetes. 2019;68(5):906-17.
14. Asmar M, Asmar A, Simonsen L, et al. The gluco- and liporegulatory and vasodilatory effects of glucosedependent insulinotropic polypeptide (GIP) are abolished by an antagonist of the human GIP receptor. Diabetes. 2017;66(9):2363-237.
15. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020;5(17):e140532.
16. Nakajima S. Postprandial glucagon-like peptide-1 secretion is increased during the progression of glucose intolerance and obesity in high-fat/high-sucrose diet-fed rats. Br J Nutr. 2015;113:1477-88.
17. Jepsen SL, Grunddal KV, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Paracrine crosstalk between intestinal L- and D-cells controls secretion of glucagon-like peptide-1 in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019;317(6):E1081-93.
18. Han YE, Kang CW, Oh JH, et al. Olfactory receptor OR51E1 mediates GLP-1 secretion in human and rodent enteroendocrine L cells. J Endocr Soc. 2018;2:1251-8.
19. Holt MK, Richards JE, Cook DR, et al. Preproglucagon neurons in the nucleus of the solitary tract are the main source of brain GLP-1, mediate stress-induced hypophagia, and limit unusually large intakes of food. Diabetes. 2019;68:21-33.
20. Ekberg JH, Hauge M, Kristensen LV, et al. GPR119, a major enteroendocrine sensor of dietary triglyceride metabolites coacting in synergy with FFA1 (GPR40). Endocrinology. 2016;157:4561-9.
21. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled, and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10160):2180-93.
22. Killion EA, Wang J, Yie J, et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. Sci Transl Med. 2018;10(472):eaat3392.
23. Nauck MA, Meier JJ. GIP and GLP-1: stepsiblings rather than monozygotic twins within the incretin family. Diabetes. 2019;68(5):897-900.
24. Sparre-Ulrich AH, Gabe MN, Gasbjerg LS, et al. GIP(3-30)NH2 is a potent competitive antagonist of the GIP receptor and effectively inhibits GIP-mediated insulin, glucagon, and somatostatin release. Biochem Pharmacol. 2017;131:78-88.
25. Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL, et al. Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2021;EJE-21-0135.R1.
26. Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. Diabetes Ther. 2021;12(1):143-57.
27. Graaf CD, Donnelly D, Wootten D, et al. GlucagonLike Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. Pharmacol Rev. 2016;68(4):954-1013.
28. Hansen LS, Sparre-Ulrich AH, Christensen M, et al. N-terminally and C-terminally truncated forms of glucosedependent insulinotropic polypeptide are high-affinity competitive antagonists of the human GIP receptor. Br J Pharmacol. 2016;173(5):826-38.
29. Gasbjerg LS, Christensen MB, Hartmann B, et al. GIP(3-30) NH2 is an efficacious GIP receptor antagonist in humans: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. Diabetologia. 2018;61(2):413-23.
30. Clara R, Langhans W, Mansouri A. Oleic acid stimulates glucagonlike peptide-1 release from enteroendocrine cells by modulating cell respiration and glycolysis. Metabolism. 2016;65:8-17.

Otros tipos de diabetes *mellitus* en pediatría: neonatal y MODY

Gustavo Francisco Bobadilla Olaje

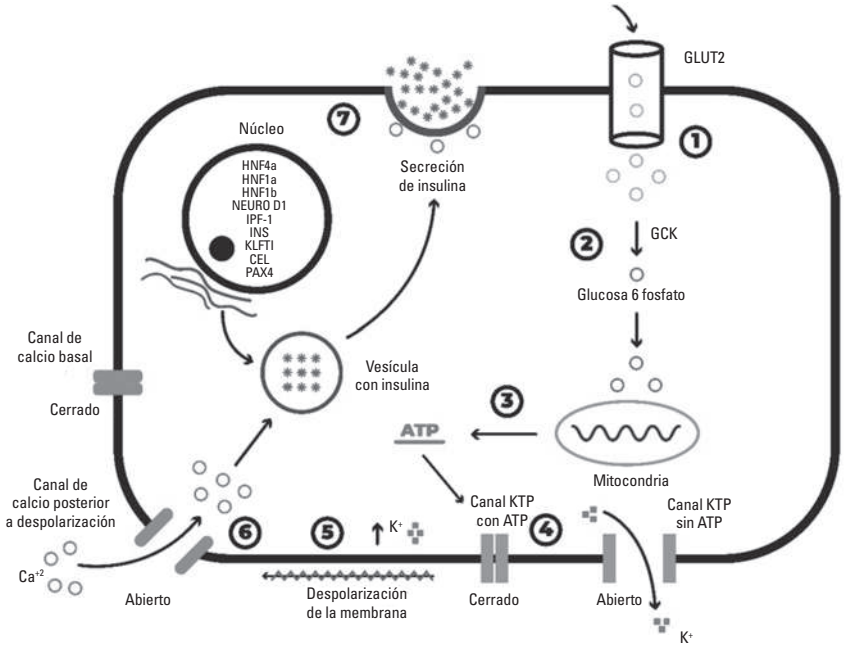
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la clasificación y los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes *mellitus* monogénica (DMM) en pacientes pediátricos.
- Describir los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes pediátricos que presentan DMM.
- Explicar las pautas para el abordaje, diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con sospecha de DMM.

INTRODUCCIÓN

En la clasificación de la diabetes de la Asociación Americana de Diabetes se encuentra el rubro «Otros tipos de diabetes», que incluye varias entidades clínicas, una de las cuales es la DMM[1]. La DMM es un conjunto de enfermedades que tiene como base patogénica una mutación de un gen, lo cual condiciona la traducción de una proteína anormal desde el punto de vista estructural y funcional que, al perder su actividad biológica de manera parcial o total, condiciona una enfermedad específica[2]. En el caso de este tipo de diabetes *mellitus* (DM) estas mutaciones ocurren en genes que codifican para proteínas encargadas de la síntesis, secreción o acción de la insulina, evento biológico que clínicamente causa una hiperglucemia sostenida. El patrón de herencia en general es mendeliano autosómico dominante (AD) en la mayoría de los casos, aunque se ha descrito herencia autosómica recesiva y herencia no mendeliana o mutaciones de *novo*. Se han identificado alrededor de 40 subtipos genéticos de DMM, cada uno con un fenotipo característico, una mutación en un gen particular y un patrón específico de herencia[3].

La diabetes *mellitus* neonatal (DMN) y la diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY) son las formas principales de diabetes monogénica. La DMN, también llamada congénita, tiene una prevalencia de 1: 90,000 a 1: 250,000 en recién nacido (RN) vivos y la MODY representa del 1 al 3% de los casos de DM diagnosticados antes de los 30 años (~0.4% de todas las DM). La DMN se presenta en general en el recién nacido o en lactantes menores de seis meses, mientras que la MODY, cuyo diagnóstico es más común, de forma frecuente se



En el núcleo se encuentran los genes que permiten la producción y secreción de insulina. La insulina se guarda en vesículas al salir del aparato de Golgi.

1. El transportador GLUT2 permite la entrada de glucosa a la célula β.
2. La GCK convierte la glucosa en G6P e ingresa a la mitocondria.
3. Se produce ATP en la mitocondria incrementando en el citoplasma.
4. El canal KATP de forma basal se encuentra abierto, pero al incrementar el ATP en la célula se cierra y, en consecuencia, incrementa el K^+ intracelular.
5. El incremento de K^+ intracelular permite la despolarización de la membrana celular.
6. La despolarización de la membrana celular permite la apertura de los canales de Ca+2 que de forma basal se encuentran cerrados, permitiendo la entrada de calcio a la célula.
7. El calcio sirve de acarreador de las vesículas que contienen insulina y permiten su liberación fuera de la célula. Al disminuir los niveles de glucosa intracelular, se detiene la producción y liberación de insulina por la célula β.

Figura 1. Fisiología de la célula β. ATP: trifosfato de adenosina; GLUT2: proteína transportadora de glucosa de tipo 2.

diagnostica en la adolescencia o adultez temprana, si se compara con la DMN, por lo que en muchos casos se puede diagnosticar de forma incorrecta como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), sobre todo por la alta prevalencia de obesidad en la población general. Por otro lado, se han descrito más de 20 causas genéticas conocidas de DMN y 14 genes causales de MODY[4].

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La comprensión de la diabetes neonatal y la MODY implica el conocimiento de la síntesis y secreción basal de insulina (Fig. 1), procesos biológicos que se activan en respuesta a cambios en la concentración sérica de glucosa basal y posprandial. La transcripción del gen *INS* de la insulina está determinada de

forma directa por varios factores de transcripción reguladores que se unen a sitios específicos en el gen de la INS localizado en el cromosoma 11, entre los que destacan diversos factores hepáticos nucleares. En cuanto a la secreción de insulina, ésta depende de la integridad del canal de potasio dependiente de potasio, adenosin trifosfato (KATP), el cual permanece abierto en el estado basal, lo que permite la salida de potasio desde el interior hacia el exterior de la célula β y mantiene la membrana en un estado hiperpolarizado. Cada canal KATP consta de cuatro subunidades conocidas como rectificador interno del canal de potasio (Kir6.2), codificado por el gen *KCNJ11*, y cuatro unidades reguladoras circundantes, conocidas como receptor de sulfonilureas (SUR1), codificado por el gen *ABCC8*; ambos genes están ubicados en el cromosoma 11[1].

Después de la ingesta de alimentos, la glucosa venosa incrementa, lo que condiciona el ingreso de esta molécula a la célula β a través del transportador de glucosa proteína transportadora de glucosa de tipo 2 (GLUT2); este proceso no es regulado por la insulina. Una vez en el citoplasma, la glucosa es fosforilada por una molécula considerada sensor de glucosa, la glucocinasa (GCK), convirtiendo la glucosa en glucosa-6-fosfato (G6P), la cual se metaboliza en la mitocondria para producir trifosfato de adenosina (ATP). El incremento de este metabolito altera el gradiente difosfato de adenosina (ADP)/ATP, evento que conlleva el cierre del canal KATP, la retención de K+ intracelular, la despolarización de la membrana, la apertura de los canales de Ca2+ dependiente de voltaje y la entrada de calcio al citoplasma permitiendo la secreción de los gránulos de insulina como respuesta final. Una vez que la glucosa disminuye dentro de la célula β, bajan los niveles de ATP intracelular y, por lo tanto, disminuye la secreción de insulina[5].

Las mutaciones activadoras en los genes que codifican las proteínas componentes del canal de KATP (SUR1 y Kir6.2), que lo mantienen abierto, impiden la secreción de insulina y causan DMN. En estos casos la severidad de la hiperglucemia, en general, es proporcional a la gravedad del defecto en la biosíntesis o estructura de la proteína afectada. En algunos casos, el cierre del canal de KATP y la secreción de insulina se pueden restablecer con fármacos como las sulfonilureas que actúan en el receptor de SUR1. Las mutaciones inactivantes de SUR1 y Kir6.2 permiten la secreción de insulina.

Por otro lado, las mutaciones heterocigotas inactivantes en GCK causan una pérdida de la capacidad de esta enzima para fosforilar la glucosa, lo que hace que el umbral de glucosa sea más alto para estimular la secreción de insulina. En estos casos el punto de referencia de la glucosa oscila entre 100 y 145 mg/dl (5.5 a 8 mmol/l), es decir, dentro del rango de diabetes. Este efecto es más evidente después de la ingesta de alimentos, de ahí que el resultado sea una DM leve. Sin embargo, si un RN tiene una mutación inactivante en este gen heredada de forma homocigota, la enfermedad resultante es la DMN[1,3,6].

DIABETES DEL ADULTO DE INICIO JUVENIL

Antes del desarrollo de la biología molecular, en la literatura científica se describieron familias en las cuales varios miembros o al menos tres

generaciones desarrollaban formas leves de diabetes de inicio en la adolescencia o adultez temprana no asociadas a obesidad y algunas progresaban a formas más graves. Estos individuos aparentaban un inicio temprano de DM2, y por ello fueron denominados como *maturity onset diabetes of the young*[7]. En la actualidad sabemos que tienen un patrón de herencia AD, que se debe a una mutación en un gen específico, por lo que se denominaron en conjunto diabetes monogénica. Actualmente la diabetes tipo MODY es la principal causa de DMM. Este tipo de DM es causada por mutaciones heterocigotas con herencia dominante en genes involucrados en el desarrollo o función de las células β del páncreas, que causan una reducción en la capacidad del páncreas para producir o secretar insulina. Debido a las diferentes presentaciones clínicas, la diabetes MODY puede confundirse con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) o DM2, y suele representar un reto diagnóstico, ya que, en la actualidad, debido a los estilos de vida actual, las personas con diabetes MODY pueden diagnosticarse de forma más temprana y asociarse a datos clínicos de síndrome metabólico, datos que condicionan más error en el diagnóstico.

La diabetes MODY representa ~2-3% de todos los casos de DM. En el estudio *Search for Diabetes in Youth*, que incluyó ~5,000 niños recién diagnosticados con DM con medición de autoanticuerpos pancreáticos y péptido C en ayunas, se reveló que el 14.5% (730 sujetos) tenían autoanticuerpos pancreáticos negativos y péptido C en ayunas positivo. En 586 sujetos se realizaron estudios para descartar MODY (MODY 1, 2 y 3), y 48 (8.2%) fueron MODY positivos. Por lo tanto, alrededor del 1.2% de la cohorte original de niños tenía MODY (con prueba genética). La proporción de individuos blancos no hispanos con esta diabetes fue del 35%; la de afroamericanos, del 24%; la de hispanos, del 26%, y la de asiáticos e isleños del Pacífico, del 13%, aunque en la mayoría se había diagnosticado DM1 y estaban en tratamiento con insulina[8].

El antecedente más importante que debe hacer sospechar MODY es la aparición de diabetes en al menos dos generaciones en primer grado antes de los 30 años. Por tanto, algunos autores denominan la MODY como diabetes monogénica juvenil. Este tipo de diabetes se define por la presentación clínica en el embarazo, en menores de 30 años o en la primera infancia (MODY 2); diabetes sintomática que se presenta en la adolescencia hasta finales de los 20 años (MODY 3), con o sin el antecedente de macrosomía con hipoglucemia neonatal con evolución posterior a diabetes (MODY 1) y diabetes con asociación con anomalías renales (MODY 5). Estas cuatro entidades constituyen cerca del 90% de los casos con diabetes MODY[9]. Los pacientes afectados suelen ser negativos para autoanticuerpos contra islotes pancreáticos, presentan antecedentes familiares de primera línea en al menos dos generaciones (aunque existen mutaciones *de novo*) y requieren dosis bajas de insulina y cuando se miden los niveles de insulina pueden ser normales o bajos en relación con la concentración de glucosa.

La presentación clínica antes de los 30 años de una aparente DM1 o DM2 leve (requerimiento de insulina < 0.5 UI/kg/día o hipoglucemiantes orales), los antecedentes familiares de DM en dos o tres generaciones directas (hijo-padre-abuelo) y los autoanticuerpos contra islote pancreático negativo y péptido C

positivo (> 0.6 ng/ml) deben hacer sospechar el diagnóstico de diabetes MODY, y si es posible el diagnóstico se debe confirmar desde el punto de vista molecular a través de la secuenciación de Sanger o del exoma completo. La confirmación de este diagnóstico obliga al asesoramiento genético debido al riesgo de transmisión a la descendencia, que en general es del 50% en comparación con el riesgo de desarrollar DM1 (5-10%)[10-16]. Asimismo, se pueden realizar ajustes en el tratamiento que mejoran el control de la DM y disminuyen los gastos asociados al manejo médico[17,18].

Las MODY 1, 2, 3 y 5 representan el 90% de todas las MODY y cerca del 98% de todas las mutaciones identificadas en MODY; en este capítulo estudiaremos más a fondo estos cuatro tipos de MODY. En la tabla 1 se muestran las principales MODY y se mencionan su gen y cromosoma afectado, la frecuencia de aparición y los principales datos clínicos.

MODY 1 (MODY HNF4α)

Las mutaciones en el gen *HNF4α* localizado en el cromosoma 20q12-q13.1 fueron la primera mutación identificada como causa de diabetes MODY[19]. Este gen codifica para el factor de transcripción nuclear hepático tipo 4α (HNF4α), el cual se expresa en el hígado, el riñón, el intestino y los islotes pancreáticos. Este factor es un regulador clave en la expresión de genes hepáticos que se caracteriza por una insulinopenia progresiva con el aumento de la edad. Las características clínicas de la MODY 1 son similares a la MODY 3, pero la MODY 1 es menos común, pues representa el 5-10% de los casos[20]. El inicio de los síntomas y la identificación de la hiperglucemia ocurren a mediados de los 20 años en la mayoría de los individuos que tienen esta mutación.

Una característica distintiva y quizás patognomónica de la MODY 1 es que los sujetos afectados tienen un peso al nacer de unos 800 g más que sus hermanos no afectados (macrosomía neonatal), además de hipoglucemia al nacimiento, que responde al diazóxido, lo que sugiere hiperinsulinismo *in utero*[21]. Este hiperinsulinismo hiperinsulinémico ocurre en hasta el 15% de las personas con MODY 1 y puede durar días o años o resolverse de forma espontánea. Los pacientes con HNF4α tienen niveles más bajos de lipoproteína A2 y colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de DM2. La mayoría de los individuos afectados son sensibles a las sulfonilureas (tratamiento de primera línea), aunque también se pueden usar inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) y agonistas de péptido similar a glucagón (GLP-1)[22]. Sin embargo, alrededor de un tercio de los sujetos pueden desarrollar una insulinopenia progresiva, por lo que requieren una combinación de antihiperglucemiantes orales e insulina para alcanzar un control metabólico aceptable.

MODY 2 (MODY GCK)

Este tipo de diabetes MODY se debe a una mutación en el gen de la GKC, que, como ya se ha mencionado, se localiza en el cromosoma 7p15-p13. Se

Tabla 1. Principales tipos de MODY

Tipo	Gen afectado	Cromosoma afectado	Frecuencia (%)	Características clínicas
MODY 1	*HNF4α*	20q12.q13.1	5	Macrosomía e hipoglucemia al nacer
MODY 2	*GCK*	7p15-p13	22	Hiperglucemias leves, no requiere tratamiento excepto en embarazo, se presenta como DGM
MODY 3	*HNF1α*	12q24.2	55	Inicia en la adolescencia, es progresiva, responde a sulfonilureas
MODY 4	*IPF1/PDX1*	13q12.2	< 1	La forma heterocigota causa DM e insuficiencia pancreática exocrina por agenesia congénita de páncreas
MODY 5	*HNF1β*	17q12	2	Se asocia con alteraciones genitourinarias: quistes renales, alteraciones vesicales, falla renal
MODY 6	*NEUROD1*/Beta-2	2q32	< 1	Inicia en la adolescencia, es progresiva, responde a sulfonilureas
MODY 7	*KLF11*	2p25	< 1	Disfunción de la célula β, promotor de PDX1
MODY 8	*CEL*	9q34.3	< 1	DM e insuficiencia de páncreas exocrino
MODY 9	*PAX4*	7q32	< 1	DM por falta de desarrollo de células
MODY 10	Insulina	11p15.5	< 1	DM progresiva

Adaptado de Sperling, et al.[2].

sugiere que la prevalencia de mutaciones en este gen en la población general es del 0.04-0.1%; por tanto, es probable que hasta 1:1000 mujeres en edad fértil la presenten y desarrollen diabetes gestacional. En algunas series, la MODY 2 es la forma más común de MODY identificada, en particular en personas diagnosticadas antes de los 20 años, que constituyen el 10-60% de los casos.

Los sujetos afectados por esta forma de MODY suelen ser asintomáticos o presentar una hiperglucemia leve en ayunas y/o posprandial debido a que el umbral de glucosa para estimular la secreción de insulina es mayor que en las personas sanas. En estos casos la hiperglucemia puede ser un hallazgo incidental, en presencia de anticuerpos antiislote pancreático negativos, una prueba de tolerancia a la glucosa que muestra una hiperglucemia leve (raramente supera el

nivel de 200 mg/dl), un nivel sérico de insulina apropiado y un valor de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) de entre el 5.6 y el 7.6%; sin embargo, en ausencia de antecedente familiar de DM, se puede hacer el diagnóstico erróneo de DM1 o DM2.

En la mujer embarazada con MODY 2 el tratamiento depende del genotipo del producto de la gestación. Si el producto no hereda la mutación, se recomienda el tratamiento con insulina, ya que un feto no afectado responderá a la hiperglucemia intrauterina con una secreción excesiva de insulina que puede condicionar el desarrollo de macrosomía fetal y en el periodo neonatal el riesgo de hipoglucemia transitoria. El producto que hereda la mutación puede presentar peso bajo al nacer por una deficiencia relativa en la secreción de insulina fetal y en esta mujer embarazada se debe valorar el tratamiento con insulina. En la actualidad es difícil conocer el genotipo del producto durante la gestación; en la práctica actual se puede inferir el genotipo con base en la circunferencia abdominal en la ecografía durante el segundo trimestre, de tal suerte que si la circunferencia abdominal es > 75% se considera que el producto no porta la mutación, por lo que se debe considerar el manejo con insulina en la mujer embarazada y ajustar los objetivos glucémicos un poco por encima que en la mujer embarazada sin MODY por mutación en el gen de la GCK.

La mayoría de las personas con MODY 2 no requieren tratamiento con fármacos antihiperglucemiantes, y sólo se recomiendan cambios en el estilo de vida: dieta y ejercicio. Sin embargo, si la persona con diabetes MODY 2 presenta obesidad o sobrepeso, puede desarrollar resistencia a insulina, por lo que puede requerir tratamiento farmacológico[23]. Las complicaciones microvasculares y macrovasculares son raras en este tipo de MODY, pero se pueden presentar en caso de obesidad y resistencia a la insulina[24].

MODY 3 (MODY HNF1α)

Se debe a mutaciones en el gen que codifica para el factor de transcripción HNF1α, ubicado en el cromosoma 12q24.2, que se expresa en el hígado y las células β. El gen está regulado en cierta medida por el HNF4α, por lo que existe un vínculo entre la diabetes MODY 1 y la MODY 3[25]. Esta última es la forma más común de MODY a nivel mundial, aunque la MODY 2 tiene un frecuencia similar a la 3 en sujetos <20 años de edad. La diabetes MODY 2 se caracteriza por un defecto progresivo en la secreción de insulina con el desarrollo de hiperglucemia a menudo en la adolescencia o en la adultez temprana[26]. Las características identificadas por exámenes de laboratorio incluyen un umbral de glucosa renal bajo y, por lo tanto, mayor glucosuria a la esperada en relación con la glucosa sérica; un incremento en la glucemia a las 2 h poscarga oral de glucosa al comparar con la glucosa venosa de ayuno, y niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad que en otros tipos de diabetes.

La persona con este tipo de MODY tiene el antecedente de peso al nacer normal; los síntomas de DM aparecen al final de la primera década de la vida o entre la segunda y la tercera; algunos pacientes pueden estar asintomáticos a pesar de valores de glucosa promedio de 200 mg/dl (11.10 mmol/l), y la HbA1c

oscila al diagnóstico entre el 7.5 y el 8.5%, aunque algunos pacientes debutan con cetoacidosis. Las mujeres pueden ser diagnosticadas también durante el embarazo; por tanto, una mujer joven delgada con antecedentes familiares de diabetes en los padres, abuelos o hermanos, a quien se le descubre una diabetes gestacional, después del embarazo debería ser tamizada para descartar MODY 2 y MODY 3.

Los adenomas hepáticos suelen ser una característica de la MODY 3, la adenomatosis hepática se identifica hasta en el 6.5% de estas personas, y se puede manifestar como una hemorragia intraabdominal o intratumoral en el 25% de los casos, lo que hace que la detección asintomática sea importante[27].

La mayoría de los pacientes con MODY 3 responden a dosis bajas de sulfonilureas, las cuales pueden causar hipoglucemias, por lo que es recomendable el automonitoreo con glucemias capilares. Este tratamiento ha demostrado alcanzar el control glucémico y disminuir la tasa de complicaciones crónicas. Se pueden usar meglitinidas (repaglinida y nateglinida), en lugar de sulfonilureas, porque tienen un mecanismo de acción similar, pero se unen con menos fuerza al receptor. Los agonistas de GLP-1 y los iDPP4 han resultado eficaces para el tratamiento adyuvante. Alrededor de un tercio o la mitad de los sujetos afectados pueden tener insulinopenia progresiva con el aumento de la edad, lo cual finalmente terminará en el uso de insulina como tratamiento.

Los predictores de éxito para disminuir las complicaciones crónicas con el tratamiento son los siguientes: corto tiempo de vida con DM, HbA1c baja e índice de masa corporal (IMC) normal en el momento del diagnóstico genético y menor aumento de peso con el tiempo. En cuanto a la enfermedad cardiovascular, ésta se presenta con mayor frecuencia en personas con MODY 3 que en sus familiares no afectados, por lo que, a pesar de un colesterol HDL típicamente alto, se recomienda el tratamiento con estatinas en estos individuos.

MODY 5 (MODY HNF1β)

La MODY 5 se caracteriza por la mutación en el gen *NHF1*β, el cual regula la expresión de HNF4α vinculando la MODY 5 y la MODY 1. Descubierta en familias japonesas con MODY, el fenotipo se caracteriza por una hiperglucemia acompañada de enfermedad renal quística y otras anomalías asociadas, incluidas malformaciones vaginales/uterinas, otras anomalías genitales, función hepática anormal, hiperuricemia, hipomagnesemia y aparición temprana de proteinuria no asociada a enfermedad renal por diabetes[28]. Los quistes renales pueden predominar con desconocimiento o ausencia de diabetes. Se puede sospechar la MODY 5 en un paciente con DM que necesite insulina para el control glucémico y que presente el antecedente familiar de hermanos o padres con anomalías renales e insuficiencia renal temprana. Los pacientes con MODY 5 presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con dislipidemia mixta asociada. La insuficiencia exocrina pancreática subclínica o manifiesta está presente en la mayoría de los pacientes debida a la hipoplasia del páncreas. En caso de que existan datos clínicos de MODY 5 y alteraciones neurológicas como deterioro

cognitivo y trastorno del espectro autista, se debe sospechar la deleción en el cromosoma 17q12[29]. Estos pacientes no responden a las sulfonilureas y, por lo general, requieren insulinoterapia. Los pacientes homocigotos para mutaciones en HNF1β tienen una DMN grave asociada con otras anomalías congénitas.

MODY 4, 6-10, X

La MODY 4 se debe a una mutación en el gen del factor de transcripción *pancreatic and duodenal homeobox 1* (PDX1), también conocido como factor promotor de insulina (*insulin promoter factor* [IPF1]), localizado en el cromosoma 13q12.2. Este factor de transcripción es importante para el desarrollo del páncreas y el duodeno, así como para la transcripción del gen de la insulina, la somatostatina y otras hormonas insulares. La DM resulta de una combinación de dosis génica reducida aunada a una inhibición negativa de tipo dominante de la transcripción del gen de la INS y otros factores regulados por el gen mutante *IPF1/PDX1*[30].

La MODY 6 se debe a una mutación en el gen del factor de transcripción NEUROD1, que activa la transcripción de INS; su presentación es similar a la de MODY 3.

La MODY 7 se atribuye a mutaciones en el factor 11 similar a Kruppel, un factor de transcripción implicado en la regulación de PDX1.

La MODY 8 se atribuye a mutaciones en el gen de la carboxil-éster lipasa, que codifica una enzima y se asocia con disfunción pancreática tanto endocrina como exocrina, presentándose con diabetes y malabsorción.

Se encontró que el factor de transcripción *paired homeobox 4* involucrado en el desarrollo de células β estaba mutado en dos familias tailandesas y se denominó MODY 9. Las mutaciones en el gen de la insulina en sí pueden causar una forma de MODY denominada MODY 10; MODY X es un término que se aplica a los casos en los que el fenotipo clínico es consistente con MODY, pero no se ha identificado una causa genética, es decir, X es el desconocido[26,30].

DIABETES *MELLITUS* NEONATAL

La DMN se manifiesta en los primeros 6-12 meses de vida por una hiperglucemia moderada o severa. Es una condición rara de vida, y se estima que la epidemiología de la DMN es de 1:100 000 nacidos vivos[31], aunque en regiones con alta consanguinidad se ha informado de una incidencia de 1:21 000 nacidos vivos[32]. Afecta a uno de cada 400,000 recién nacidos vivos de forma transitoria[33]. Se han identificado al menos 20 genes que producen DMN; dichas mutaciones generan problemas para secretar insulina de forma adecuada, por lo que se puede hacer un diagnóstico erróneo de DM1; sin embargo, esta última rara vez se presenta antes de los seis meses de vida[34]. En ~50% de las personas con DMN la hiperglucemia suele durar toda la vida, por lo que se denomina DMN permanente (DMNP); en el otro 50% la hiperglucemia es transitoria (DMNT) y desaparece durante la infancia, aunque puede reaparecer más tarde

en la vida; alrededor del 66-75% de estos casos se deben a defectos en los genes *PLAGL1* y *HYMAI* del cromosoma 6q24, ya sea por una disomía uniparental paterna, la duplicación de genes paternos o problemas de metilación en los genes maternos[3,31,35]. Un 25-30% de la DMNT se debe a defectos en los componentes del canal de KATP, en la subunidad Kir6.2 codificada por el gen *KCNJ11* o la subunidad SUR1 codificada por el gen *ABCC8*[2].

Por otro lado, las mutaciones en las subunidades del canal KATP, junto con las mutaciones en el gen *INS*, son las principales causas de DMNP. De éstas, las mutaciones de la subunidad Kir6.2 son la principal causa de DMNP en aproximadamente el 50% de los casos, variando del 26 al 64%. Estos pacientes suelen tener respuesta al uso de sulfonilureas, pero en caso de mutaciones severas puede ser necesario el uso de insulina subcutánea de forma permanente[36,37].

Los RN que presentan DMN suelen ser pequeños para la edad gestacional debido a la restricción del crecimiento intrauterino; por tanto, suelen nacer con un peso y una longitud bajos. Además, presentan falla para crecer y aumentar de peso en la vida posnatal, lo cual mejora con el uso de insulina subcutánea. El cuadro clínico clásico se caracteriza por la presencia de cetoacidosis o hiperglucemia severa, poliuria, polipnea, deshidratación severa y acidosis metabólica, acompañadas de cetonemia y cetonuria, así como niveles bajos de insulina en la sangre. Los anticuerpos antiislote pancreático son negativos[33,38]. Se debe sospechar DMN en neonatos y lactantes con hiperglucemia persistente > 250 mg/dl, y se recomienda tratarla con insulina por el riesgo de complicaciones graves como una hemorragia intracraneal por cambios en la osmolaridad sérica[39].

Algunos pacientes presentan macroglosia y hernia umbilical, datos que recuerdan al síndrome de Beckwith-Wiedemann, aunque en estos casos el fenotipo se acompaña de hiperglucemia[40]. Durante la remisión, la respuesta de la insulina a diversos estímulos parece normal y los lactantes tienen un metabolismo de la glucosa casi normal.

Aquéllos que presentan DMN por mutación en el canal KATP pueden presentar alteraciones neurológicas caracterizadas por retraso en el desarrollo, debilidad muscular, dismorfias faciales y epilepsia. Este espectro clínico es conocido como síndrome de *developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes* (DEND) y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con mutaciones activadoras de Kir6.2, ya que éste se expresa principalmente en el músculo, los nervios y el cerebro, además de en las células β pancreáticas[41,42].

El tratamiento de los pacientes con DMN puede incluir al inicio insulinoterapia y después se puede valorar el tratamiento con sulfonilureas a dosis altas en aquéllos con mutaciones en los genes *KCNJ11* o *ABCC8* del canal KATP, lo cual tiene un impacto positivo en el desarrollo neurológico al evitar hipoglucemias, además de lograr un control glucémico adecuado[41]. En casos de pobre respuesta a las sulfonilureas será necesario el uso de insulina subcutánea de forma permanente.

En los pacientes con DMNT se presenta la recaída hasta en el 65% de los casos[43]; esta recaída puede presentarse en la pubertad, el embarazo o la edad

adulta. El mejor tratamiento en caso de recaída no está bien definido, pero muchos pacientes responden a las sulfonilureas y otros hipoglucemiantes orales como los iDPP4; de acuerdo con la respuesta a los hipoglucemiantes orales, se valora la insulinoterapia.

En los casos de DM que se presentan desde el nacimiento hasta los nueve meses de vida extrauterina, se sugiere realizar estudios genéticos con el objetivo de identificar mutaciones en los genes que codifican las subunidades del canal de potasio dependiente de ATP para confirmar la causa de la DM neonatal y prescribir el tratamiento idóneo con base en la alteración genética.

OTRAS CAUSAS DE DIABETES *MELLITUS* NEONATAL

Algunas mutaciones en el transportador GLUT2 codificado por el gen *SLC2A2* y el gen *HNF1b* causan DMN con herencia AD. Otras causas raras de DMN se deben a mutaciones en el gen *EIF2AK3*, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por múltiples malformaciones congénitas, que incluyen displasia espondiloepifisaria, insuficiencia renal, hepatitis recurrente y retraso mental, y que también se conoce como síndrome de Wolcott-Rallison. Se han identificado otras mutaciones que causan DMN en el gen *FOXP3*, y que causan el síndrome denominado IPEX, caracterizado por disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía, diarrea intratable, erupciones cutáneas, disregulación inmunitaria e inmunoglobulina E (IgE) elevada. Ésta es una condición ligada al cromosoma X.

Las mutaciones en GLIS3 causan un síndrome autosómico recesivo caracterizado por hipotiroidismo congénito, fibrosis hepática, enfermedad renal quística y glaucoma, además de DMN. Las mutaciones en el gen *PTF1A* causan una forma autosómica recesiva de agenesia pancreática con disfunción pancreática exocrina y endocrina, así como agenesia cerebelosa. Las mutaciones en el gen *RFX6*, que regula el desarrollo pancreático, junto con el desarrollo de otros órganos derivados del endodermo, causan DMN, páncreas hipoplásico o anular y atresia duodenal y yeyunal. La constelación de defectos causados por mutaciones en RFX6 también se conoce como síndrome de Mitchell-Riley y conlleva un mal pronóstico con muerte en el primer año de vida. La mutación en la neurogenina 3 está asociada con DMN más diarrea malabsortiva congénita y disgenesia de células enteroendocrinas.

En la tabla 2 se muestra la clasificación de la DMN y sus genes implicados.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES *MELLITUS* MONOGÉNICA

La DMM es poco común, y es posible que esté subdiagnosticada, ya que se han encontrado cada vez más casos de DMM asociadas a mutaciones *de novo;* asimismo, existe un bajo grado de sospecha clínica de este tipo de DM; por tanto, es posible que varios de los pacientes que inicialmente estén clasificados como DM1 o DM2 tengan algún tipo de DMM no conocida.

Tabla 2. Clasificación de la diabetes *mellitus* neonatal (DMN)

Transitoria 45%	DMNT 1 – Corresponde al 70% de las DMNT – Involucra alteración del cromosoma 6q24 – Genes afectados: • PLAGL (ZAC) y HYMAI
	DMNT 2 – Corresponde al 30% de las DMNT – Genes afectados: • ABCC8 (SUR1) 15% • KCNJ11 (Kir6.2) 10% • INS, HNF113, SLC2A2 5%
Permanente 45%	– Mutación del gen KCNJ11 50% (síndrome de DEND) – Mutación del gen INS 30% – Mutación del gen ABCC8 15% (síndrome de DEND) – Mutación homocigota del gen GCK 3% – Otras mutaciones 2% • IPF1/PDX1 (hamocigota) • HNF113
Síndromes raros 10%	– *EIF2AK3:* • Anomalías renales y displasia espondiloepifisiaria – *FOXP3:* • IPEX (alteración inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X) – *GLIS3:* • Hipotiroidismo, fibrosis hepática, glaucoma, riñón poliquístico, retraso psicomotor – *PTF1A:* • Agenesia pancreática y cerebelar – *RFX6* (síndrome de Mitchell-Riley): • Defectos del tubo digestivo – *NEUROG3*: • Diarrea malabsortiva y disgenesia de células enteroendocrinas – *GATA6/GATA4:* • Disgenesia pancreática, insuficiencia exocrina del páncreas y malformaciones cardíacas

Adaptado de Sperling, et al.[2].

A continuación, se mencionan los datos clínicos que deben hacer sospechar DMM y, por tanto, son candidatos a la realización de pruebas genéticas[44]:

- Presentación de diabetes antes de los seis meses de vida.
- Presentación de diabetes entre los seis y los doce meses de vida sin evidencia de autoinmunidad u otra alteración (por ejemplo, defecto congénito) que explique el cuadro y falta de antecedentes familiares de primer grado.
- Historia familiar de diabetes de inicio temprano (antes de los 35 años) en familiar de primer grado en dos generaciones (padre/madre y al menos uno de los abuelos), en especial en ausencia de obesidad.
- Ausencia de anticuerpos antiislote, especialmente al diagnóstico.

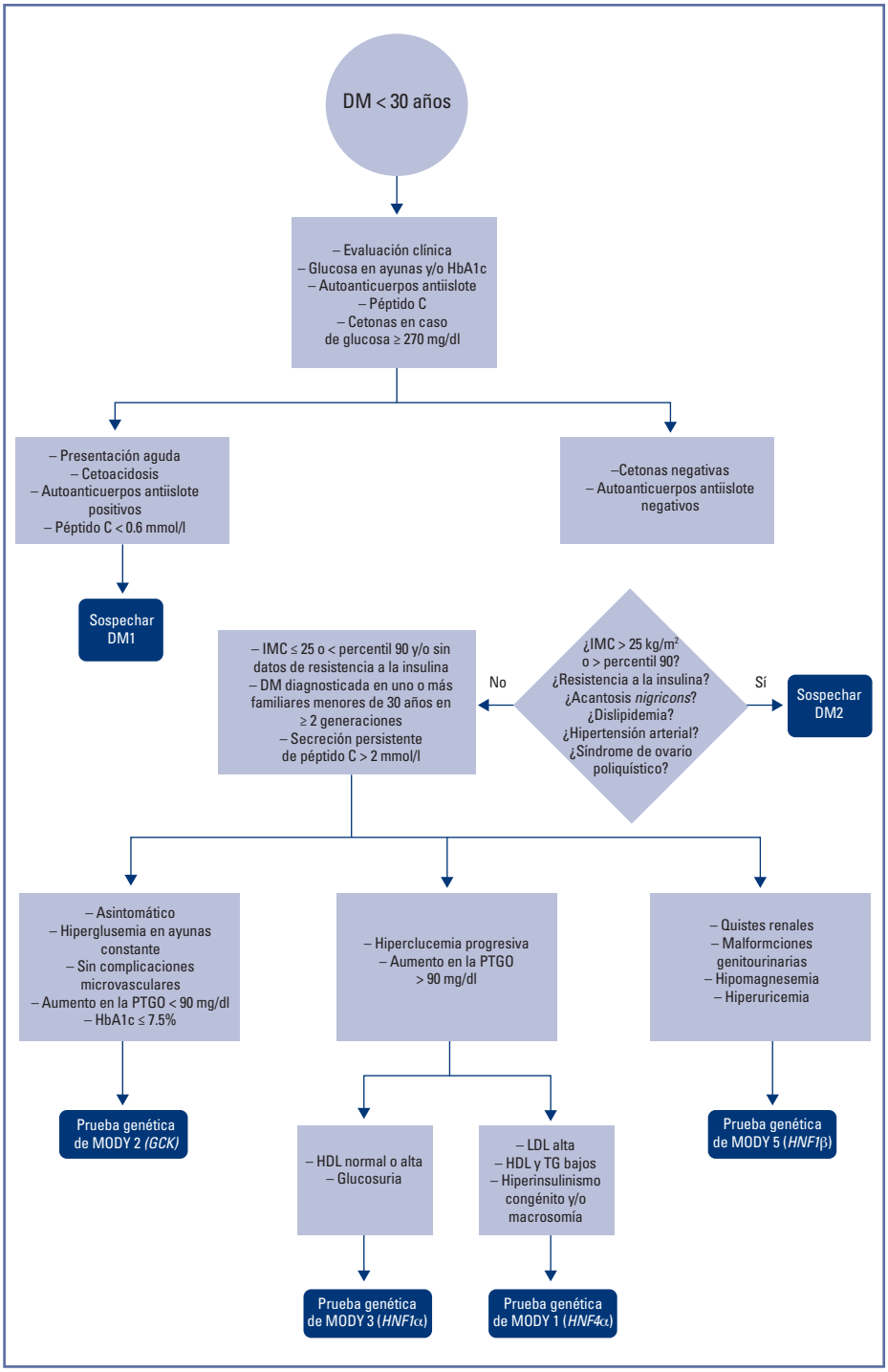


Figura 2. Algoritmo para el abordaje diagnóstico de la DM de inicio en la infancia *(adaptado de Bobadilla-Olaje, et al.*[47]*)*. DM: diabetes *mellitus;* DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HDL: lipoproteina de alta densidad; LDL: lipoproteina de baja densidad; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; TG: triglicéridos.

- Función preservada de la célula β, caracterizada por requerimientos bajos de insulina para la edad, el sexo y el grado de desarrollo puberal, junto con un nivel de péptido C detectable después del periodo de «luna de miel» (al menos 2-5 años de diagnóstico).
- Ausencia de obesidad, falta de datos clínicos de resistencia a insulina y/o marcadores bioquímicos de síndrome metabólico.
- Diabetes asociada a problemas extrapancreáticos como malformaciones renales y de las vías urinarias (MODY 5), alteraciones del neurodesarrollo y crisis convulsivas (DMNP), insuficiencia pancreática y defectos cardíacos (DMN GATA4, GATA6).

En niños mayores los estudios de costo-efectividad sugieren que un enfoque razonable para la clasificación de la DM sería evaluar los autoanticuerpos pancreáticos y la producción de insulina endógena (péptido C), así como a todos aquéllos con anticuerpos negativos y péptido C positivos. Con esto se revela una prevalencia de la DMM del 2.5 al 6.5%[45,46], incluida una prevalencia de la DMM del 4.5% en niños que viven con obesidad y con sobrepeso que pasarían desapercibidos[24]. La figura 2 muestra un algoritmo con las pautas para el abordaje diagnóstico de las diabetes MODY más comunes[47], partiendo de un enfoque clínico, con el fin de determinar qué pacientes requieren un estudio molecular.

En conclusión, la diabetes monogénica se debe sospechar en un paciente que desarrolla hiperglucemia entre la primera y la tercera décadas de la vida, que tiene antecedentes heredofamiliares de DM en al menos dos generaciones de inicio temprano y, en general, no asociada a sobrepeso u obesidad. Estos pacientes se deben derivar a un endocrinólogo pediatra para realizar una complementación diagnóstica y tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Americavn Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S17-38.
2. Sperling MA, Garg A. Monogenic Forms of Diabetes. En: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. Diabetes in America. 3.a ed. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018.
3. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):47-63.
4. Naylor RN, Philipson LH. Diagnosis and Clinical Management of Monogenic Diabetes. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [Internet]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563964/
5. Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. Neth J Med. 2016;74(5):193-200.
6. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. Ann Clin Biochem. 2013;50(5):403-15.
7. Winter WE, Nakamura M, House DV. Monogenic diabetes mellitus in youth. The MODY syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28(4):765-85.
8. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4055-62.
9. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care. 2011;34(8):1878-84.
10. Urbanova J, Brunerova L, Broz J. How can maturity-onset diabetes of the young be identified among more common diabetes subtypes? Wien Klin Wochenschr. 2019;131(17-18):435-41.

11. Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and laboratory clues of maturity-onset diabetes of the young and determination of association with molecular diagnosis. J Diabetes. 2021;13(2):154-63.
12. Winter WE, Silverstein JH. Molecular and genetic bases for maturity onset diabetes of youth. Curr Opin Pediatr. 2000;12(4):388-93. Erratum in: Curr Opin Pediatr 2001;13(1):95-6.
13. Al-Kandari H, Al-Abdulrazzaq D, Davidsson L, et al. Identification of Maturity-Onset-Diabetes of the Young (MODY) mutations in a country where diabetes is endemic. Sci Rep. 2021;11(1):16060.
14. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity Onset Diabetes of the Young-New Approaches for Disease Modelling. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7553.
15. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. Diabetologia. 2017;60(4):609-12.
16. Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. Diabetes Care. 2017;40(8):1017-25.
17. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. Diabetologia. 2018;61(12):2520-7.
18. Ali AS, Brown F, Ekinci EI. Treatment implications of a delayed diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Intern Med J. 2021;51(1):116-20.
19. Ellard S. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1 alpha) mutations in maturity-onset diabetes of the young. Hum Mutat. 2000;16(5):377-85.
20. Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, et al. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. Treat Endocrinol. 2005;4(1):9-18.
21. Monsonego S, Clark H, Karovitch A, et al. Management and Outcomes of Maturity-Onset Diabetes of the Young in Pregnancy. Can J Diabetes. 2019;43(8):647-54.
22. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. Diabet Med. 2016;33(7):976-84.
23. Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. Med J Aust. 2016;205(10):480-5.
24. Elias-Assad G, Saab R, Molnes J, et al. Maturity onset diabetes of the young type 2 (MODY2): Insight from an extended family. Diabetes Res Clin Pract. 2021;175:108791.
25. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. Pediatr Diabetes. 2000;1(2):88-117.
26. Anık A, Çatlı G, Abacı A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(3-4):251-63.
27. Haddouche A, Bellanne-Chantelot C, Rod A, et al. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (HNF1A-MODY): Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series. J Diabetes. 2020;12(1):48-57.
28. Haider A, Symczyk O, Hassan A, et al. Maturity-Onset Diabetes of Young Type 5: Diabetes with Extrapancreatic Features. Case Rep Endocrinol. 2021;2021:8243471.
29. Chandra S, Srinivasan S, Batra J. Hepatocyte nuclear factor 1 beta: A perspective in cancer. Cancer Med. 2021;10(5):1791-804.
30. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. J Diabetes Complications. 2021;35(1):107640.
31. Letourneau LR, Greeley SAW. Congenital forms of diabetes: the beta-cell and beyond. Curr Opin Genet Dev. 2018;50:25-34.
32. Habeb AM, Al-Magamsi MS, Eid IM, et al. Incidence, genetics, and clinical phenotype of permanent neonatal diabetes mellitus in northwest Saudi Arabia. Pediatr Diabetes. 2012;13(6):499-505.
33. Ozlü F, Týker F, Yüksel B. Neonatal diabetes mellitus. Indian Pediatr. 2006;43(7):642-5.
34. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. Horm Res Paediatr. 2013;80(3):137-46.
35. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. Endocr Rev. 2008;29(3):265-91.
36. Harris A, Naylor RN. Pediatric Monogenic Diabetes: A Unique Challenge and Opportunity. Pediatr Ann. 2019;48(8):e319-e325.
37. Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. Hum Mol Genet. 2006;15(11):1793-800.
38. Tamaroff J, Kilberg M, Pinney SE, et al. Overview of Atypical Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020;49(4):695-723.
39. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. Clin Perinatol. 2018;45(1):41-59.
40. Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010;154C(3):335-42.
41. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, et al. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(8):464-72.

42. Shimomura K, Maejima Y. KATP Channel Mutations and Neonatal Diabetes. Intern Med. 2017;56(18):2387-93.
43. Stewart C, Redmond A. Neonatal diabetes mellitus. Ulster Med J. 2000;69(1):71-3.
44. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):237-50.
45. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia. 2017;60(4):625-35.
46. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(11):1879-88.
47. Bobadilla-Olaje GF, Calleja-López JRT, Ruibal-Tavares E, et al. Diabetes del adulto de inicio juvenil (diabetes tipo MODY). Rev Mex Pediatr. 2022;89(1):27-31.

Crecimiento y desarrollo en el niño y adolescente con diabetes

Susana Amada Mejenes Álvarez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir las fases de crecimiento y desarrollo del niño con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).
- Describir el crecimiento y desarrollo del niño con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), así como el objetivo e importancia del cambio del índice de masa corporal (IMC) para la vida adulta.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO NORMAL

El crecimiento y desarrollo es un proceso biológico, dinámico, continuo, simultáneo e interdependiente que se inicia en el momento de la concepción y termina en la adultez, siguiendo un patrón de crecimiento predecible que está reflejado en las tablas y gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el 2009[1]. Es un proceso largo que permite madurar al organismo. Existe una variabilidad en los patrones de crecimiento y desarrollo, en particular en el periodo de la adolescencia, cuando el individuo alcanza la madurez a nivel físico, psicosocial y reproductivo. Las diferencias en este proceso son el resultado de la interacción entre factores genéticos y endocrinos y factores ambientales (alimentación, nivel socioeconómico, cultural y del entorno tanto personal como familiar). Un factor adicional que ha propiciado un incremento de la malnutrición con sobrepeso y obesidad ha derivado del proceso de industrialización y globalización mundial de la disponibilidad de «alimentos» con alto contenido de azúcares refinados y grasas saturadas, que son muy densos desde el punto de vista calórico, pero no nutritivos; este fenómeno se ha observado en todo el mundo, con predominio en los países latinoamericanos. Además de estos factores mencionados, las enfermedades crónicas representan eventos que tienen una influencia negativa sobre la velocidad de crecimiento (VC) y en función de su naturaleza y cronicidad pueden retrasar la pubertad y afectar a la talla final en la adultez de la población pediátrica (PP)[2].

El crecimiento y desarrollo ocurre de manera ordenada y predecible y está determinado inicialmente de manera intrínseca, con influencia, como ya se ha

mencionado, de factores ambientales. Este proceso va de cefálico a caudal y de proximal a distal. Bajo circunstancias normales, el crecimiento sigue un patrón predecible y las desviaciones del crecimiento normal son una manifestación de una amplia variedad de procesos endocrinos y no endocrinos que pueden involucrar a cualquier órgano o sistema[3].

En el ser humano existen distintas etapas de crecimiento más rápido:

– Perinatal: empieza con la concepción y termina a los 28 días de vida.
– Lactante: se inicia a los 28 días de vida y finaliza a los dos años.
– Pubertad: se inicia con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Durante estas etapas es importante asegurar la optimización de los factores que influyen en el crecimiento y en las otras etapas del crecimiento, aunque éste se mantiene más estable, es crucial mantener las condiciones adecuadas para que ocurra de forma óptima[3].

ETAPA PERINATAL

Crecimiento intrauterino

El crecimiento del feto se inicia desde una sola célula fertilizada y termina con la diferenciación en más de 200 tipos celulares con un incremento en la longitud de más de 5,000 veces del tamaño inicial. Generalmente el crecimiento del feto depende de la disponibilidad de un adecuado aporte de oxígeno y nutrición, regulado por factores de crecimiento y supervisado por un plan genético. Los factores genéticos son más importantes en la gestación inicial, mientras que los factores ambientales alcanzan más importancia más tarde en la gestación[3-5].

Factores maternos y placentarios

Los factores maternos pueden contribuir al retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), incluido el ambiente uterino, como tumores o malformaciones, enfermedades crónicas, ingestión crónica de alcohol o ciertos medicamentos, tabaquismo, infecciones por toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, virus del herpes simple y VIH. En adición los embarazos múltiples pueden causar un pobre crecimiento fetal. Asimismo, la talla materna está relacionada con la longitud al nacer[3,6].

La placenta provee una adecuada nutrición y oxígeno, además de regular ciertos factores hormonales, que incluyen variantes de la hormona del crecimiento, el lactógeno placentario y hormonas órgano-específicas con la hormona liberadora de corticotropina, factores de crecimiento hepáticos y epidérmicos. El tamaño placentario y el peso al nacimiento se correlacionan positivamente en muchas especies. En la etapa temprana y a la mitad del embarazo, las lesiones en este órgano como estrés por hipoxia pueden alterar de manera significativa su desarrollo y el subsecuente crecimiento fetal[3,6].

Crecimiento posnatal

En la etapa perinatal, como ya se ha mencionado, influyen factores fetales (carga genética), el estado nutrimental de la madre y el matroambiente (talla

de la madre y del útero). En esta etapa el crecimiento es regulado por la insulina y factores de crecimiento como el similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y tipo 2 (IGF-2) y el desarrollo neurológico por el estado tiroideo de la madre. En los primeros dos años de vida el crecimiento dependerá básicamente de la nutrición y adecuada funcionalidad de los órganos y sistemas del recién nacido y lactante. En estas etapas el ser humano es más susceptible de desarrollar desnutrición (aguda o crónica), como resultado de periodos largos de tiempo de mala alimentación, por lo que ésta debe incluir alimentos que contengan macronutrientes (proteínas, carbohidratos y grasas), micronutrientes (vitaminas y minerales) y elementos traza (zinc, selenio, etc.) para favorecer un crecimiento y desarrollo adecuados[2,7,8]. Otro factor que condiciona la falla para crecer son los episodios de infección repetidos, que se pueden asociar a condiciones socioeconómicas precarias, a una nutrición y salud de la madre deficientes y a una alimentación o cuidados no apropiados para el lactante y el niño pequeño, además de generar consecuencias como mayor riesgo de sufrir enfermedades infecciosas, talla baja y alteraciones en el desarrollo cognitivo como la disminución en la capacidad de aprendizaje e incluso la muerte[6,7,9]. La evaluación del estado nutricional en las etapas neonatal y de lactante incluye la medición del peso, la longitud y el perímetro cefálico y la relación peso/talla; se recomienda utilizar las gráficas de crecimiento de la OMS con la finalidad de detectar alteraciones de forma oportuna[1].

Etapa lactante

En niños menores de dos años de edad se recomienda la medición del peso y la talla y la evaluación del peso en relación con la talla para la edad, transformados a puntajes Z usando la norma de referencia de la OMS, que establece las siguientes categorías:

- Peso bajo: puntaje Z menor a –2 en el peso para la edad.
- Talla baja: puntaje Z menor a –2 en el peso para talla/longitud para la edad y género.
- Emaciación: puntuación Z menor a –2 en la relación peso para talla/longitud.

Una vez que se categoriza el estado nutricional, la evaluación se debe completar con la búsqueda intencionada de datos físicos universales y específicos de deficiencias nutricionales, en vitaminas y minerales, corroborados después a través de estudios de laboratorio. La malnutrición va desde la desnutrición, emaciación y falla para crecer hasta el sobrepeso y la obesidad, entre otros[1,2,4,10]. En la actualidad se sabe que la mayoría de los niños, a la edad de 2 años, alcanzan su canal percentilar familiar, por lo que algunos aceleran o desaceleran su crecimiento durante este periodo de vida. A partir de esta edad se recomienda el cálculo de la talla blanco familiar a través de la siguiente fórmula:

- Hombre = talla de la madre + talla del padre ÷ 2 + 6.5 cm (± 4 cm).
- Mujer = talla de la madre + talla del padre ÷ 2 – 6.5 cm (± 4 cm).

En cuanto al sobrepeso y la obesidad, se definen a partir de los dos años con base en el IMC en función de la edad y el género dentro de los percentiles ≥ 85 y ≤ 95; y, de acuerdo a las curvas de la Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos (CDC), la obesidad cuando el IMC para la edad y el género se encuentran en el percentil ≥ 95[1,11,12].

Etapa preescolar

En la actualidad se recomienda que a partir de los dos años de edad la evaluación del estado nutricional incluya al menos la determinación del peso, la talla, el IMC y la VC y utilizar las gráficas de crecimiento de la CDC para estimar si el crecimiento y el desarrollo nos normales[11,12]. También hay que recordar que el IMC no diferencia entre masa muscular magra y grasa; por lo tanto, se recomienda la medición del perímetro de la cintura como parámetro para evaluar la existencia de adiposidad abdominal, la cual aumenta el riesgo de desarrollar tanto resistencia a la insulina (RI) como autoinmunidad[10].

Etapa escolar

Esta etapa comprende desde el final de la etapa preescolar hasta el inicio de la pubertad y se caracteriza por ser de crecimiento estable con una VC de alrededor de 5-7 cm por año. El genotipo y las hormonas derivadas de los ejes de la hormona del crecimiento y tiroideo adquieren una gran relevancia en el crecimiento lineal. Es importante señalar que entre los 6-7 años de edad, así como en los periodos prenatal y posnatal temprano (1,000 días), ocurre el llamado rebote adipositario, por lo que se consideran etapas críticas y una alimentación equilibrada y balanceada aunada al ejercicio es fundamental para prevenir la obesidad en la etapa adulta[4].

Etapa de adolescente

En este continuo de crecimiento y desarrollo, la siguiente etapa es la pubertad, que se caracteriza por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, la adquisición de la estatura de adulto y la madurez biológica. En las niñas de forma habitual se inicia con la aparición del botón mamario, que se presenta entre los 8 y los 13 años de edad; el estirón puberal se presenta entre los estadios III y IV mamario, y la VC oscila entre 8 y 12 cm/año de acuerdo al estadio de Tanner en que se evalúa a la adolescente. En los varones el primer dato clínico del brote puberal es el aumento del volumen testicular > 4 cc o longitud > 2.5 cm del testículo; la edad habitual en que ocurre va de los 9 a los 14 años de edad; el estirón puberal se espera en el estadio genital de Tanner IV cuya VC va de 10 a 15 cm/año. En ambos sexos en esta etapa intervienen de forma sinérgica los ejes hormona de crecimiento (GH)-factor sede crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), tiroideo y gonadal. En todas estas etapas el crecimiento y desarrollo requiere de una adecuada alimentación, la cual implica la disponibilidad de

alimentos a nivel poblacional, familiar e individual, que la cantidad y calidad de alimento sea adecuada para los requerimientos de cada individuo, y el adecuado aprovechamiento y utilización de los nutrientes en cada organismo. Es importante señalar que es necesario un estado nutricional adecuado para que los niños y adolescentes tengan un crecimiento normal hasta llegar a la etapa de adulto[11].

CRECIMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

El crecimiento lineal durante la infancia es un proceso complejo que involucra la proliferación de condrocitos, agrandamiento, osificación y eventual fusión epifisaria, y está influenciado por factores genéticos, hormonales, nutricionales y ambientales. Este proceso de crecimiento y desarrollo puede verse afectado de forma negativa por la presencia de enfermedades crónicas como la DM1 descontrolada[13].

Uno de los objetivos del tratamiento en los pacientes que viven con diabetes es mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, por lo que es importante valorar de forma periódica que su crecimiento y desarrollo sea congruente con su talla diana familiar, así como con la madurez esquelética (edad ósea) y el desarrollo puberal. Un antecedente que se ha identificado en los niños que desarrollan DM1 es un incremento rápido del IMC en los primeros tres años de vida, en población de alto riesgo, el cual se asocia de forma positiva a un incremento en la autoinmunidad contra antígenos de los islotes como anticuerpos antiinsulina, anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico y el antígeno 2 tipo insulinoma[13-15].

En varios estudios se ha descrito que los niños con DM1 diagnosticados a edad más temprana tienen una VC menor que los niños sanos y durante la adolescencia se observa un estirón puberal atenuado. La repercusión de estos eventos biológicos se ha visto atenuada o eliminada desde la instauración de esquemas de insulina más fisiológicos. Desde hace mucho tiempo se ha detectado el impacto negativo de la DM1 descontrolada en el crecimiento y pubertad de los niños en asociación con el pobre control glucémico, cuya presentación más extrema es el enanismo diabético o síndrome de Mauriac, una complicación en niños con mal control glucémico que se caracteriza por una disminución progresiva de la VC, pubertad retrasada, hepatomegalia y fenotipo cushinoide, zonas de lipohipertrofia por no rotar la aplicación de insulina, mayor susceptibilidad de disfunción hepática, retinopatía y nefropatía[9,13,16].

Mecanismos que afectan el crecimiento en la diabetes *mellitus* tipo 1

Descontrol glucémico

En niños con un mal control metabólico crónico, definido por una hemoglobina glicada A1c (HbA1c) alta (≥ 9%), se ha observado un crecimiento lento, una VC baja, que mejora si el paciente se somete a un tratamiento intensificado con

insulina. Se ha reportado que una HbA1c < 8% se asocia a un mejor pronóstico de talla final y en aquéllos con un control metabólico adecuado en los siguientes cinco años del diagnóstico, a diferencia de aquellos sujetos cuyo control metabólico fue malo, en los cuales se presentó acompañada de dislipidemia y una VC significativamente menor que en aquéllos con buen control metabólico, a pesar de recibir la misma dosis de insulina en unidades por kilo de peso al día. En cuanto a los pacientes diagnosticados en la etapa prepuberal, se ha documentado que la talla final alcanzada es inversamente proporcional al nivel de HbA1c, en particular medio año antes del inicio de la pubertad y al control metabólico durante la pubertad, es decir, aquellos sujetos con una HbA1c más elevada presentaron una talla final más baja[17]. Por otro lado, la cetoacidosis diabética al diagnóstico se ha asociado a una talla final adulta menor a la esperada. Aquéllos que presentaron cetoacidosis diabética al diagnóstico alcanzaron una talla final adulta menor que los que no presentaron esta complicación durante la pubertad. Se ha identificado que existe una relación inversamente proporcional entre la VC y el nivel de HbA1c, es decir, aquéllos con mejor control metabólico tendrán niveles de HbA1c dentro del objetivo y presentarán un mejor estirón puberal[18].

Por otra parte, se ha documentado que el crecimiento en estos niños es normal hasta la pubertad, cuando presentan un crecimiento con tendencia a ser lento y desarrollo de sobrepeso, más notorios en las mujeres y en aquéllos con tratamiento intensificado con insulina, de forma tardía identificando un descenso de entre 0 y –1 desviación estándar (DE) en la talla final alcanzada en relación con la talla familiar diana[3]. La edad de inicio puberal y la talla final adulta en esta PP están modificadas por factores genéticos, por el control glucémico antes y durante la pubertad y por la presencia de otras enfermedades como el hipotiroidismo. Por lo tanto, es importante enfatizar el control metabólico desde el diagnóstico hasta el final de la adolescencia con el objetivo de que alcancen su potencial de crecimiento[2].

Se han realizado estudios en los que se ha demostrado que el primer año después del diagnóstico de la DM1 es fundamental para la aceptación y adaptación de la enfermedad por parte del paciente y sus familiares. Cabe mencionar que quienes se adaptan más rápido tienen un mejor pronóstico. La HbA1c alta en el primer año del diagnóstico de la DM1 parece relacionarse con una alteración en el crecimiento independientemente del sexo, la edad de diagnóstico y el estadio puberal[9-16]. A nivel bioquímico los niveles de HbA1c < 8% se relacionaron con un adecuado crecimiento lineal; sin embargo, aquellos sujetos con una HbA1c < 7% tuvieron una talla final de adulto normal, a diferencia de aquéllos con HbA1c > 8%, quienes perdieron hasta 0.34 desviaciones estándar de la media poblacional[15,16,19-22].

Alteraciones en el eje hormona de crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1

Se presentan anormalidades en el eje GH/IGF-1 a nivel sistémico, en particular la deficiencia relativa de GH, pues en múltiples estudios se ha documentado

una resistencia a GH por la alteración a nivel de las proteínas de unión, a nivel de los receptores o a nivel local en la placa de crecimiento con afección en las vías de señalización[11,12].

Se han identificado anormalidades en el eje de la hormona del crecimiento, paradójicamente cierta resistencia a la hormona del crecimiento y niveles bajos de IGF-1 y de proteína 3 transportadora del factor de crecimiento similar a insulina (IGFBP3), que se hacen más evidentes durante la pubertad, pero mejoran con el control metabólico. Por lo tanto, es importante que durante el periodo de pubertad y la adquisición de madurez esquelética se optimice el control glucémico en los pacientes con el objetivo de normalizar el estirón puberal y la talla de adulto[23].

Otras enfermedades autoinmunes asociadas

La enfermedad celíaca (EC) y el hipotiroidismo primario autoinmune conocido como tiroiditis de Hashimoto (TH) pueden contribuir a deteriorar más el crecimiento y desarrollo en la PP con DM1 si no se diagnostican y tratan de forma oportuna y adecuada. En cuanto a la EC, es un desorden autoinmune inducido por la ingesta de gluten en individuos susceptibles desde el punto de vista genético. Es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado proximal y se produce por una intolerancia a la gliadina, una proteína presente en cereales como el trigo. La aparición de los síntomas en general es gradual, y el tiempo de latencia va desde meses a años. Los datos clínicos clásicos son diarrea, pérdida de peso y malnutrición. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la presencia de anticuerpos antipéptidos contra la gliadina antitransglutaminasa tisular humana y antiendomisio, los cuales constituyen un criterio para la realización de una biopsia del intestino delgado, el *gold standard* para su diagnóstico[16,20,21]. En cuanto a la TH, puede identificarse desde su etapa subclínica en niños y adolescentes y se ha asociado a diferentes síndromes (Turner, Klinefelter, Down, etc.), a DM1 y a EC. Las manifestaciones clínicas son variables: desaceleración de la VC, bocio, bradicardia e hipoactividad, entre otras. El diagnóstico incluye una hormona estimulante de la tiroides (TSH) alta acompañada de tiroxina total o libre bajas o normal; este último perfil, aunado a anticuerpos contra la tiroperoxidasa positivos, constituye una indicación para iniciar el tratamiento con levotiroxina, ya que se ha observado que hasta un 30% de las niñas evolucionan a un hipotiroidismo clínico[20].

Sobrepeso u obesidad

Entre los factores de riesgo identificados para una pérdida rápidamente progresiva del péptido C (péptido conector cosecretado de forma equimolar con la insulina), en los siguientes dos años después del diagnóstico de la DM1, se hallan los siguientes: < 6 años de edad al diagnóstico, género femenino, rápido incremento del peso corporal y mantener niveles más elevados de HbA1c; y en pacientes > 6 años se ha identificado que la presencia de autoinmunidad (sobre todo a IA-2A y ZnT8A) se asocia con este mismo patrón de pérdida del péptido C,

por lo que el control metabólico es importante para evitar que resulten afectados tanto el proceso de crecimiento y desarrollo como la destrucción autoinmune de células β del páncreas[6].

Deficiencia de vitamina D

Entre las enfermedades metabólicas que afectan a la salud ósea se encuentra la DM1, por lo que es importante la evaluación del estado nutrimental y la identificación de deficiencias nutrimentales, incluida la vitamina D, ya que su deficiencia en las primeras dos décadas de vida se ha asociado a una menor mineralización ósea y mayor riesgo de fracturas[7,13]. La vitamina D interviene en la regulación de la secreción de insulina, y los niveles bajos de vitamina D se han asociado a RI y disfunción de las células β del páncreas[6,7,13,19,20]. El incremento de la obesidad a nivel mundial ha conllevado un incremento en la RI y se ha propuesto una hipótesis según la cual la RI podría tener un efecto acelerador en el desarrollo de la DM, independiente de la autoinmunidad, al condicionar un incremento en el deterioro o destrucción de las células β del páncreas[17,22,24].

En resumen, diversos factores pueden influir de forma negativa en el crecimiento y desarrollo de la PP con DM1 y entre éstos destacan el control metabólico, el diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades autoinmunes coexistentes, y la deficiencia de vitaminas, por lo que se sugiere realizar al menos un perfil tiroideo anual y una evaluación integral del crecimiento y desarrollo de la PP[24].

CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN PACIENTES CON DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Los factores de riesgo para el desarrollo de DM2 son la historia familiar de DM2, antecedentes personales al nacer como macrosomía o peso bajo al nacer y el RCIU y factores personales patológicos como obesidad, RI manifestada de forma clínica por acantosis *nigricans* y obesidad central, y síndrome de ovario poliquístico (SOP)[25-29].

La fisiopatología de la DM2 es compleja, variable y multifactorial, con una vía común final que es la hiperglucemia; es una condición que se caracteriza por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células β que en el contexto de la RI puede causar una deficiencia relativa o absoluta de insulina en relación con el grado de RI; esta última presenta una gran heterogeneidad en su origen: desde modificaciones epigenéticas y alteraciones genéticas (polimorfismos de un solo nucleótido) hasta defectos adquiridos en cada paciente, por lo que tenemos una gama de pacientes con una gran variabilidad en la expresión genotipo-fenotipo de la enfermedad, en cuanto a sus factores etiológicos[28,29].

En general, se considera que los hijos de mujeres que durante el embarazo presentaron obesidad, RI, hipertensión arterial o esteatosis hepática tienen

un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas asociadas a la RI, como intolerancia a los carbohidratos, incremento en la adiposidad abdominal e hiperinsulinemia[26,27]. La obesidad infantil en las niñas, sobre todo de inicio en los primeros 24 meses de vida, también es un factor predictor de inicio de la pubertad a edades tempranas. El peso al nacimiento elevado también se ha correlacionado con telarca temprana (Tanner mamario II) y menarca temprana. La persistencia de un IMC por encima del percentil 79% en los primeros 54 meses de vida se asocia a una disminución del 4.5% en la edad de la menarca, una disminución del 4.2% en la edad de la telarca y una disminución del 4.4% en la edad de la pubarca. Por cada kilo de incremento en peso en los primeros 15 meses de vida, disminuye un 3% la edad de la menarca[11,12,18,30]. La gonadarca temprana, es decir, un volumen testicular mayor o igual a 4 cc o Tanner II, a una edad menor de nueve años, se asocia hasta en un 15% de los niños que viven con obesidad de inicio entre los cuatro y los siete años de edad, siendo el promedio de edad de un crecimiento testicular mayor o igual a 4 cc a los 11 años de edad. Aquellos niños con una gonadarca temprana tenían un peso alto al nacer, con un incremento de la obesidad desde los dos años de edad y de la obesidad central entre los cuatro y los siete años de edad. Se ha identificado que hasta el 38.6% de los niños con pubertad precoz tenían obesidad central[10,18,25-33].

Por otro lado, en las niñas con antecedente de RCIU es importante vigilar datos de hiperandrogenismo, ante la asociación con el SOP, sobre todo en aquéllas con un crecimiento acelerado entre los 3 y los 11 años[27]. Los niños y niñas con antecedente de RCIU presentarán datos clínicos de inicio de la pubertad a edades más tempranas, además de un pico de crecimiento más corto y una madurez esquelética ligeramente avanzada[33-36]. Desde el punto de vista clínico, en la actualidad no es fácil identificar la PP con DM2, dada la alta prevalencia de sobrepeso u obesidad en esta población. En ocasiones un paciente que presenta DM1 junto con un IMC elevado y/o perímetro de la cintura que indica adiposidad abdominal (sugieren RI) puede ser tratado de forma concomitante con metformina, que, aunada a insulina, disminuye la RI; en cambio, aquéllos con DM2 en ocasiones de forma temporal requerirán insulina aunada a metformina, y en ambos casos son necesarios cambios en el estilo de vida como un plan de alimentación y ejercicio estructurado[17,18,23-26,28].

En cuanto a la circunferencia de cintura (CC), se considera un gran indicador de adiposidad visceral y se correlaciona con la RI, pues es un indicador de la adiposidad abdominal, la cual se asocia a un riesgo elevado a desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. También la obesidad y la RI se han asociado a una salud ósea subóptima, por una menor mineralización ósea, ya que la principal etapa en que tiene lugar es precisamente durante la pubertad. Por ello el ejercicio es muy importante en este grupo de paciente, pues tiene efectos positivos en el control del peso, la reducción del riesgo metabólico y una mejor salud ósea[23,24].

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) recomienda la medición de la CC como método de evaluación de la obesidad abdominal y para identificar el

riesgo cardiovascular. La CC recomendada en adultos hombres es de 94 cm y en mujeres, de 80 cm. Asimismo, la IDF recomienda la medición de la CC en los niños de 6-18 años para identificar la obesidad central (se considera por encima del percentil 90 para la edad y género). Xi, et al. desarrollaron unos puntos de corte para niños y adolescentes con datos de ocho países diferentes[36]. La OMS recomienda un índice cintura/talla > 0.5 como indicativo de riesgo cardiovascular y metabólico.

Ante la gran variabilidad de la DM2, es importante la vigilancia de la VC, la CC, la presencia de desarrollo puberal temprano y datos clínicos de hiperandrogenismo. Al igual que en la DM1, en la DM2 el control metabólico es el principal objetivo para mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, junto con el control en la ganancia de peso o su reducción de acuerdo a la edad a la que se valore al paciente, así como valorar el tratamiento farmacológico con biguanidas combinado con insulinoterapia en algunos casos.

CONCLUSIONES

El adecuado control metabólico de los pacientes con DM1 y DM2 es muy importante para alcanzar su potencial de crecimiento y reducir los factores de riesgo cardiovascular, a través del cuidado de la alimentación, la reducción de peso, en particular en aquéllos que viven con DM2, y la realización de ejercicio. Por ello se hacen las siguientes recomendaciones:

- Adecuada medición de la glucosa, ya sea con glucometrías capilares o con dispositivos para el monitoreo continuo de la glucosa.
- Esquema de insulina «intensificado» en conjunto con el monitoreo de la glucosa en el paciente con DM1 y en la DM2 de acuerdo a la evolución.
- Hábitos saludables en alimentación, ejercicio y sueño, que se traducen en un estilo de vida saludable.
- Participación del núcleo familiar en el tratamiento desde el diagnóstico.
- Identificación de deficiencias nutrimentales y su posible causa, así como enfermedades tiroideas y EC, que son frecuentes en los pacientes con DM1.
- Somatometría en cada paciente con vigilancia de la VC y evaluar la concordancia de su canal de crecimiento con la talla familiar blanco.
- Vigilancia del inicio y progresión de la pubertad.
- Mantenimiento del IMC por debajo del percentil 85% o reducirlo a este percentil en aquéllos que presenten obesidad o sobrepeso.
- Medición de la CC como referente de obesidad abdominal y estimular a que el paciente la reduzca a través de los cambios en el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morris C. Current and future uses of the Gross Motor Function Classification System: the need to take account of other factors to explain functional outcomes. Dev Med Child Neurol. 2009;51(12):1003.
2. Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Rodríguez-Ramírez S, et al. Stunting in children population in localities under 100 000 inhabitants in Mexico. Salud Publica Mex. 2019;61(6):833-40.

3. Novina N, Walenkamp MJ. Educational Article Management of Children With Short Stature. Pediatric Oncall Journal. 2019;16(2):35-42. doi 10.7199/ped.oncall.2019.19.
4. Bleil ME, Appelhans BM, Gregorich SE, et al. Patterns of early life weight gain and female onset of puberty. J Endocr Soc. 2021;5(12):1-10.
5. Styne D. Growth. En: Gardner DG, Shoback D, eds. G basic and clinical endocrinology. 8.ª ed. New York, PMGH; 2007. p. 171-208.
6. Addo OY, Stein AD, Fall CH, et al. Maternal height and child growth patterns. J Pediatr. 2013;163(2): 549-54.e1.
7. OMS. Decenio de las Naciones Unidas de acción sobre la nutrición (2016-2025). CFS OEWG-Nutrition 2017/02/10/01.
8. Martínez GE, Visbal L. Obesidad y pobreza: quién es el culpable. Salud Uninorte. 2017;33(2):202-12.
9. Koren D. Growth and development in type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2022;29(1):57-64.
10. Pereira A, Busch AS, Solares F, et al. Total and Central Adiposity Are Associated with Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(5):1352-61.
11. CENETEC. Guía de referencia rápida. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. Guia Practica Clin. 2011;29.
12. Fernando L, Escobar K, Mendiola MS. Uso de las curvas de crecimiento de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en niños mexicanos. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2002;47(4):189-201.
13. Ugarte PF. Diabetes mellitus tipo 1 y crecimiento. Medwave. 2007;7(2):423-30.
14. Gil-Velázquez LE, Sil-Acosta MJ, Domínguez-Sánchez ER, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(1):104-19.
15. Li Z, Veijola R, Koski E, et al. Childhood Height Growth Rate Association With the Risk of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(6):1520-8.
16. Aristimuño AM, de la Colina AN, Ventimiglia FD, et al. Reactividad cruzada de una prueba de tamizaje para Enfermedad Celiaca con otros autoanticuerpos. Acta Bioquim Clin Latinoam. 2017;51(1):29-35.
17. Switkowski KM, Camargo CA, Perron P, et al. Cord Blood Vitamin D Status Is Associated with Cord Blood Insulin and C-Peptide in Two Cohorts of Mother-Newborn Pairs. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(9):3785-94.
18. Zurita Cruz JN, Dosta Martínez GE, Villasís Keever MÁ, et al. Pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: crecimiento y factores asociados con su alteración. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016;73(3):174-80.
19. Vanden Brink H. Dx Criteria by BMI. Academic Oup Com. 2020;4:276-7.
20. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, et al. Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? J Endocr Soc. 2018;2(9):1024-39.
21. Steck AK, Liu X, Krischer JP, et al. Factors Associated with the Decline of C-Peptide in a Cohort of Young Children Diagnosed with Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):E1380-8.
22. Chen SC, Shepherd S, McMillan M, et al. Skeletal Fragility and Its Clinical Determinants in Children with Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3585-94.
23. Wong SC, Dobie R, Altowati MA, et al. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. Endocr Rev. 2016;37(1):62-110.
24. Makinen M, Loyttyniemi E, Koskinen M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations at birth in children screened for HLA-DQB1 conferred risk for type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2277-85.
25. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. Endocrinology. 2017;158(2):199-212.
26. Ferrara CT, Geyer SM, Evan-Molina C, et al. The Role of Age and Excess Body Mass Index in Progression to Type 1. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(12):4596-603.
27. Kindler JM, Lobene AJ, Vogel KA, et al. Adiposity, Insulin Resistance, and Bone Mass in Children and Adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2018;104(3):892-9.
28. Redondo MJ, Balasubramanyam A. Toward an Improved Classification of Type 2 Diabetes : Lessons From Research into the Heterogeneity of a Complex Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(12):4822-33.
29. Shawar RS, Puyau M, Shypailo R, et al. Adiposity, Insulin Resistance, Cardiorespiratory Fitness, and Bone Health in Hispanic Children. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(9):e3797-e3804.
30. Carnero R, Antonio E. SUN-138 Association Between The Deficit Of 25 (oh) Vitamin D, Metabolic Syndrome And New Onset Of Type 2 Diabetes. J Endocr Soc. 2019 Apr 30;3(Suppl 1):SUN-138. doi: 10.1210/js.2019-SUN-138.

31. Mazza DC. Función β celular en prediabetes tipo 2. Crecimiento y desarrollo en la niñez y adolescencia de Iris y su asociación con la función β celular. Rev Soc Argent Diabetes. 2021;55(3Sup):19.
32. Wu Y, Fan H, Chen Y, et al. Adolescent Tri-ponderal Mass Index Growth Trajectories and Incident Diabetes Mellitus in Early Adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(8):2919-27.
33. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. 2016;157:1328-40.
34. Upners EN, Raket LL, Petersen JH, et al. Timing of Puberty, Pubertal Growth, and Adult Height in Short Children. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):2286-2295.
35. Van Heerwaarde AA, Klomberg RCW, Van Ravenswaaij-Arts CMA, et al. Approach to the Patient Approach to Diagnosing a Pediatric Patient With Severe Insulin Resistance in Low- or Middle- income Countries. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(12):3621-33.
36. Xi B, Zong X, Kelishadi R, et al. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Apr 1;105(4):e1569-e1583.

Alimentación en el niño y adolescente que vive con diabetes *mellitus*

María Elena Hernández Méndez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir la alimentación del niño con diabetes, que, en general, debe ser igual a la del niño sano en cuanto al aporte kilocalórico.
- Reconocer la distribución óptima de macronutrientes y fibra en el plan de alimentación del niño que vive con diabetes *mellitus* (DM).
- Realizar una introducción básica a la cuenta de carbohidratos (CCH).

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica resultante de la deficiencia absoluta de insulina, por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, por lo que su tratamiento requiere de la aplicación de insulina para evitar una hiperglucemia crónica, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares. Un objetivo adicional en la población pediátrica (PP) que vive con DM1 es lograr un crecimiento y desarrollo similar al observado en individuos sanos. En un estudio realizado en México por Zurita, et al. se identificó una alteración en el crecimiento en ~50% de los pacientes pediátricos con DM1 durante su seguimiento y se encontró que la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) en el primer año posterior al diagnóstico parecía relacionarse con la alteración en el crecimiento, de forma independiente del sexo, la edad al diagnóstico, el estadio de Tanner, el tiempo de evolución, el estado nutricional y la presencia de otra enfermedad crónica, de ahí que la meta esta población incluya un tratamiento integral[1].

Los componentes básicos del tratamiento de la DM1 en la PP están constituidos por:

- Aplicación de insulina basal humana neutra protamina de hagedorn (NPH) o análogos de la insulina de acción prolongada (glargina, detemir o degludec), junto con análogos de la insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina, etc.), mediante inyecciones diarias aplicadas con diferentes dispositivos o microinfusión continua con microinfusoras portátiles también bajo un esquema basal-bolo[2].

- Monitoreo domiciliario de la glucemia continuo o intermitente.
- Ejercicio.
- Terapia nutricional, cuya prescripción debe ser individualizada y similar a la de una persona sana en cuanto a los requerimientos calóricos y nutricionales en función de la edad del paciente, el programa de ejercicio, el sexo y el desarrollo puberal (estado fisiológico durante el cual ocurre el dimorfismo sexual); se plantea una diferencia en el aporte calórico entre mujer y hombre con el objetivo de alcanzar una talla de adulto normal o dentro de la esperada para la talla blanco familiar. También es importante señalar que el plan de alimentación en la PP requiere ajustes al menos anuales, con base en el monitoreo de la curva de crecimiento (peso y talla) del paciente y el control glucémico; las modificaciones basadas en los cambios en el estilo de vida que pueden tener el individuo y su familia, así como la adaptación tanto a los cambios psicosociales y necesidades cognitivas de las diferentes edades pediátricas son parte de la justificación para la elaboración de un plan de alimentación individualizado y dinámico, sin olvidar que éste también se debe adaptar a las preferencias individuales, tradiciones culturales, étnicas y familiares[3].

METAS DE LA TERAPIA MÉDICA NUTRICIONAL

La Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD) recomiendan las siguientes metas en cuanto al plan nutricional:

- Mantener la concentración de glucosa en la sangre lo más cercana posible a lo normal, mediante el balance entre consumo de alimentos (carbohidratos [CH]), insulina y ejercicio.
- Lograr concentraciones óptimas en el perfil de lípidos séricos para reducir el riesgo cardiovascular.
- Proveer las calorías apropiadas para un crecimiento y desarrollo normal.
- Prevenir o retardar las complicaciones agudas y crónicas.
- Mejorar la calidad de vida aplicando insulina en función de la CCH a la hora de ingerir alimentos y contribuyendo a mantener un peso saludable.
- Para los niños con un esquema fijo de insulina, es esencial la regularidad en los horarios de alimentos y la composición de las comidas y colaciones para minimizar las fluctuaciones de la glucosa en la sangre en el periodo posprandial y reducir el coeficiente de variación glucémica.

En resumen, el plan de alimentación debe promover una conducta alimentaria apropiada, balanceada, en conjunto con una actividad física regular destinada a mantener y preservar la calidad de vida del paciente pediátrico que vive con diabetes[4].

REGLAS GENERALES DE LA ALIMENTACIÓN

La alimentación debe cumplir las siguientes reglas básicas de alimentación aplicadas al niño o adolescente con el objetivo de mantener un equilibrio y calidad de vida en la PP que vive con diabetes[5:]

- Completa: contener todos los nutrientes tanto macro (proteínas, CH y grasas) como micro (vitaminas y minerales) y elementos trazas (hierro, selenio, zinc, etc.) que se requieren para mantener un crecimiento y desarrollo normales; por esta razón se recomienda combinar los diferentes grupos de alimentos.
- Variada: se aconseja intercambiar los alimentos del mismo grupo; por ejemplo, en el grupo de la fruta, el niño puede cambiar en el desayuno guayaba por papaya, en la comida manzana por lima, en la cena melón por pera, para que el organismo reciba los nutrientes de diferentes alimentos y que la alimentación sea variada en sabor y color.
- Suficiente: debe proporcionar las kilocalorías suficientes para cubrir las necesidades calóricas de cada niño, en función de su edad, género y actividad física.
- Equilibrada: debe contener el porcentaje recomendado de proteínas (15-20%), CH (50%) y lípidos (20-30%), el cual se puede modificar en función de las comorbilidades identificadas en el sujeto afectado (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia secundarias, nefropatía diabética, etc.).
- Adecuada: debe adaptarse a las características de la persona como su edad y desarrollo psicomotor, entre otras; por ejemplo, papillas o picados finos para lactantes y preescolares.
- Inocua: no debe implicar riesgos para la salud, es decir, no debe causar daño.

El plan de alimentación debe ser individualizado e incluir el monitoreo de los CH a través de la cuenta de los mismos para determinar la dosis de insulina preprandial a aplicar, así como un ajuste anual basado en el peso y los factores de riesgo del paciente[6].

PLAN DE ALIMENTACIÓN MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES

Macronutrientes

La distribución óptima de los macronutrientes dentro del plan de alimentación de niños y adolescentes varía en función del individuo, aunque se sugiere que el 45-50% del aporte calórico total sea de CH, < 35% de grasas (saturadas < 10%) y 15-20% de proteínas[7].

Hidratos de carbono

Los CH son macronutrientes que se pueden dividir por su estructura química en complejos y simples. El metabolismo de 1 g de CH proporciona 4 calorías, una fuente de energía inmediata, en particular en el caso de los CH simples. Representan la principal fuente de energía para todas las células del organismo y en especial para las neuronas. Después de la ingesta de alimentos los CH se consideran el principal determinante de la concentración de glucosa sanguínea. Los CH complejos tienen un proceso de digestión lento, por lo que

su impacto en la glucosa sérica se observa 1-2 h después de su ingesta (alimentos contenidos en el grupo de cereales, tubérculos y leguminosas), a diferencia de los CH simples, los cuales se absorben rápido, pueden elevar la glucosa después de 10-15 min (alimentos del grupo de la fruta) y son los ideales para tratar la hipoglucemia[8]. Se recomienda la inyección de análogos de insulina de acción rápida antes de la ingesta de alimentos (15-20 min) con el objetivo de evitar la hiperglucemia posprandial derivada de la ingesta de CH, pero no sólo depende de la cantidad, sino también de la calidad, ya que ambas características podrían elevar la glucosa sérica posprandial e incrementar la HbA1c, aunque hay controversia, pues la ingesta de proteínas y grasas puede retrasar la absorción de los CH y reducir su impacto sobre la glucosa sérica[9].

Proteínas

Son macronutrientes formados por aminoácidos que pueden ser esenciales y no esenciales; entre las funciones atribuidas a las proteínas se encuentran funciones de tipo estructural, hormonal, inmunológica y energética, entre otras. Las proteínas proporcionan 4 kcal por gramo. Por su origen se clasifican en proteínas de origen animal (carnes rojas y blancas, leche huevo), consideradas como de mayor valor biológico para la PP, la cual presenta un crecimiento lineal y un desarrollo dinámico, y proteínas de origen vegetal (cereales, leguminosas, legumbres), que tienen un valor biológico bajo, pero al combinarse pueden adquirir un valor biológico alto. El impacto sobre la glucosa sérica de estos macronutrientes en relación con la necesidad de aplicación de insulina rápida extra no se encuentra consensuado, pues la combinación de un alto porcentaje de proteínas y grasas puede retrasar la absorción intestinal de glucosa y condicionar una hiperglucemia hasta 8.5 h después de su ingesta[10].

Grasas

Las grasas o lípidos son sustancias insolubles en agua. Entre sus funciones destacan las siguientes: fuente de energía y principal depósito de la misma (triglicéridos), el colesterol es la base para la síntesis de las hormonas esteroideas (cortisol, aldosterona, estrógenos, testosterona, etc.) y forman parte de las membranas celulares en forma de fosfolípidos. Las grasas o lípidos aportan 9 kcal por gramo; se recomienda que el aporte sea del 30-35% del total de calorías al día, de las cuales menos del 10% deben ser saturadas, el 10% poliinsaturadas y el 10% monoinsaturadas[11].

Los lípidos, en función de su estructura química, se clasifican en:

- Saturados: en general, a temperatura ambiente son sólidos; se encuentran en la grasa de origen animal, aceite de coco, palma y margarinas vegetales hidrogenadas; su ingesta favorece el incremento del colesterol.
- Monoinsaturados: se obtienen de la ingesta de grasa de origen vegetal, como aceites de canola y oliva, semillas (cacahuates, almendras, avellanas), aguacate y aceitunas.

- Poliinsaturados: provienen de alimentos de origen vegetal o animal como aceites de soja, girasol, pepita de uva, onagra y borraja y pescados azules (salmón, trucha, atún, carpa, robalo, sierra, etc.).
- Ácidos grasos omega-3, que se encuentran en los pescados azules y en el ácido α-linoleico, eicosanoides y ácido docosahexaenoico, y ácidos grasos omega-6, que se encuentran en aceites vegetales (ácido linoleico, γ-linoleico, eicosanoides).

Micronutrientes

Estos componentes de la alimentación participan en diversos procesos bioquímicos, metabólicos e inmunológicos durante las diversas etapas de la vida, como cofactores; la ingesta recomendada varía de acuerdo a la edad y el sexo. Entre los micronutrientes se encuentran:

- Vitaminas: se clasifican por su solubilidad en liposolubles (A, D, E y K), que son solubles en grasa, se absorben a nivel del intestino y se encuentran en general en alimentos de origen animal, e hidrosolubles (B y C), que no se acumulan en el cuerpo y se eliminan por la orina.
- Minerales: son elementos químicos (potasio, sodio, calcio, fosforo, yodo, zinc, magnesio, zinc y selenio, entre otros) con diversas funciones en el organismo, como mantener el equilibrio hidroelectrolítico ($Na+$ y K^+) y la contractilidad de músculo liso, estriado y cardíaco (calcio) o formar parte de hormonas como las tiroideas (yodo), entre otras[12]. En cuanto a la ingesta de fibra recomendada, en menores de un año no está determinada, pero en los niños de un año o más se recomiendan 14 g por cada 1,000 kcal; una fórmula alternativa en niños mayores de dos años se calcula como sigue: edad + 5 = cantidad de fibra por día[7].

El plan de alimentación de acuerdo a múltiples recomendaciones debe ser diseñado por personal de nutrición con formación aplicada a la PP y en DM, que haya adquirido habilidades, herramientas y métodos para el diseño del plan de alimentación, utilizando el sistema mexicano de alimentos equivalentes (SMAE), la CCH, la lectura de etiquetas, las tablas de índice glucémico (IG) y carga glucémica, y el uso de edulcorantes no calóricos, que se deben aplicar en el diseño de un plan de alimentación personalizado en función de una valoración integral de la persona afectada por esta enfermedad.

SISTEMA MEXICANO DE ALIMENTOS EQUIVALENTES

El SME es una herramienta útil para el profesional de la salud, ya que le ayuda a calcular, diseñar un plan de alimentación personalizado y educar al paciente que vive con DM y a su familia. Conocer el SMAE puede contribuir al control glucémico del paciente y al mismo tiempo permite seleccionar alimentos apetitosos y saludables, y elaborar menús variados, equilibrados, a través del intercambio de alimentos del mismo grupo. El SMAE también permite que el paciente realice una estrategia conocida como CCH, la cual le permite

Tabla 1. Grupos del SMAE

Grupo	Subgrupo	Energía (kcal)	Proteína (g)	Lípidos (g)	CH (g)
Verduras		25	2	0	4
Frutas		60	0	0	15
Cereales y tubérculos	– Sin grasa	70	2	0	15
	– Con grasa	115	2	5	15
Leguminosas		120	8	1	20
Alimentos de origen animal	– Muy bajo aporte de grasa	40	7	1	0
	– Bajo aporte de grasa	55	7	3	0
	– Moderado aporte de grasa	75	7	5	0
	– Alto aporte de grasa	100	7	8	0
Leche	– Descremada	95	9	2	12
	– Semidescremada	110	9	4	12
	– Entera	150	9	8	12
	– Con azúcar	200	8	5	30
Aceites y grasas	– Sin proteína	45	0	5	0
	– Con proteína	70	3	5	3
Azúcares	– Sin grasa	40	0	0	10
	– Con grasa	85	0	5	10
Alimentos libres en energía		0	0	0	0

CH: carbohidratos. *Adaptado de Pérez Lizaur, et al.*[13].

calcular la dosis de insulina rápida como lispro con base en la ingesta de CH (este tópico se tratará más adelante).

El SMAE se basa en el concepto de alimento equivalente, definido como aquella ración estandarizada de alimento cuyo aporte nutrimental es similar a otra porción de otro alimento del mismo grupo, con base en el análisis químico de sus macronutrientes y micronutrientes, tanto en calidad y cantidad, lo que permite que puedan ser intercambiables entre sí, ya que tienen un impacto similar en la glucosa sérica después de su ingesta. El tamaño de las raciones de cada alimento está estandarizado con peso y medida casera. En la tabla 1 se muestran los diferentes grupos de alimentos, el promedio de aporte nutrimental, en cuanto a macronutrientes y contenido calórico de cada grupo. Puede observarse que el grupo de frutas y de cereales y tubérculos contienen 15 gramos de CH por porción, el primero de simples (útiles en caso de hipoglucemia)

Tabla 2. Grupo de verduras

Alimento	Ración (g)		Alimento	Ración (g)	
Acelgas cocidas	1/2 taza	98	Jitomate crudo	1/2 taza	120
Brócoli cocido	1/2 taza	92	Lechuga	3 tazas	135
Calabaza cruda	1 pieza	91	Pepino	1 taza	104
Cebolla blanca cruda	1/2 taza	58	Rábano	1 taza	104
Champiñón cocido	1/2 taza	70	Verdolagas	1 taza	115
Chayote cocido	1/2 taza	80	Zanahoria cruda	1/2 taza	55

Tabla 3. Grupo de frutas

Alimento	Ración (g)		Alimento	Ración (g)	
Cereza	20 piezas	96	Naranja	2 piezas	152
Chabacano	4 piezas	88	Papaya	1 taza	140
Chirimoya	1/3 pieza	75	Pera	1/2 pieza	81
Ciruela roja/amarilla	3 piezas	56	Piña	3/4 taza	124
Durazno amarillo	2 piezas	17	Plátano dominico	3 piezas	57

y el segundo de complejos CH reducen el riesgo de hipoglucemia en las siguientes 4 horas. En cuanto al grupo de la leche, que proporciona 12 g de CH, proteínas y grasas, su ingesta es básica para disminuir el riesgo de hipoglucemia por la madrugada. Así, la suma de todos estos grupos de alimentos contribuye de forma importante a la glucemia posprandial. Otros grupos de alimentos como los productos de origen animal y la grasa influyen menos en la glucemia 2 h después de la ingesta, pero pueden retrasar la absorción intestinal de los CH complejos y causar una hiperglucemia hasta 6 h después de la ingesta de alimentos.

En las tablas 2 a 9 se muestran algunos ejemplos de las raciones que corresponden a un equivalente de cada grupo de alimentos.

CONTEO DE CARBOHIDRATOS

La educación en diabetes debe incluir el conteo de carbohidratos (CCH), el cual contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente así como su integración en actividades familiares, sociales y deportivas. El CCH incluye el aprendizaje de dos conceptos básicos: el primero es el índice insulina: carbohidratos y el segundo la sensibilidad a la insulina los cuales exploraremos a continuación[14].

Tabla 4. Grupo de cereales, subgrupo sin grasa

Alimento	Ración (g)		Alimento	Ración (g)	
Arroz cocido	1/4 taza	47	Pambazo	1/2 pieza	25
Bolillo sin migajón	1/3 pieza	20	Pan integral	1 rebanada	25
Bollo para hamburguesa	1/3 pieza	25	Pan tostado	1 rebanada	15
Elote blanco cocido	1 1/2 pieza	82	Papa cocida	1/2 pieza	68
Espagueti cocido	1/3 taza	46	Pasta cocida	1/2 taza	60
Galleta de animalitos	6 piezas	15	Telera	1/3 pieza	23
Galleta María	5 piezas	19	Tortilla de maíz	1 pieza	30
Galleta salada	4 piezas	16	Medias noches	1/2 pieza	22

Tabla 5. Leguminosas

Alimento (cocido)	Ración (g)	
Alubia	1/2 taza	90
Alverjón	1/2 taza	98
Frijol cocido	1/2 taza	86
Garbanzo	1/2 taza	82
Haba seca	1/2 taza	85
Lenteja	1/2 taza	99

La CCH es una herramienta para la planeación de la alimentación que facilita el cálculo de unidades de insulina rápida a aplicar con base en la cantidad total de CH a ingerir. Existen varios métodos para realizar esta cuenta, con la cual se puede responder la siguiente pregunta que el paciente o un familiar plantean a todo médico: «¿Cuánta insulina aplico por lo que voy a comer?». Este cálculo de insulina se basa en el total de CH y su efecto en la glucosa sérica. Para realizar esta determinación primero se calcula el índice de insulina/CH con la siguiente fórmula, conocida como la regla de los 500: el 500 es una constante que se dividirá entre la dosis total de insulina que se aplica el paciente en 24 h. Por ejemplo, si un paciente se aplica 50 unidades al día, de la operación 500/50 = 10 se infiere que una unidad de insulina en este paciente metaboliza 10 g de CH. Para aplicar este método, el paciente y su familia primero deben aprender los gramos de CH que proporciona cada grupo de alimentos del SMAE, luego conocer cuántas raciones de cada grupo le corresponden en el desayuno, la comida y la cena, seleccionar el tipo de alimento y elaborar el menú y, con base en éste, calcular la dosis de insulina a aplicar. He aquí un ejemplo:

Tabla 6. Alimentos de origen animal

Con muy bajo aporte de grasa				
Alimento	**Ración (g)**		**Alimento**	**Ración (g)**
Atún en agua		33	Filete de robalo	40
Atún fresco	1/3 lata	30	Pata de res	55
Bistec de res		30	Pechuga de pollo	30
Clara de huevo		33	Pechuga de pavo	32
Clara de huevo en polvo	2 piezas	66	Pollo sin piel	30
Cuete de res		10	Queso *cotagge*	48
Filete de mojarra	2 piezas	40	Requesón	36

Tabla 7. Grupo de leche

Descremada			Semidescremada		
Alimento	**Ración**		**Alimento**	**Ración**	
Leche líquida	1 taza	240 ml	Leche evaporada	1/2 taza	120 ml
Leche en polvo	4 cucharadas	30 g	Yogur estilo griego	1/2 pieza	75 g
Leche evaporada	1/2 taza	120 ml	Deslactosada *light*	1 taza	240 ml
Leche *light*	1 taza	240 ml	Yogur *light*	3/4 taza	180 ml

En un paciente que decide comer	CH
1/2 taza de arroz	15 g
1 tortilla	15 g
60 g de carne (tampiqueña)	0 g
1 taza flanera de sandía	15 g
Total	45 g/10 = 4.5 unidades

Para la aplicación de este método es necesario considerar varios aspectos: el paciente debe tener un conocimiento previo sobre los grupos de alimentos, el concepto de ración y otros conocimientos como lectura de etiquetas, para calcular el total de los carbohidratos de alimentos empaquetados. La implementación de este método requiere de madurez psicológica para evitar el abuso de alimentos y con ello la obesidad, así como habilidad para las matemáticas, disposición y recurso económico para monitorear su glucosa antes y después de los alimentos y conocer sus objetivos glucémicos establecidos de forma conjunta con su médico.

La CCH ofrece las siguientes ventajas: mayor flexibilidad y libertad en la elección de alimentos y poder ajustar la dosis de insulina rápida en relación con la ingesta total de CH.

Tabla 8. Grupo de grasas

Sin proteína			Con proteína		
Alimento	**Ración (g)**		**Alimento**	**Ración (g)**	
Aceite vegetal	1 cucharada	5 ml	Ajonjolí tostado	5 cucharaditas	13
Aceituna verde sin hueso	8 piezas	24	Almendra	10 piezas	12
Aderezo cremoso	1/2 cucharada	8	Cacahuate	14 piezas	12
Aguacate	1/3 pieza	31	Chilorio		30
Coco fresco		12	Chistorra		15
Crema	1 cucharada	15	Chorizo		15
Guacamole	2 cucharadas	28	Nuez	3 piezas	9
Manteca vegetal	1 cucharada	4	Nuez de la India	8 piezas	13
Mantequilla	1 1/2 cucharadita	6	Pepita pelada	1 1/2 cucharada	15
Margarina	1 cucharadita	4	Piñón	1 cucharada	10
Mayonesa	1 cucharada	5	Pistache	18 piezas	13
Queso Philadelphia	1 cucharada	13	Semilla de girasol	4 cucharadaditas	12

Tabla 9. Grupo alimentos libres de energía

Agua mineral	Gelatina sin azúcar
Ajo	Grenetina natural
Café	Hierbas de olor
Canela	Limón
Cilantro	Manzanilla, menta
Chile	Mostaza 1 cucharadita
Epazote	Orégano
Jamaica	Polvo para hornear
Vinagre	Salsa de soya

Para mayor información, se puede consultar el SMAE[13].

Este método considera que con un balance adecuado entre CH e insulina rápida es más probable que el nivel de glucosa sérica se mantenga dentro de los niveles óptimos, bajo la premisa de que el 90% de los CH que se ingieren en los alimentos se metabolizan en glucosa en un promedio de 1-3 h después

de su ingesta; sin embargo, cuando la ingesta supera los 75 g de CH, es muy probable que se identifique hiperglucemia posprandial. Este método ha demostrado mejorar el control glucémico evaluado por la reducción en la HbA1c[15].

Otro método para realizar la CCH requiere de la utilización de los listados del SMAE donde se especifica la cantidad de hidratos por ración y adicionalmente realizar la lectura de las etiquetas de los alimentos, en las cuales el productor especifica la cantidad de CH por ración o porción, además de contabilizar dentro de la CCH la ingesta de proteínas en la dieta, ya que un 60% se transforma en este macronutriente[16]. Estos métodos requieren más tiempo y esfuerzo para el paciente, su familia y el personal de salud que le atiende, pero es más preciso y el más recomendado por los organismos internacionales[17].

En el método más avanzado de CCH, además de realizar esta cuenta, se considera la sensibilidad a la insulina para aplicar insulina adicional si el paciente en el preprandial se encuentra fuera de los objetivos glucémicos establecidos por él y por el médico. En este método, además de calcular el índice de insulina/CH, se debe calcular el índice de sensibilidad a la insulina mediante la siguiente fórmula: 1,800 entre la dosis total de insulina utilizada en 24 h. Así, en un paciente que utiliza 50 unidades totales de insulina (sumadas tanto la insulina basal como la insulina lispro aplicada en los alimentos), la operación 1,800/50 = 36 indica una unidad de insulina le baja 36 mg/dl. Para responder a la pregunta «¿Cuánta insulina me debo aplicar, si mi glucosa está fuera de objetivo?», recordando que el objetivo de glucosa preprandial es de 100 mg/dl, si antes de la comida tiene 160 mg/dl, se debe aplicar 1.6 unidades de lispro para corregir la glucosa alta y además la insulina calculada para los CH que va a ingerir, redondeando a 1.5 UI para poder medir adecuadamente en la jeringa[18].

ÍNDICE GLUCÉMICO Y CARGA GLUCÉMICA

En términos generales, el IG se refiere a la velocidad con la cual incrementa la glucosa después de la ingesta de una porción de alimento. De este IG se han derivado recomendaciones como seleccionar aquellos alimentos que contengan un menor IG con el objetivo de minimizar el impacto de la ingesta de alimentos sobre la glucosa venosa posprandial, aunque no hay estudios que demuestren que esta estrategia sea efectiva para mejorar la HbA1c de forma independiente. Sin embargo, una alta carga glucémica combinada con alimentos con alto IG se puede asociar a hiperglucemia posprandial[4].

LECTURA DE ETIQUETAS

La educación en diabetes implica también el aprendizaje de la lectura de etiquetas, una herramienta que ayuda a comprender e interpretar el contenido nutricional de un alimento empaquetado, tanto por porción como por contenido total del alimento empaquetado. Esta información permite al familiar y al paciente seleccionar un alimento o una bebida saludables entre los diversos productos industrializados. Los datos que se deben recabar son: tamaño de la

porción y número de porciones por paquete o envase; calorías por porción; nutrientes por porción, que pueden incluir grasas trans, grasas saturadas, colesterol, sodio, proteínas y CH disponibles y azúcares añadidos; otra información adicional proporcionada por el fabricante puede ser el contenido de vitamina D, calcio, hierro y potasio. Por último, un aspecto importante es el porcentaje de valor diario; esta guía ayuda a determinar si un nutriente es bajo o alto en un alimento con relación a un plan de alimentación que, en general, es de 2,000 kcal. Es importante mencionar que la mayoría de la PP tiene un plan de alimentación menor a 2,000 kcal, por lo que debe adecuarse al plan de cada paciente[19].

EDULCORANTES NO CALÓRICOS

Los edulcorantes no calóricos más utilizados en México son: acesulfamo-K, que no proporciona calorías y, al igual que el aspartamo, tiene ~200 veces más dulzor que la sacarosa (azúcar de mesa), pero tiene 4 cal por gramo; los glucósidos de esteviol y sacarina, con un dulzor de 20-400 y 200-700, respectivamente, en comparación con la sacarosa; y, finalmente, la sucralosa, cuyo dulzor es ~600 veces y no proporciona calorías[20]. El consumo de estos edulcorantes no afecta a la glucosa sérica, pero no se recomienda su uso en niños menores de 10 años. En cuanto a la ingesta de refresco de soda dietético, se recomienda un máximo de 150 ml en niños de 4-7 años, 300 ml en niños de 7-12 años y un máximo de 450 ml en adolescentes de 13-18 años[21]. Las recomendaciones pueden varían en los diferentes países: en México se recomienda una ingesta de 0-15 mg/kg/día de sucralosa, de 15 mg/kg/día de acesulfamo-K, de 0.40 mg/kg/día de aspartamo y de 0-4 mg/kg/día de glicósidos de esteviol[22].

BIBLIOGRAFÍA

1. Zurita Cruz J, Dosta Martínez G, Villasis Keever M, et al. Pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: crecimiento y factores asociados con su alteración. Bol Med Infant Mex. 2016;73:174-80.
2. Danne T, Phullip M, Buckingham B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):115-35.
3. International Diabetes Federation, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. Nutritional Management. 2011;(131):66-9.
4. Smart C, Aslander-van V, Waldron S. Nutritional management in children and adolescent with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10(12):100-17.
5. Wherrett DK, Ho J, Hout C, et al. Type 1 Diabetes in children and adolescents. Can J Diabetes. 2018;42:S234-46.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Children and Adolescents: Standards of care in diabetes–2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S230-53.
7. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):136-54
8. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, et al. National evidence –based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. Australian Diabetes Society. 2011.
9. Sievenpiper JL, Vuksan V. Glycemic index in the treatment of diabetes: the debate continues. J Am Colege Nutrition. 2004;23:1-4.
10. Furthner D, Lukas A, Schneider AM, et al. The role of protein and fat intake on insulin therapy in glycaemic conrol of paediatric type 1 diabetes: a systemic review and research gaps. Nutrients. 2021;13:3558.
11. Cadario F. Vitamina D and o -3 polyunsaturated fatty acids toward a personalized nutrition of youth diabetes: a narrative lectura. Nutrients. 2022;14:4887.

12. Wijaya CH, Wijaya W, Mehta BM. General properties of minor food components. Handbook of Food Chemistry. Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 56-73.
13. Pérez Lizaur AB, Palacios González B, Castro Becerra AL, et al. SMAE: sistema mexicano de alimentos equivalentes. 4.ª ed. México, Impresos Trece; 2014.
14. Phelan H, Lnage K, Cengiz W, et al. ISPAD Clinical Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):75-83.
15. Göksen D, Altinok YA, Özen S, et al. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. J CLin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(2):74-8.
16. Previato HD. Carbohydrate counting in diabetes. Nutr Food Technol. 2016;2(2).
17. Hernandez P, Contreras F, Velasco M. Nutritional diabetes education: more than just nutrients. Curr Res Diabetes Obes J. 2017;4(2).
18. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate counting in children and adolescents with type 1 diabetes. Nutrients. 2018;10:109.
19. Johson K, Burney J. The Nutrition facts label: your guide to understanding the nutrient content of your food. Real Life Soluctions. Tennessee: UTIA.
20. Laviada-Molina H, Almeda-Váldez P, Arellano-Montaño S, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2017;4:24-41.
21. Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, et al. Dietary inteake of non –nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. Food Addit Contam. 2016;33(1):19-26.
22. Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés-Cobián R, et al. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica. Rev Mex Pediatr. 2017;84(1):S3-23.

Ejercicio y diabetes *mellitus*

Hebert Huerta Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Sustentar desde el punto de vista científico a través de qué mecanismos el ejercicio promueve el control glucémico y metabólico.
- Describir en general los tipos de ejercicio y sus beneficios.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad cuyo control glucémico y metabólico es difícil de llevar, pues presenta una alta variabilidad glucémica en relación con el tratamiento con insulinas humanas o análogos de la insulina en esquema basal-bolo y efectos de la alimentación y actividad física en la glucosa venosa central. En este último punto, el ejercicio físico regular es importante para mejorar el control glucémico del paciente pediátrico que vive con DM1, aun con el incremento en el riesgo de hipoglucemia tanto al inicio del ejercicio como durante su práctica y hasta 12 h después[1].

En este capítulo se abordan aspectos relacionados con los beneficios y riesgos de la realización regular de ejercicio en niñas, niños y adolescentes que viven con DM1 incluyendo los objetivos glucémicos para realizar un ejercicio seguro y efectivo, así como las recomendaciones en cuanto a los ajustes nutricionales y en la dosis de insulina, todo ello para reducir el riesgo de excursiones en la glucosa relacionadas con el mismo.

El ejercicio puede ayudar a los pacientes a lograr varios objetivos: mejorar el perfil de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría y reducir la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) en aproximadamente un 0.3% en la población pediátrica[2]. La composición corporal, la condición cardiorrespiratoria, la función endotelial y el perfil de lípidos mejoran con la actividad física en niños y jóvenes con DM1, y se trata de mejoras cardiometabólicas importantes dado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en jóvenes con DM1[3,4]. En la década de 1950, Dr. Joslin propuso que el ejercicio, después de la insulina y el plan de alimentación, es el tercer componente esencial para alcanzar el control glucémico en la población que vive con DM1. Desde entonces numerosos estudios han aportado evidencia del efecto beneficio del ejercicio en el control glucémico. En un estudio realizado por Yardley, et al. en adultos con DM1 se demostró que el ejercicio regular al menos dos veces por semana durante ocho semanas se asociaba con una

reducción absoluta en el nivel de HbA1c[5]. En una cohorte transversal se encontró una asociación entre la actividad física regular y un nivel de HbA1c más bajo, sin un incremento en el riesgo de hipoglucemia severa. Por otro lado, en un metaanálisis reciente se ha mostrado que una intervención de actividad física en jóvenes reduce la HbA1c un 0.85%[6]; sin embargo, cuando en los estudios se incluyen adultos jóvenes, el efecto total sobre la HbA1c es del –0.52%[2].

En la actualidad se recomienda que la población pediátrica de entre 6 y 18 años realice 60 min o más de actividad física diaria[7], la cual debe incluir ejercicio aeróbico (1 h) hasta alcanzar una intensidad moderada o vigorosa y actividades de fortalecimiento muscular y óseo al menos tres veces por semana.

La recomendación de actividad física para niños y adolescentes que viven con DM1 es similar a la de la población general, aunque con objetivos adicionales (reducción o control del peso y sensación de bienestar), como mejorar el control glucémico y disminuir el riesgo cardiovascular, pues algunos estudios han demostrado que el ejercicio tiene un efecto benéfico sobre varios marcadores de salud vascular, incluidas la función endotelial y la reactividad microvascular de la piel[8]. La realización de esta actividad requiere educación en diabetes y una capacitación adecuada dirigida tanto al paciente como al cuidador informal primario (CIP). La práctica regular y programada de ejercicio por parte de las niñas, niños y adolescentes con DM1 se debe consensuar con el paciente y el CIP para evitar hipoglucemia severa durante o después del ejercicio, más aún si este es intenso como ocurre en competencias deportivas. También se debe aconsejar evitar realizar ejercicio si el paciente presenta una glucemia igual o mayor a 250 mg/dl acompañada de cetonemia o cetonuria, pues realizarlo puede incrementar la hiperglucemia.

La educación en diabetes debe ser individualizada, contemplar el ejercicio, los ajustes en el tratamiento con insulina (reducción de la dosis), en el plan de alimentación y en el automonitoreo. Otros beneficios del ejercicio fueron evaluados en un estudio realizado por Nadeau, et al., que identificó que en los adolescentes con DM1 que tienen resistencia a la insulina a la par con sus homólogos que viven con obesidad sin diabetes los marcadores de riesgo cardiovascular mejoran con el ejercicio y que éste se correlaciona con la sensibilidad a la insulina[9].

Por otro lado, los adultos jóvenes que viven con DM1 pueden tener alterada la ultraestructura muscular y presentar disfunción mitocondrial, las cuales afectan a la capacidad de resistencia y al trabajo muscular o la generación de fuerza contráctil[10]. Sin embargo, estos jóvenes pueden realizar actividad física y alcanzar diferentes objetivos competitivos, como se ha visto con numerosos individuos que viven con DM1 y participan en torneos deportivos. No obstante, es importante señalar que los jóvenes con DM1 tienen mayor riesgo de presentar alteraciones en las respuestas metabólicas inflamatorias y oxidativas si tienen sobrepeso u obesidad[11].

FISIOLOGÍA DEL EJERCICIO

La prescripción de ejercicio en personas que viven con DM1 requiere que el personal de salud conozca la respuesta fisiológica «normal» que el cuerpo humano realiza durante el ejercicio aeróbico de intensidad moderada en el individuo que no vive con DM1. Durante el ejercicio el páncreas reduce la secreción de insulina y si la intensidad y la duración se extienden, el organismo de forma simultánea a una menor liberación de insulina aumenta la secreción de hormonas contrarreguladoras (adrenalina y hormona del crecimiento, entre otras) para aumentar la producción hepática de glucosa y reducir el riesgo de hipoglucemia en relación con un mayor consumo de glucosa por parte del músculo esquelético durante el ejercicio. Como resultado de esta regulación autonómica y endocrina, los niveles de glucosa en la sangre se mantienen estables en las personas que no viven con DM1 cuando realizan cualquier tipo de deporte tanto de forma *amateur* como profesional. Por otro lado, el ejercicio aumenta la captación de glucosa de forma no dependiente de la insulina, ya que en el músculo promueve la translocación de las proteínas transportadoras de glucosa de tipo 4 (GLUT4) a la superficie celular, lo que incrementa la captación de glucosa durante el ejercicio incluso cuando los niveles de insulina son bajos, ya que, como se ha explicado, este fenómeno biológico no depende de la insulina. Las GLUT4 permanecen en la membrana del miocito aun después del ejercicio, durante la fase de recuperación, por mecanismos aún no dilucidados, tal vez en vías de recuperar los niveles de glucógeno muscular[12]. Estos ajustes biológicos en la secreción tanto de insulina como de hormonas contrarreguladoras no ocurren en la población pediátrica con DM1 cuando realiza ejercicio, ya que en la mayoría de los casos estos pacientes se inyectaron una insulina humana o análogo de la insulina de larga acción (glargina, detemir, degludec, entre otras), por lo que debe considerarse el riesgo de hipoglucemia en estos individuos y es necesaria la determinación de la glucosa capilar o intersticial antes de realizar ejercicio. De hecho, algunos de estos pacientes requieren un descenso de la insulina basal, si la actividad física se ha programado con anticipación (ideal), o bien valorar la ingesta de una colación a media noche si los niveles glucémicos se encuentran por debajo de 100 mg/dl; en estos casos es necesario que el médico, la educadora en diabetes y la nutrióloga en conjunto con el CIP o el paciente, si tiene la capacidad, edad y conocimiento necesarios, tomen decisiones con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemias tardías asociadas con el ejercicio, las cuales se pueden presentar hasta 12-16 h después, dependiendo de la intensidad o duración mayor a lo habitual. En la figura 1 se pueden observar las diferencias en los procesos biológicos en la persona que vive con DM1 que condicionan hipoglucemia o hiperglucemia.

Como se puede observar en la figura 1, en un niño sin DM1 durante el ejercicio aeróbico la concentración de insulina baja y la de hormonas contrarreguladoras aumenta, para mantener un flujo continuo de glucosa al músculo y aumentar la producción hepática de la misma, eventos biológicos que mantienen la euglucemia, mientras que en un niño con DM1 la presencia de una

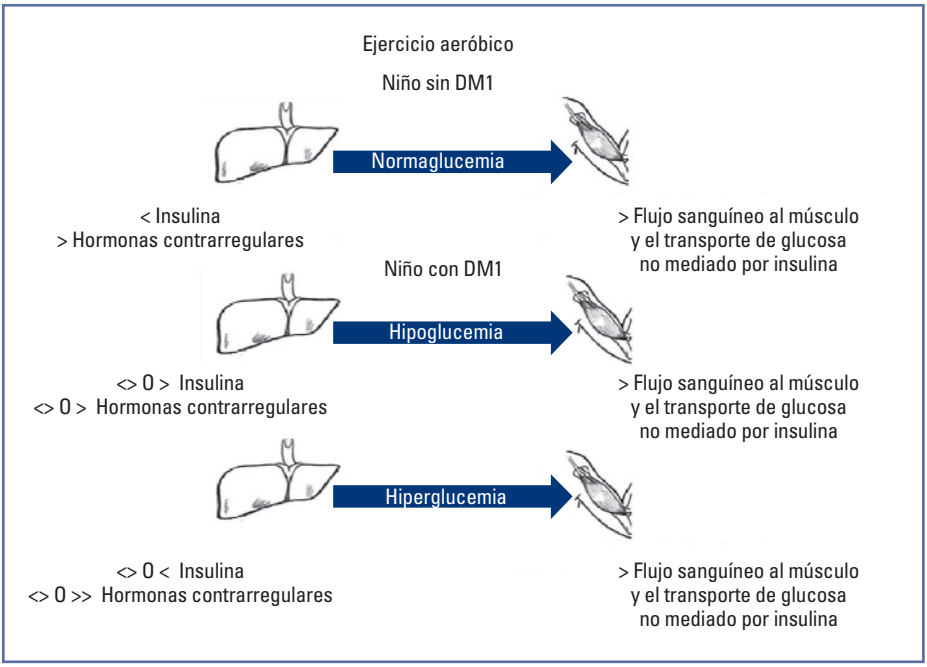


Figura 1. Diferencias en el impacto del ejercicio en un niño sano comparado con un niño o niña que vive con DM1 en relación con la concentración de insulina previa a la actividad física. DM1: diabetes *mellitus* tipo 1;

concentración normal o alta de insulina, la cual no se reduce (aplicación de dosis habitual de insulina basal), condiciona la supresión de la producción hepática de glucosa y un mayor riesgo de hipoglucemia y, como caso contrario, en presencia de una concentración baja de insulina el incremento de las hormonas contrarreguladoras condiciona la hiperglucemia después del ejercicio.

Respuesta glucémica en la diabetes *mellitus* tipo 1

En el individuo que vive con DM1 el páncreas no regula los niveles de insulina en respuesta al ejercicio y los eventos biológicos que se observan en el ejercicio intenso, como el incremento en la secreción de catecolaminas y otras hormonas contrarreguladoras (por ejemplo, hormona del crecimiento y cortisol), pueden condicionar una hiperglucemia en presencia de hipoinsulinemia en estas personas, aunado a que hay una mayor concentración de lactato circulante, un aumento en la producción hepática de glucosa y una disminución de la captación de glucosa por parte del músculo esquelético por la hipoinsulinemia[13], por lo que el paciente o el CIP deben realizar el monitoreo de la glucosa capilar o intersticial antes de realizar ejercicio y si ésta se encuentra ≥ 250 mg/dl y hay cetonas en la sangre o la orina, no se recomienda que el paciente realice ejercicio. La conducta sería que el paciente o el CIP apliquen insulina ultrarrápida, pues en esta circunstancia de hipoinsulinemia el ejercicio podría elevar más la glucemia, ya que, como se ha mencionado anteriormente,

a diferencia de lo que ocurre en una persona sana en la cual el incremento transitorio de los niveles de glucosa incrementa la secreción de insulina para normalizar la glucemia[14], en la población pediátrica con DM1 este mecanismo no ocurre, y puede incrementarse el riesgo de cetoacidosis.

En caso de hipoglucemia ≤ 70 mg/dl antes de realizar actividad física, primero se debe recomendar corregir la hipoglucemia consumiendo una colación que incluya carbohidratos simples y complejos, así como proteínas; esperar 15 min y, de acuerdo a la determinación la glucemia, si es normal, la mayoría de los pacientes podrán realizar ejercicio sin problema alguno.

Respuesta cardiometabólica al ejercicio en la diabetes *mellitus* tipo 1

Los jóvenes con DM1, en general, tienen una capacidad aeróbica disminuida medida por el volumen de oxígeno máximo (VO_2) en comparación con los sujetos de control no diabéticos[15]. En un estudio realizado por Adolfsson, et al. se evaluaron el VO_2 máx. y las respuestas endocrinas a diferentes intensidades de ejercicio (bicicleta ergométrica) en 12 adolescentes con DM1 con control adecuado (6 niños y 6 niñas) y se compararon con 12 controles emparejados por edad, sexo y nivel de actividad física; no se encontraron diferencias significativas, con excepción de niveles más altos de la hormona del crecimiento en niños con este tipo de diabetes[16]. Por otro lado, Cuenca-García, et al. compararon 60 niños y adolescentes con DM1 de entre 8 y 16 años de edad con 37 hermanos sanos que utilizaron como controles y tampoco encontraron diferencias en el estado físico, aunque demostraron que la actividad física moderada o vigorosa se asoció con una mejoría en el control metabólico y encontraron que un tercio de la variación en la HbA1c se pudo atribuir al ejercicio[17]. En otro estudio realizado en triatletas con DM1, aquéllos con HbA1c casi normal tuvieron un rendimiento equivalente al de los controles no diabéticos[18], mientras que la capacidad aeróbica fue más baja y la tasa de fatiga más alta en el grupo de DM1 cuando el control glucémico era inadecuado. De manera similar, los niños con DM1 parecen tener una mejoría en la capacidad aeróbica y la resistencia si se logra el control glucémico adecuado, es decir, una HbA1c < 53 mmol/mmol (< 7.0%), e incluso con una hiperglucemia leve al realizar ejercicio con un rendimiento adecuado[19].

Efectos inmediatos del ejercicio en la glucosa venosa central (agudos)

La evidencia sugiere que la hiperglucemia aguda puede no ser perjudicial de forma aguda para el rendimiento durante el ejercicio. Esta observación se encontró en un estudio realizado en varones adultos con DM1 al realizar ejercicio (ciclismo) en el cual el rendimiento no difirió entre aquéllos con glucosa normal y aquéllos con hiperglucemia moderada (12 mmol/l, 220 mg/dl)[20]. Sin embargo, la hiperglucemia sostenida (días, semanas) puede impactar en varios

procesos metabólicos y circulatorios que afectan a la capacidad de trabajo muscular que se manifiesta por una pérdida de masa magra, deshidratación, deterioro de la bioenergética mitocondrial y alteraciones en la microcirculación[21]. Sin embargo, en niños y adolescentes que realizan actividad física regular durante periodos prolongados de hiperglucemia se puede observar una influencia negativa del ejercicio en el logro de los objetivos generales bajo la condición de hiperglucemia.

En cuanto a la hipoglucemia, ésta compromete el rendimiento del ejercicio y la función cognitiva en jóvenes con DM1, ya que aumenta el riesgo de presentar crisis convulsivas durante el ejercicio o inmediatamente después[22]. Por lo tanto, una concentración de glucosa casi normal (leve hiperglucemia) puede ser óptima para que estas personas alcancen un rendimiento adecuado durante el ejercicio, aunque hasta el momento no se ha podido definir un rango «ideal» de nivel de glucosa en la sangre en todos los individuos, por lo que este parámetro se debe individualizar.

IMPACTO DEL EJERCICIO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA

Tipo de actividad física y ejercicio

El efecto del ejercicio en la glucosa sérica dependerá del tipo de ejercicio y su duración e intensidad. En general, el ejercicio aeróbico se asocia con una reducción de la glucosa sérica, mientras que el ejercicio anaerobio o breve y de muy alta intensidad puede causar hiperglucemia, por lo que de forma ideal ambos tipos de ejercicio se deben combinar en la mayoría de estos pacientes[5]. Sin embargo, si los niveles de insulina en el plasma están elevados, es probable que todas las formas de ejercicio provoquen un descenso de la glucosa en la sangre. La mayoría de las actividades que duran más de 30 min se deben programar con el objetivo de reducir la insulina basal o el bolo de insulina preprandial de acuerdo con el horario en el cual el paciente realizará ejercicio. En general, el ejercicio parece tener una forma de U invertida en la relación entre la intensidad del ejercicio aeróbico y el incremento en la utilización de glucosa por el músculo, que condiciona un mayor riesgo de hipoglucemia, en particular si se alcanza alrededor del 50% de la capacidad aeróbica máxima de los individuos en condiciones de insulinemia adecuada (cabe recordar que el paciente se aplica insulina basal), por lo que en estos casos se debe recomendar al paciente o al CIP valorar la ingesta de una colación que incluya carbohidratos complejos y proteínas con el objetivo de mantener la euglucemia[23].

Existe una alta variabilidad individual en las respuestas de la glucosa en la sangre a diferentes formas de ejercicio, como indican las flechas. En general, el ejercicio aeróbico disminuye la glucemia, el ejercicio anaeróbico la aumenta y las actividades mixtas están asociadas con la estabilidad de la glucosa. Las respuestas individuales dependen de varios factores incluyendo la duración e intensidad de la actividad, las concentraciones iniciales de glucosa en la

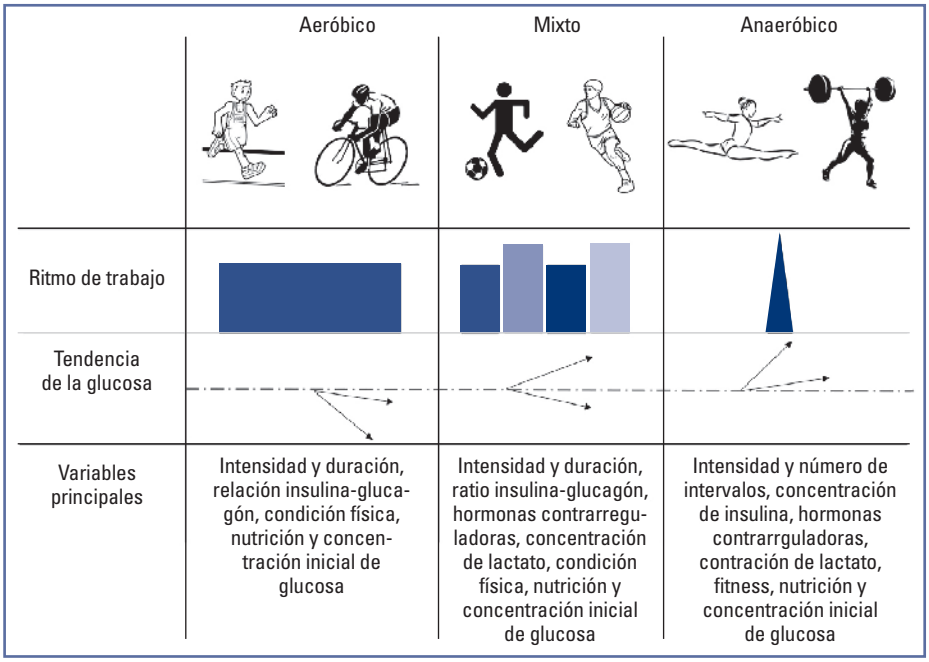


Figura 2. Variabilidad en las respuestas de la glucosa en la sangre a diferentes formas de ejercicio en personas que viven con DM1.

sangre, el estado físico individual, las concentraciones de insulina, glucagón, hormonas contrarreguladoras en la circulación y el estado de nutrición del individuo con DM1 (Fig. 2).

Por otro lado, el ejercicio caracterizado por esfuerzos intensos como el ciclismo o correr después de un ejercicio de intensidad moderada (~40% del VO_2 máx.) se asocia a una reducción menor en la glucosa en la sangre durante al menos 2 h después del ejercicio, si éste se realiza en condiciones de leve hiperinsulinemia[24], mientras que los esfuerzos anaeróbicos que duran poco tiempo (de segundos a minutos) pueden aumentar los niveles de glucosa en la sangre. En general, este aumento de la glucosa es transitorio y dura alrededor de 30-60 min durante y después de un *sprint* realizado en un estado insulinémico basal adecuado[25]. Es importante destacar que esta rutina de ejercicio puede causar hipoglucemia hasta 12 h después de haber finalizado. En los individuos que realizan actividad física de tipo aeróbico la glucosa sanguínea tiende a disminuir tanto durante el ejercicio (20-60 min después del inicio del ejercicio) como después. Sin embargo, cuando la insulina plasmática está cerca de la normal, el nivel de glucosa en la sangre a menudo permanece estable o disminuye poco en respuesta al ejercicio de intensidad moderada. Si bajo esta condición el paciente realiza ejercicio aeróbico intenso, el nivel de glucosa basal puede disminuir a rangos de hipoglucemia y al paciente o al CIP se le debe recomendar siempre realizar un automonitoreo de la glucosa para prevenir la hipoglucemia[25].

En el mundo real la actividad física en muchos niños y adolescentes consiste en juego espontáneo, en equipo y en deportes al aire libre, los cuales pueden caracterizarse por episodios repetidos de actividad de relativa intensidad, intercalados con actividad de intensidad baja o moderada o con descanso. Se ha demostrado que este «intervalo» entre la actividad intermitente y el reposo da como resultado una reducción menor en el nivel de glucosa en la sangre en comparación con el ejercicio continuo de intensidad moderada, durante el ejercicio y después[26]. Debido a la falta de estudios en la población pediátrica que evalúen el efecto en la glucemia del ejercicio basado en la resistencia (entrenamiento con pesas), el cual en teoría es menor comparado con el ejercicio aeróbico, al menos de forma aguda, no existen recomendaciones en este sentido[5].

Horario del ejercicio

La gestión de la actividad física diurna en niños y adolescentes debe tener en cuenta la insulina activa; así, las niñas, niños y adolescentes con DM1 son activos durante el horario escolar y en el periodo de la tarde después de la escuela. Cuando el ejercicio se realiza en horario matutino se recomienda disminuir el bolo preprandial del desayuno para reducir el riesgo de hipoglucemia en el horario escolar. Sin embargo, es necesario acotar que el mayor desafío lo representan los niños más pequeños con DM1, cuya actividad física, además de ser errática, puede ser realizada de forma espontánea antes del desayuno, por lo que es imprescindible realizar el monitoreo de la glucemia en este grupo al amanecer. Otra estrategia para reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna es realizar el ejercicio temprano. En un estudio de adolescentes con DM1 que evaluó el ejercicio realizado en bicicleta aeróbica a mediodía, la sensibilidad a la insulina aumentó durante las siguientes 11 h, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia[27].

Estrés y ejercicio

El aumento en los niveles de catecolaminas durante el ejercicio de alta intensidad puede deberse en parte a la respuesta primitiva de «lucha o huida» de situaciones de estrés tanto físico como psicológico. Ante una situación de competencia deportiva, este aumento de las catecolaminas puede contribuir al desarrollo de una hiperglucemia moderada durante el ejercicio aeróbico[28] y puede requerir la administración de un bolo correctivo con insulina ultrarrápida. El aumento de la glucosa sérica antes de una competencia puede deberse a que los pacientes se encuentran en un estado de hipoinsulinemia como resultado de la reducción de la dosis basal de insulina de acción prolongada, para reducir el riesgo de hipoglucemia, que en muchos casos puede causar hiperglucemia. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una educación en diabetes que les permita hacer los ajustes pertinentes en los días de entrenamiento y deben ser informados sobre la importancia de registrar y analizar su

respuesta a la glucemia en cada entorno, con el fin de diseñar un plan individualizado que disminuya el riesgo tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia en su vida diaria[13].

Antecedentes de glucemia

En atletas que han presentado hipoglucemia en las 24-48 h previas al ejercicio se ha demostrado que la respuesta de las hormonas contrarreguladoras durante el ejercicio subsecuente se encuentra atenuada, lo que aumenta el riesgo de una hipoglucemia aguda.

En estudios previos se ha demostrado que la secreción de glucagón, catecolaminas y hormona del crecimiento en repuesta a la hipoglucemia se encuentra atenuada después de una sesión de ejercicio, lo que aumenta el riesgo de una hipoglucemia nocturna. Estas alteraciones también se han identificado en adolescentes con DM1, en quienes el ejercicio *per se* redujo la secreción de hormonas contrarreguladoras, un efecto que parece empeorar durante el sueño, en particular en aquéllos con dosis fijas de insulina basal, hechos biológicos que en conjunto incrementan el riesgo de hipoglucemia[29].

Por otra parte, la obesidad y hacer ejercicio en el frío reducen la secreción de hormona del crecimiento en respuesta al ejercicio aumentando en potencia el riesgo de hipoglucemia, aunque esta variación hormonal no ha sido estudiada en población pediátrica con DM1.

Tipo y momento de aplicación de la insulina

La insulinopenia aguda y crónica es un área de preocupación en el manejo de la diabetes, en especial en niños y adolescentes con DM1 que pueden interrumpir accidental o voluntariamente su tratamiento u omitir dosis de insulina de forma repetitiva. En estos casos la hipoinsulinemia grave condiciona un aumento excesivo en la relación glucagón/insulina plasmática, que activa en gran medida la cetogénesis hepática y la gluconeogénesis, que a su vez condiciona hiperglucemia severa y cetoacidosis, eventos biológicos que pueden agravarse con el ejercicio, aumentando el riesgo de complicaciones como la cetoacidosis e incluso causar la muerte[13]. De tal suerte que tanto el paciente como el CIP deben recibir educación específica sobre el tiempo de insulina activa, el efecto máximo y la vida media de las insulinas utilizadas en su tratamiento, ya que esta información les ayudará a comprender el porqué de las fluctuaciones de glucosa relacionadas con el ejercicio, útil para predecir en qué momento la realización de ejercicio conlleva mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia. Por ejemplo, si al paciente se le inyecta insulina rápida regular antes de un alimento y realiza el ejercicio, dentro de las siguientes 2-3 h, el riesgo de hipoglucemia será alto, pues el incremento en la utilización de glucosa por el músculo coincidirá con el pico máximo de acción de esta insulina. Por otra parte, si se aplica un análogo de insulina de acción ultrarrápida cuyo pico ocurre en 60-90 min, el riesgo de hipoglucemia será más temprano y coincidirá de forma

marginal con el efecto del ejercicio realizado, como se ha señalado, 2-3 h después, por lo que el riesgo de hipoglucemia será menor comparado con el caso mencionado antes. También se debe tener en cuenta que el ejercicio aumenta el flujo sanguíneo al tejido celular subcutáneo aumentando así la tasa de absorción de insulina, lo que puede acelerar e incrementar la utilización de glucosa por el músculo esquelético mediado por la insulina[30]. Por lo tanto, para prevenir la hipoglucemia durante el ejercicio tanto aeróbico como de tipo mixto, se debe recomendar al paciente con DM1 y al CIP la necesidad de reducir el esquema basal-bolo de insulina, en relación con el momento del día en que se realizará el ejercicio.

Las recomendaciones habituales incluyen reducir la dosis de análogos de acción ultrarrápida si el ejercicio se realiza a media mañana al menos durante más de 30 min; en este caso parece poco probable que aumente el riesgo de cetosis después del ejercicio[31]. Este mensaje es tranquilizador y útil para alentar a los jóvenes a experimentar y encontrar qué ajuste en la dosis de insulina necesitan para reducir el riesgo de hipoglucemia, sin olvidar que cada paciente es único y requiere un plan individualizado diseñado con base en la variabilidad glucémica en repuesta al ejercicio. Al momento no se han hecho estudios para evaluar la reducción en la dosis de insulina basal (NPH, glargina o detemir) en respuesta al ejercicio en niños, aunque se ha informado de que la insulina detemir se ha asociado con menor riesgo de hipoglucemia durante el ejercicio y después que la insulina glargina[32].

Absorción de insulina: sitio de inyección, temperatura ambiental y altitud

Al realizar ejercicio vigoroso e inyectarse la insulina, por ejemplo, en una extremidad (brazo o pierna), el aumento del flujo de sangre incrementa la tasa de absorción, el efecto en la glucemia se observa más rápido y en este caso el riesgo de hipoglucemia ocurrirá más temprano en relación con la hora de inyección de la insulina, dato que se debe considerar para realizar el automonitoreo[33].

Por otra parte, la temperatura alta aumentará la absorción de insulina y la baja la reducirá; esto último debe ser considerado en personas que practican natación de largas distancias. Además, el calor ejerce un estrés adicional sobre el sistema cardiovascular, que condiciona un mayor gasto de energía y un incremento potencial en el riesgo de hipoglucemia.

En cuanto a los efectos fisiológicos de la altitud en el control de las personas que viven con DM1, se han estudiado de forma reciente. A una gran altitud aumenta el riesgo de hiperglucemia asociada con el ejercicio, tal vez debido a una mayor liberación de hormonas contrarreguladoras (respuesta al estrés), a pesar de la mayor demanda en la actividad muscular. Sin embargo, es probable que no haya efecto de la altitud sobre la biodisponibilidad de la insulina durante las actividades recreativas como el esquí de pista (de travesía). De Mol, et al. estudiaron a ocho jóvenes con DM1 sin complicaciones al subir por

encima de 5,000 m y encontraron que, a pesar del alto gasto de energía, el requerimiento de insulina aumentó[34], evento que puede estar relacionado con la alta intensidad del trabajo muscular e incluso con esfuerzos continuos, en altitudes donde la disponibilidad de oxígeno es baja, lo que crea un ambiente relativamente anaeróbico. Además, encontraron que los niveles de glucosa (y requerimiento de insulina) se correlacionaron de forma directa con los síntomas de mal agudo de montaña, lo que sugiere que ésta puede ser una respuesta el estrés.

En conclusión, si bien es cierto que el control glucémico y metabólico mejora con el ejercicio, también aumenta el riesgo de hipoglucemia y en algunas circunstancias de hiperglucemia, por lo que es vital reconocer que el ejercicio aeróbico versus anaeróbico tendrá un mayor impacto sobre la glucemia en condiciones similares de insulinemia, de acuerdo con la duración e intensidad del ejercicio. El paciente que vive con DM1 y su CIP siempre deben monitorizar su glucemia capilar o intersticial para decidir si puede realizar o no ejercicio y estimar su riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia con base en el resultado, con el objetivo de obtener el mayor provecho al realizar ejercicio con los menores riesgos posibles asociados a éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):377-90.
2. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. Diabet Med. 2014;31(10):1163-73.
3. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, Orchard TJ. A contemporary estimate of total mortality and cardiovascular disease risk in young adults with type 1 diabetes: The pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. Diabetes Care. 2016;39(12):2296-303.
4. Katz M, Giani E, Laffel L. Challenges and Opportunities in the Management of Cardiovascular Risk Factors in Youth With Type 1 Diabetes: Lifestyle and Beyond. Curr Diab Rep. 2015;15(12).
5. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(3):393-400.
6. Macmillan F, Kirk A, Mutrie N, et al. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: Study characteristics, intervention design,and efficacy. Pediatr Diabetes. 2014;15(3):175-89.
7. Physical activity guidelines for Americans. Okla Nurse. 2008;53(4):25.
8. Seeger JPH, Thijssen DHJ, Noordam K, et al. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2011;13(4):382-4.
9. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):513-21.
10. Monaco CMF, Hughes MC, Ramos SV, et al. Correction to: Altered mitochondrial bioenergetics and ultrastructure in the skeletal muscle of young adults with type 1 diabetes. Diabetologia. 2020;63(4):887-8.
11. Rosa JS, Oliver SR, Flores RL, et al. Altered inflammatory, oxidative, and metabolic responses to exercise in pediatric obesity and type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2011;12(5):464-72.
12. Teich T, Riddell MC. The enhancement of muscle insulin sensitivity after exercise: A rac1-independent handoff to some other player? Endocrinology. 2016;157(8):2999-3001.
13. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19:205-26.
14. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, et al. The effect of a short sprint on postexercise wholebody glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):4193-200.
15. Komatsu WR, Lima Gabbay MA, Castro ML, Saraiva GL, Chacra AR, Leite de Barros Neto T, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2005;6(3):145-9.

16. Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, Lindblad B. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. Pediatr Diabetes. 2012;13(8):587-96.
17. Cuenca-García M, Jago R, Shield JPH, Burren CP. How does physical activity and fitness influence glycaemic control in young people with Type1 diabetes? Diabet Med. 2012;29(10):369-76.
18. Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Wheatley CM, Snyder EM. Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type i diabetes. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(8):1454-9.
19. Heyman E, Briard D, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, De Kerdanet M. Normal physical working capacity in prepubertal children with type 1 diabetes compared with healthy controls. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2005;94(10):1389-94.
20. Stettler C, Jenni S, Allemann S, Steiner R, Hoppeler H, Trepp R, et al. Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in eu- and hyperglycaemia. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(4):300-6.
21. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). Compr Physiol. 2013;3(3):1309-36.
22. Kelly D, Hamilton JK, Riddell MC. Blood Glucose Levels and Performance in a Sports Camp for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Field Study. Int J Pediatr. 2010;2010:1-8.
23. Shetty VB, Fournier PA, Davey RJ, et al. Effect of Exercise Intensity on Glucose Requirements to Maintain Euglycemia During Exercise in Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):972-80.
24. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(3):601-6.
25. Marliss EB, Vranic M. Intense Exercise Has Unique Effects on Both Insulin Release and Its Roles in Glucoregulation Implications for Diabetes. Diabetes. 2002 Feb;51 Suppl 1:S271-83.
26. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(6):1289-94.
27. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):963-8.
28. Kreisman SH, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Combined infusion of epinephrine and norepinephrine during moderate exercise reproduces the glucoregulatory response of intense exercise. Diabetes. 2003;52(6):1347-54.
29. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise in the young with diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):815-6.
30. Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. Adipocyte. 2012 Oct 1;1(4):200-2.
31. Bracken RM, West DJ, Stephens JW, Kilduff LP, Luzio S, Bain SC. Impact of pre-exercise rapid-acting insulin reductions on ketogenesis following running in Type 1 diabetes. Diabet Med. 2011;28(2):218-22.
32. Arutchelvam V, Heise T, Dellweg S, Elbroend B, Minns I, Home PD. Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with Type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins. Diabet Med. 2009;26(10):1027-32.
33. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. Diabetologia. 2016;59(8):1636-44.
34. de Mol P, de Vries ST, de Koning EJ, Gans RO, Tack CJ, Bilo HJ. Increased insulin requirements during exercise at very high altitude in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(3):591-5.

Automonitoreo y metas control

Alicia Rojas Zacarías

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Determinar los momentos ideales de toma de glucemia capilar (GC) para un automonitoreo ideal.
- Conocer los niveles óptimos de GC y hemoglobina glucosilada (HbA1c) para un buen control.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los pacientes que viven con diabetes *mellitus* (DM) debe ser individualizado de acuerdo a sus diferentes edades pediátricas[1]. Éste tiene como elementos clave la prescripción de fármacos (insulinas), un plan de alimentación y ejercicio y el automonitoreo de la glucosa capilar o intersticial; este último se considera una herramienta para evaluar el control glucémico y, en consecuencia, ajustar el tratamiento con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollar complicaciones a corto y largo plazo[2-4].

El automonitoreo en el domicilio es aquél que realizan en el día a día el paciente o el cuidador primario para conocer de forma inmediata el nivel de glucosa. Este comportamiento dentro de la educación en diabetes les permite al médico y al paciente determinar, por ejemplo, el bolo de insulina ultrarrápida antes de los alimentos con base en la cuenta de carbohidratos, ajustar la dosis de insulina basal periódicamente y detectar hipoglucemia o hiperglucemia para mantener una función cognitiva adecuada, así como disminuir las fluctuaciones de glucosa de manera cotidiana y mejorar la expectativa y calidad de vida de la población pediátrica que vive con diabetes[5].

DETERMINAR LOS MOMENTOS IDEALES DE TOMA DE GLUCEMIA CAPILAR PARA UN AUTOMONITOREO IDEAL

La determinación de la glucosa capilar o intersticial aporta información precisa de las variaciones que sufre este parámetro a lo largo del día y la noche, de ahí que los momentos ideales para realizar el automonitoreo recomendados son: antes de la ingesta de alimentos con el objetivo de realizar ajustes al plan de alimentación o al esquema de insulinoterapia o cuando hay cambios de horario

escolar, o por vacaciones o por modificaciones en el horario de trabajo (en el adulto joven) o de cualquier otro tipo, evaluar el impacto en el control glucémico de los desvelos, la ingesta de bebidas alcohólicas, los periodos de estrés, los días de menstruación en las mujeres (en general, presentan una hiperglucemia severa), los días de enfermedad y múltiples situaciones por las que atraviesa la vida cotidiana de la niña, niño, adolescente y adulto joven que vive con DM[6].

La evaluación del control glucémico en la población pediátrica se puede realizar a través de la determinación de la GC, aunque en la actualidad se cuenta también con el sistema de monitoreo continuo con escaneo intermitente (MCGI) de la glucosa y con el monitoreo profesional continuo de glucosa en tiempo real. Estos últimos tipos de monitoreo permiten estimar el tiempo en rango como otra métrica para evaluar el control de la diabetes, y su resultado guarda relación con el nivel de HbA1c y, por lo tanto, con el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad.

El automonitoreo se puede realizar con la determinación de la glucosa capilar en sangre total por punción digital o en recién nacidos o lactantes en el talón. El resultado aparece en la pantalla del medidor de glucosa (MG), aunque en otros dispositivos este resultado se puede obtener a través del escaneo del lector con un celular inteligente, de forma intermitente, o bien con un sensor de glucosa que de manera continua vía *bluetooth* (red inalámbrica) transmite la información a la microinfusora. En la actualidad el monitoreo continuo de glucosa desempeña un papel cada vez más importante en el control glucémico, pues permite evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento tanto farmacológico (insulinoterapia) como no farmacológico (ejercicio y plan de alimentación), en particular en aquellos sujetos que viven con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), aunque también es útil en personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); en estos casos la frecuencia no tiene una recomendación consensa en todas las sociedades médicas.

En caso de utilizar un monitoreo mediante punción digital o capilar, el número y la regularidad de las mediciones deberán individualizarse de acuerdo a la disponibilidad de insumos (tiras reactivas), el tipo de equipo, el régimen de terapia con insulina y la edad del niño, entre otros. Sin embargo, de acuerdo a la recomendación internacional realizada por diferentes sociedades médicas, el automonitoreo debe incluir por lo menos de 6 a 10 determinaciones durante el día, aunque el consenso incluye la medición de la glucemia antes de los alimentos, antes de dormir y cuando es necesario tener seguridad acerca del control frente a diferentes momentos, como ejercicio o ante el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia, cuando la frecuencia se debe individualizar, como se ha mencionado previamente. Es importante señalar que esta información debe ser utilizada por el paciente y el cuidador primario para realizar ajustes en el tratamiento de forma cotidiana con el fin de prevenir complicaciones agudas, en primer lugar (hipoglucemia, cetoacidosis y estado hiperosmolar, entre otras), y establecer las acciones a realizar de acuerdo a los reportes, para alcanzar un control óptimo o mejorarlo también a mediano y largo plazo[2,3,7]. La medición de la glucosa por punción realizada con mayor frecuencia aunada a modificaciones en el tratamiento se correlaciona con un mejor control

glucémico, como se ha demostrado en múltiples estudios realizados en población que vive con DM, en particular en el paciente con DM1[2].

En la actualidad se comercializan múltiples MG capilar, y su elección se basa en las necesidades del usuario, edad, capacidad visual, auditiva y cognitiva y, por supuesto, costo, disponibilidad, memoria del equipo y precisión, entre otras. Aunque la tecnología ha avanzado mucho, aún se pueden presentar ciertas imprecisiones, que en su mayoría están relacionadas con el operador, por lo que es importante que el cuidador primario y el paciente reciban capacitación en el manejo de estos dispositivos por un profesional de la salud, con conocimiento en este tópico, de forma ideal el educador en diabetes; podría ser de elección, pero no el único, pues el asesoramiento al familiar y al paciente debe incluir los pros y contras de los diferentes MG disponibles en el mercado, así como la técnica de medición y posibles errores asociados a ésta[8].

Otro aspecto de particular importancia es informar al cuidador primario y al paciente acerca de los momentos ideales en los que se debe realizar el monitoreo[9,10,] algunos de los cuales se enumeran a continuación:

- Determinación preprandial, es decir, antes de los alimentos.
- Posprandial, 2 h después de la ingesta de los alimentos, a partir del primer bocado.
- Si es necesario aplicar insulina fuera de los horarios de alimentos, se debe monitorear la glucemia para calcular la dosis de este fármaco.
- Antes de realizar ejercicio o si es más vigoroso o inusual y en algunos casos durante el ejercicio y hasta 12 h después por el riesgo de presentar hipoglucemias, las cuales se pueden presentar incluso por la madrugada o al amanecer.
- Al acostarse y al despertar para prevenir y tratar hipoglucemias e hiperglucemias nocturnas.
- Antes de conducir un automóvil, una motocicleta o cualquier maquinaria o equipo peligroso que requiera un estado cognitivo de alerta completa.
- Para confirmar la hipoglucemia si hay datos clínicos y comprobar su recuperación.
- Durante enfermedades intercurrentes para evitar una hiperglucemia crónica severa o cetoacidosis.

Por otro lado, debe capacitar al cuidador primario y al paciente sobre cómo usar el MG (Fig. 1), por lo se recomiendan los siguientes pasos:

1. Verificar que el medidor esté limpio antes de usarlo.
2. Inmediatamente después de retirar una tira reactiva, cerrar bien el recipiente, ya que estas tiras se pueden dañar si se exponen a la luz o a la humedad, y el resultado de la determinación de la glucemia sería muy impreciso.
3. Lavarse las manos con agua y jabón, y masajear la mano para estimular el flujo de sangre al dedo que se va a puncionar; si la asepsia se realiza con alcohol, no debe usarse demasiado y hay que permitir que éste seque por completo.
4. Colocar la tira en el MG, pinchar el dedo con una lanceta y acercar a la gota la tira reactiva, que por capilaridad absorberá la glucosa. En la actualidad

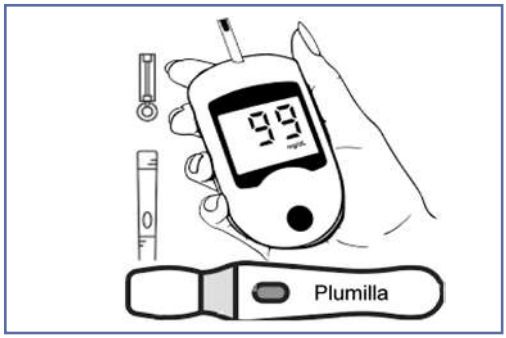


Figura 1. Equipo medidor de glucosa, lancetero, lancetas y tiras reactivas.

son muy pocos los MG en los cuales se requiere que la gota sea vertida sobre la tira reactiva (se recomienda leer las especificaciones de cada MG).

5. Después de unos segundos aparecerá el valor de glucosa, el cual se debe analizar, para tomar una decisión, que podría ser no realizar cambios en el tratamiento si la glucosa se encuentra dentro de los valores del objetivo glucémico.
6. El MG de forma ideal no se debe compartir con ningún familiar, ya que el análisis de los resultados de forma global puede conllevar errores médicos en la decisión de modificar el tratamiento.

En la actualidad, el automonitoreo mediante GC se almacena en la memoria de caso de todos los MG y los datos se pueden transferir a través de un *software* a la computadora o un celular inteligente. Algunos de estos equipos permiten la elaboración de gráficas o tablas en las que se incluyen datos como la dosis de insulina aplicada, la ingesta de carbohidratos y el ejercicio, entre otros. En caso de no contar con estas funciones, el cuidador primario o el paciente deben realizar el vaciado de los datos obtenidos en una tabla, la cual facilitará el ajuste del esquema de insulina. En la tabla 1 se sugiere una hoja de automonitoreo, la cual debe incluir 31 renglones, con base en el mes del calendario, para registrar los datos mencionados.

Por otro lado, los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa son equipos mínimamente invasivos que miden la glucosa intersticial en el tejido subcutáneo. Permiten detectar variaciones de glucosa durante las 24 h del día. Los valores se conocen en tiempo real mediante flechas que permiten identificar las tendencias de la glucemia (Tabla 2). Este dato permite al cuidador primario y al paciente anticipar el comportamiento de la glucosa en los siguientes minutos y con esta información tomar precauciones[11,12].

El monitoreo continuo de la glucosa en tiempo real beneficia en particular a los niños pequeños, que aún no pueden expresar de forma verbal o identificar los síntomas de hipoglucemia e hiperglucemia, o en quienes padecen una diabetes muy lábil o daño renal, entre otros.

Este tipo de monitoreo proporciona el tiempo en rango, que es otra medida para establecer buen control que podría asociarse con una reducción mayor en el riesgo de complicaciones microvasculares, pues se correlaciona con el reporte de HbA1c, y también aporta información como el tiempo por debajo del objetivo de glucosa o por encima del objetivo mayor, es decir, sobre la variabilidad

Tabla 1. Hoja de automonitoreo

Fecha Mes	Insulina	Desayuno		Insulina	Comida		Insulina	Cena		Insulina	Antes de dormir	3:00 a.m.	Observaciones
		Antes	2 h después		Antes	2 h después		Antes	2 h después				
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													

Tabla 2. Sistema de flechas de tendencia del MCGI

⬆	⬈	➡	⬊	⬇
Glucosa subiendo rápidamente a una velocidad mayor de 2 mg/dl/min	Glucosa subiendo lentamente a una velocidad de 1 a 2 mg/dl/min	Glucosa estable	Glucosa disminuyendo lentamente a una velocidad de 1 a 2 mg /dl/min	Glucosa disminuyendo rápidamente a una velocidad mayor de 2 mg/dl/min

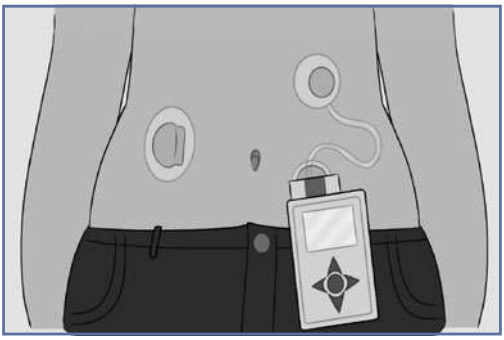


Figura 2. Microinfusora de insulina con sensor.

glucémica del paciente, y, por supuesto, es de utilidad para evaluar modificaciones en el esquema de insulina en pro de mejorar el control glucémico13. En la actualidad hay estudios en los cuales estos nuevos equipos han demostrado mejorar el control glucémico sin incremento en el riesgo de hipoglucemia14. Estos sistemas deben ser una elección de los pacientes de acuerdo al tipo de terapia que utilicen en función de sus deseos y necesidades. Los equipos de monitoreo continuo en tiempo real son beneficiosos; sin embargo, puede haber mayor beneficio cuando se utilizan en conjunto con un equipo de microinfusora[15] (Fig. 2).

En la actualidad, con el desarrollo y uso de las nuevas tecnologías hay nuevos parámetros para evaluar el control glucémico de una persona que vive con DM: el tiempo en rango cuya meta a alcanzar es mayor del 70% se refiere al espacio temporal que se encuentra dentro de los límites de normalidad; el tiempo de hipoglucemia de nivel 1, obtener menos del 4% y menor del 1% en la hipoglucemia de nivel 2, así como obtener menos del 25% en la hiperglucemia de nivel 1 y menos del 5% en la hiperglucemia de nivel 2; también la variabilidad glucémica, es decir, el coeficiente de variación cuya meta es alcanzar una variación menor al 36% en las fluctuaciones agudas que presenta la glucemia en el paciente, pues en estudios publicados en la literatura médica se ha identificado que la alta variabilidad glucémica también incrementa el riesgo de complicaciones asociadas a la DM. Estos parámetros se pueden observar en la figura 3[16].

En la actualidad el MCGI es otra forma de determinar la glucemia en los niños[17]. La realización del MCGI se basa en la inserción de un sensor que tiene una duración de hasta 14 días, el cual no requiere calibración, y es una tecnología relativamente simple de usar por el cuidador primario y el paciente y con un equilibrio en el costo-beneficio[4,11.]

En ocasiones estos sistemas de MCGI pueden ser complementados por la determinación de la GC realizada por punción, en particular en aquellos momentos en los cuales existe una discrepancia entre los resultados emitidos por el lector y el estado clínico del paciente. A pesar de que el MCGI no alerta en tiempo real del evento de hipoglucemia o hiperglucemia (se estima un desfase de alrededor de 15 min), son muy útiles para alcanzar las metas que confirman el control glucémico del paciente que vive con diabetes y que se deben individualizar, al igual que todo tratamiento médico[7].

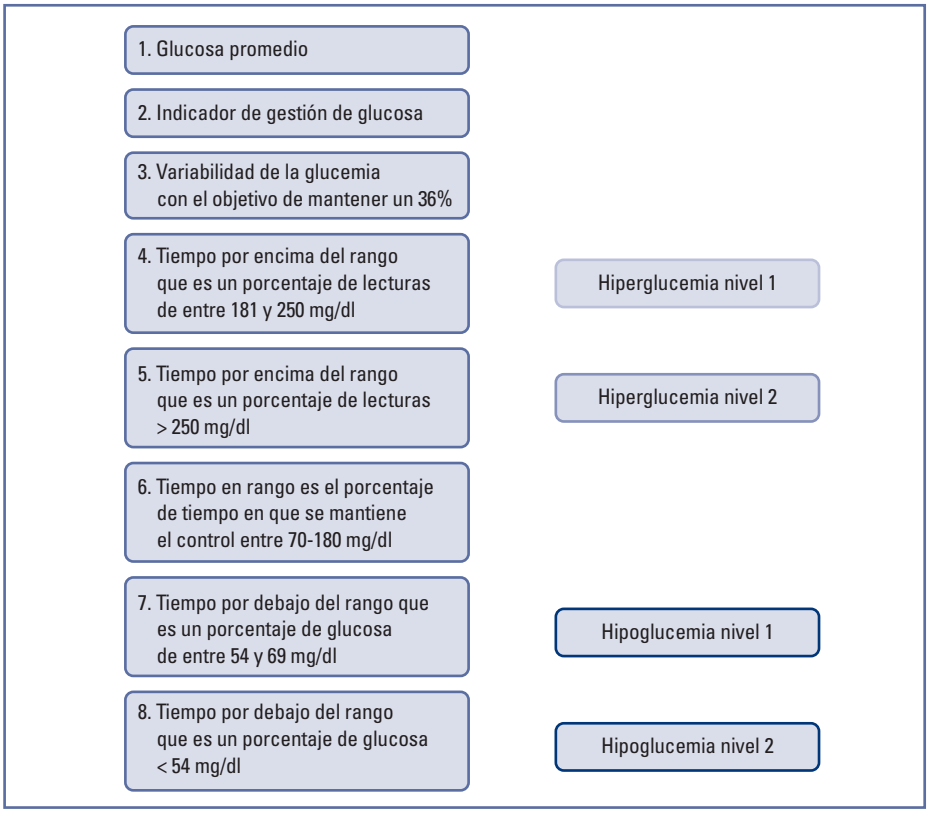


Figura 3. Nuevos parámetros para evaluar el control glucémico.

El MCGI de forma habitual consiste en un dispositivo que lee y muestra los valores en tiempo real (lector), un implante con un sensor de glucosa (enzima de glucosa-oxidasa más un electrodo) y algunos un transmisor para enviar la información del sensor al monitor, como se puede observar en la figura 4.

El sensor del dispositivo proporciona la lectura de la glucosa cada 1-5 min[18]; sin embargo, se tiene que considerar la discrepancia reportada entre el resultado de la medición de glucosa del sensor comparada con la glucosa capilar o venosa que se ha expresado del 10 al 15%, así como un desfase temporal de ~10 a 15 min; si existe una duda entre la cifra reportada y el estado clínico del paciente, se recomienda confirmar este resultado a través de la determinación de la glucosa capilar para evitar errores en la indicación médica, como se ha mencionado previamente[8]. La determinación de la glucosa en el MCGI después de una hora de la inserción del sensor, en la parte superior del brazo, es muy importante para activarlo. Se debe deslizar el lector sobre el sensor, el cual transmitirá el nivel de glucosa intersticial de manera instantánea y la tendencia de la misma en los últimos 15 min. El cuidador primario o el paciente también pueden obtener un gráfico en el cual se muestran los datos obtenidos por el sensor de glucosa en las últimas 8 h, pero si no se escanea el lector sobre el

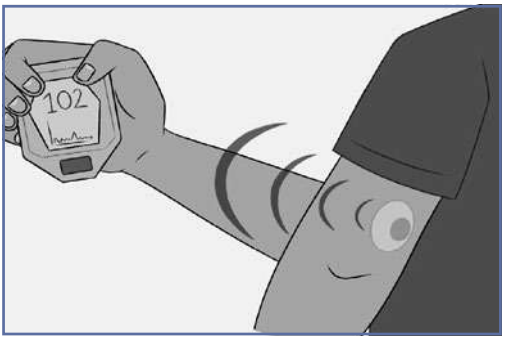


Figura 4. Monitor continuo de glucosa.

sensor por más de 8 h, esta información se perderá. Este dispositivo permite almacenar los datos en una «nube» y serán accesibles tanto para el cuidador primario y el paciente como para el equipo de salud, si así lo autoriza el usuario del dispositivo. En la «nube» se puede almacenar la información durante un periodo de hasta 90 días y descargar con facilidad a una computadora o celular inteligente si se cuenta con conexión a internet. El sistema de MCGI tiene una precisión aceptable en comparación con la glucosa capilar, por lo que las agencias reguladoras de tecnología aplicada a la medicina han avalado su uso en pacientes con diabetes excepto en situaciones de emergencias[7,13] El MCGI también aporta un registro de glucemias diarias en una hoja de datos, mediante un programa basado en recolección de datos para ser analizados en conjunto por el cuidador primario, el paciente y el equipo de salud. Estos datos son de gran utilidad para que el médico realice modificaciones en el tratamiento para mejorar el control glucémico y de forma indirecta el crecimiento y desarrollo de la población pediátrica que vive con diabetes.

Los datos que se deben agregar al monitoreo de glucosa realizado con cualquier tipo de dispositivo son:

- Niveles de glucosa.
- Ingesta de carbohidratos.
- Dosis de insulina.
- Notas de eventos especiales (ejercicio, menstruación, enfermedad, etc.).
- Episodios de hipoglucemias, descripción del evento y situaciones relacionadas.
- Episodios de hiperglucemias, descripción del evento y situaciones relacionadas.

El registro de estos datos ayuda al equipo de profesionales de la salud a comentar con el cuidador primario y/o el paciente y a empoderar a estos últimos personajes en su papel en el control glucémico al identificar las causas de variabilidad glucémica, con el objetivo de elaborar propuestas (estrategias), es decir, cambios en el tratamiento no farmacológico (alimentación y ejercicio) aunados a cambios en el esquema de tratamiento farmacológico que favorezcan el control glucémico a corto y mediano plazo. Estos dispositivos se consideran una herramienta adecuada si su uso evaluado por el porcentaje de tiempo en que el dispositivo se encuentra activo es del 70% de los 14 días, que de

forma indirecta indica el número de veces que el cuidador primario o el paciente realizan el escaneo, el cual de forma ideal no debe omitirse por periodos mayores de 8 h[2,19].

Otros dispositivos de monitoreo continuo de glucosa que permanecen conectados en tiempo real con el paciente pueden utilizarse en conjunto con algún otro dispositivo terapéutico como las microinfusoras de insulina. Mientras que algunos más son utilizados por los profesionales de la salud (médicos), en éstos los datos pueden permanecer ocultos o visibles para el paciente y son útiles para evaluar los patrones o tendencias; en la mayoría de los casos los médicos los indican a pacientes con DM220.

AUTOMONITOREO DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

El automonitoreo en personas con DM2 tiene esquemas menos intensivos y consensados; sin embargo, se recomienda que la intensidad del monitoreo se ajuste a las circunstancias clínicas del paciente, las cuales incluyen la determinación de GC de forma alterna con una frecuencia de dos a cuatro veces evaluaciones por día; en estos casos siempre se debe realizar el monitoreo preprandial y posprandial en días alternos de forma rutinaria[21].

METAS DE BUEN CONTROL EN LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

En la población pediátrica se recomienda en algunos pacientes individualizar los objetivos glucémicos para obtener un equilibrio entre el control glucémico y la mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, en general el objetivo meta recomendado, que indica un control excelente es un valora de HbA1c < 7%. Existen casos especiales en los cuales se acepta un objetivo más alto de HbA1c < 7.5%, como por ejemplo pacientes que no tengan la capacidad de expresar síntomas de hipoglucemia (recién nacidos, lactantes y pacientes con daño neurológico, entre otros), antecedente de hipoglucemias asintomáticas o graves (manifestados por crisis convulsivas) o población que no cuente con recursos económicos para abastecerse de insumos que permitan el monitoreo de glucosa ideal recomendado[2]. Pero más allá de contar con todos los recursos mencionados, es vital enseñar al paciente a vivir con DM a través de un programa de educación en diabetes que le permita adquirir comportamientos que contribuyan a un mejor control, así como a decidir y realizar modificaciones asertivas en el día a día en su tratamiento que contribuyan a alcanzar una HbA1c < 7%, sin menoscabo en su calidad de vida. Este objetivo también se debe alcanzar en pacientes con DM2 e incluso en algunos pacientes con diabetes de origen monogénico[3].

La determinación de HbA1c debe realizarse al menos cada tres meses de manera rutinaria en el paciente que vive con diabetes, hecho que tiene relación con la vida media del eritrocito. Este parámetro proporciona una estimación del promedio de glucosa de los últimos tres meses; en la tabla 3 se puede observar la relación entre la HbA1c y la glucosa del individuo[22,23].

Tabla 3. Promedio de glucosa estimada por HbA1c

HbA1C	mg/dl
5	97 (70-120)
6	126 (100-152)
7	154 (123-185)
8	183 (147-217)
9	212 (170-249)
10	240 (193-282)
11	269 (217-314)
12	298 (240-347)

Entre las desventajas de la HbA1c es que no proporciona una medida de variabilidad de la glucemia o eventos de hipoglucemias, por lo que para obtener una mejor evaluación debe acompañarse de la combinación de otros métodos de evaluación como el MCG, pues en la actualidad se ha demostrado una correlación entre la HbA1c y el automonitoreo[10].

Un aspecto que se debe considerar es que la HbA1c pierde su valor para estimar el control glucémico en pacientes con anemia, hemoglobinopatías y en todas aquellas enfermedades que alteren de manera cualitativa o cuantitativa la masa eritrocitaria y, por lo tanto, el valor de hemoglobina; en estos casos el automonitoreo es fundamental.

Por otro lado, existe mucha información en la literatura médica que ha demostrado que a mayor valor de HbA1c, mayor riesgo de que estos pacientes desarrollen complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares, y no sólo eso, pues el mal control al inicio de la diabetes deja una huella en el paciente, denominada memoria metabólica.

En relación con la meta de HbA1c menor del 7.0% recomendada para la mayoría de la población pediátrica que vive con diabetes, el equipo de salud en consenso con el cuidador primario y con el paciente (si la edad y madurez lo permiten) debe individualizar este objetivo para alcanzar un control glucémico lo más cercano a lo normal sin hipoglucemias recurrentes, ni graves, que puedan repercutir de forma permanente en la función cognitiva del paciente, ni un estrés excesivo para el niño y su familia[24].

En la actualidad hay diferentes posturas entre las asociaciones internacionales en cuanto a la meta, como se puede observar en la tabla 4[2].

En algunos pacientes la meta de HbA1c menor de 6.5, en particular en aquéllos que se encuentran en periodo de «luna de miel» que tengan acceso a tecnología como una microinfusora ligada a un sensor continuo de glucosa, podría ser factible de lograr, sin un incremento en la frecuencia y severidad de las hipoglucemias[25].

Tabla 4. Metas en relación con el control glucémico y la HbA1c

Objetivos de glucosa	NICE	ISPAD	ADA
Antes de los alimentos (mg/dl)	70-126	70-130	80-130
2 h después de los alimentos (mg/dl)	90-162	90-180	< 180
Antes de dormir (mg/dl)	70-126	80-140	90-150
HbA1c	< 6.5%	< 7%	< 7%

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; ISPAD: Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente; ADA: Asociación Americana de Diabetes.

Tabla 5. Automonitoreo en situaciones especiales basado en las recomendaciones de ISPAD de 2008

	Ejercicio	Prequirúrgico	Escuela	Días de enfermedad
Objetivo	Establecer estrategias para mantener la glucosa en niños activos o que practican deporte	Prevenir tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia	Prevenir hipoglucemias e hiperglucemias	Enfatizar sobre el control glucémico en la enfermedad debido a que esta condición contribuye a un descontrol glucémico mayor
Meta	Objetivo glucémico: 126-180 mg/dl Individualizar por tipo, intensidad y duración	Objetivo glucémico: 90-180 mg/dl	Objetivo glucémico: 90-180 mg/dl Individualizar por tipo, intensidad y duración	Objetivo glucémico: 70-180 mg/dl Individualizar de acuerdo a la enfermedad
Registrar	Horario, duración e intensidad del ejercicio	Día y tipo de cirugía	Días en que se realiza educación física	Glucemia y anotar la acción que se realiza

ISPAD: Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente;

METAS DE BUEN CONTROL EN DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

El monitoreo en la población pediátrica que vive con DM2 y en aquéllos con DM1 se debe individualizar y realizar de acuerdo al tipo de tratamiento y se puede realizar con todos los dispositivos mencionados, con el objetivo de alcanzar una meta de HbA1c menor del 7%, a través de un automonitoreo regular e individualizado que tenga en cuenta el riesgo de hipoglucemia asociado al tratamiento recomendado por el médico[3].

En la vida de toda persona existen situaciones especiales en el día a día, las cuales, en las personas con diabetes, en particular DM1, pueden tener un impacto negativo en el control glucémico y se requieren modificaciones en el tratamiento integral de la población pediátrica que vive con diabetes para evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, como se puede observar en la tabla 5.

En conclusión, aunque existen recomendaciones en cuanto al automonitoreo y las metas de control en la población pediátrica con DM, como en cualquier enfermedad, éstas se deben individualizar en función de aspectos biológicos, cognitivos, psicológicos y socioeconómicos, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. J Pediatr. 1994;125(2):177-88.
4. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. Diabetes. 2008;57(4):995-1001.
5. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):105-14.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S17-S38.
7. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.
8. Davidson J. Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring. Am J Med. 2005;118(9A):27S-32S.
9. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Diabetes Care. 2006;29(10):2200-4.
10. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, et al. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. Diabetes Educ. 2000;26:981-9.
11. Lavalle González FJ, Antillón Ferreira C, Flores Caloca O, et al. Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes. Med Int Mex. 2020;36(2):185-98.
12. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. Diabetes Care. 2001;24(12):2030-4.
13. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Approach to using trend arrows in he freestyle libre flash glucose monitoring systems in adults. J Endocr Soc. 2018;2(12):1320-37.
14. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. Pediatr Diabetes. 2006;7(3):159-64.
15. Faradji Hazán RN, Sainz de la Maza Viadero E, Antillón Ferreira C, et al. Manual de procedimientos para el manejo de microinfusoras de insulina. Rev Endocrinol Nutr. 2019;6:59-91.
16. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
17. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):302-25.
18. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2012;13(3):215-28.
19. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019;42:1593-603.
20. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2011;5:668-75.
21. Schnell O, Alawi H, Battelino T, et al. Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation. Diabetes Technol Ther. 2011;13(9):959-65.
22. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31:1473-8.
23. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. Diabetes Care. 2014;37:1048-51.
24. Redondo MJ, Libman I, Maahs DM, et al. The evolution of HbA1c targets for youth with type 1 diabetes: rationale and supporting evidence. Diabetes Care. 2021;44:301-12.
25. Maahs DM, Herman JM, Dubose SN, et al. DPV iniciative; T1D Exchange Clinic Network. Contrasting the clinical care and outcomes of 2622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D. Diabetologia. 2014;57:1578-85.

Insulinas utilizadas en el tratamiento de la diabetes *mellitus*

Mónica Margarita Madrigal González

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Reconocer la clasificación general de las insulina humanas y análogos.
- Describir las diferencia entre las insulinas desde el punto de vista farmacológico, su combinación en diferentes esquemas para cubrir el basal, los preprandiales y los ajustes en caso de hiperglucemia, ejercicio y en días de enfermedad.

ANTECEDENTES

La primera referencia de la diabetes *mellitus* (DM) se encuentra en el Papiro de Ebers, escrito aproximadamente en el año 1550 a. C., con la mención de poliuria como síntoma principal. Sin embargo, durante los primeros 20 siglos, el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) significaba una sentencia de muerte. A finales del siglo XIX se describe una sustancia producida en los islotes de Langerhans que podía regular el metabolismo de los carbohidratos y que fue denominada insulina en 1909 por De Meyer. En 1910 Lewis y Benedict desarrollaron los métodos para determinar los niveles séricos de glucosa; este evento sería crucial para el desarrollo de la insulina y su aplicación en personas con diabetes. Sin embargo, no fue hasta 1921 cuando Banting, Best, Macleod y Collip lograron obtener un extracto pancreático seguro y efectivo para usar en humanos; éste fue aplicado por primera vez el 11 de enero de 1922 a Leonard Thompson, un adolescente masculino con DM1, que logró vivir 13 años más. Después, en 1923, Banting y Macleod recibieron el Premio Nobel de Medicina[1].

INSULINA HUMANA NATIVA

Estructura

La insulina es una hormona polipeptídica anabólica de 51 aminoácidos secretada por las células β de los islotes de Langerhans. En 1958 Frederik Sanger[2] recibió el Premio Nobel de Química por describir su estructura molecular, la cual está formada por dos cadenas de aminoácidos: la cadena A, con 21 residuos, y la cadena B, con 30, unidas por tres enlaces disulfuro, dos de los cuales se encuentran en las cadenas A y B (A7-B7 y A20-B19) y un tercer enlace en la

cadena A (A6-A11). La estructura secundaria es compleja, pues presenta una estructura α helicoidal y giros β en ambas cadenas y lámina β en la cadena B. Su forma activa es monomérica y así se encuentra en la circulación general. La insulina se almacena en gránulos secretorios en las células β, en forma de hexámeros, es decir, seis moléculas de insulina se agrupan en tres dímeros, coordinados con dos átomos de Zn^{2+} [3].

La secreción de insulina ocurre en dos fases: la primera consiste en un pico inicial que ocurre a los 3-10 min de la ingesta de alimentos y la segunda fase ocurre de forma más lenta; la primera fase se encuentra disminuida de manera frecuente en las personas con prediabetes y está casi ausente en aquéllas con DM2[4].

Fisiología

El papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa se caracteriza por su efecto directo sobre las células del tejido musculoesquelético, el hígado y el tejido adiposo blanco; a nivel muscular aumenta la utilización y su almacenamiento a través de la síntesis de glucógeno. En el hígado, la insulina activa la glucogénesis, incrementa la expresión de genes lipogénicos y disminuye la expresión de aquéllos involucrados en la gluconeogénesis, y, por último, en el tejido adiposo blanco suprime la lipólisis, incrementa el transporte de glucosa y promueve la lipogénesis[5].

INSULINA EXÓGENA

Al principio la aplicación de insulina se hacía a través de la inyección de extractos de insulina regular, cuya duración era de 4-6 h, por lo que el paciente necesitaba múltiples aplicaciones de insulina al día, que realizaba con jeringas de vidrio. Sin embargo, en 1936, Hagedorn y Jensen combinaron insulina con protamina, una proteína de pescado que cristaliza la insulina en hexámeros y retrasa su liberación, pues para su circulación la insulina debe encontrarse en su forma monomérica. En el mismo año Scott y Fisher propusieron la adición de zinc, creando el complejo protamina zinc agregado a la insulina, pero no fue hasta 1946 cuando se introdujo la insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH), cuya duración se extendió a 4-12 h posteriores a su aplicación. Durante muchos años se usó insulina NPH en combinación con insulina rápida, inyectadas una o dos veces al día. Este periodo es visto por muchos como la «era oscura» de la terapia con insulina, pues condicionó el desarrollo de una alta tasa de complicaciones relacionadas con la DM[1,6].

Un estudio que resultó un hito en la historia de la diabetes fue el DCCT (Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes), en el cual se demostró que el tratamiento intensivo reducía el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) o la progresión de las mismas en comparación con el tratamiento convencional[7]. En la actualidad está claro que si un órgano endocrino pierde su función secretora, la sustitución de la hormona correspondiente de forma ideal debe imitar la fisiología de tal glándula endocrina,

por lo que se invita al lector a conocer la fisiología de la secreción de la célula β, para sincronizar los diferentes elementos que se incluyen en el tratamiento de la diabetes, en particular la DM1, con el objetivo de alcanzar el mejor control glucémico y, por ende, prevenir el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM.

Tipos de insulinas humanas o análogos

La ingeniería genética ha permitido la disponibilidad casi ilimitada de insulinas humanas (NPH y regular), así como el desarrollo de análogos de la insulina, que se definen como insulinas diseñadas a partir de la modificación de la estructura primaria de la insulina humana, lo cual les confiere propiedades farmacológicas particulares. En 1996 se lanzó el primer análogo de la insulina de acción rápida, la insulina lispro, seguida de la insulina aspart y la glulisina; en el año 2000 se lanzó al comercio el primer análogo de la insulina de acción prolongada, la insulina glargina, seguida en el 2005 por la insulina detemir y en el 2015 por la insulina degludec.

Las moléculas de insulina, una vez inyectadas en el tejido celular subcutáneo, forman hexámeros que luego se convierten en monómeros para poder ingresar a los capilares y de ahí a la circulación general. Se han desarrollado tres técnicas para modificar la tasa de conversión de hexámeros a monómeros:

- Alteración de la secuencia de aminoácidos.
- Agregar un ácido graso para modificar la unión entre los hexámeros y su impacto en el transporte con la albúmina en el ambiente sanguíneo.
- Uso de aditivos que influyen en la tasa de absorción.
- En la actualidad, las insulinas disponibles para su uso en la población con DM, tanto humanas como análogos, se clasifican de acuerdo a su tiempo de acción[8]; *grosso modo* se pueden clasificar de la siguiente manera:
- Insulinas humanas:
  - Insulina humana de acción rápida o regular.
  - Insulina humana de acción intermedia (NPH).
- Análogos de la insulina:
  - Ultrarrápida: aspart ultrarrápida y lispro.
  - Rápida: aspart, lispro, glulisina.
  - Acción prolongada: glargina, detemir y degludec.

En la tabla 1 se describen las características (tiempo de inicio de acción, pico máximo y duración, así como la modificación en su estructura) de las insulinas humanas y en las tablas 2 y 3, las de los análogos de la insulina ultrarrápida, rápida y de acción prolongada, respectivamente; en la actualidad también se cuenta con insulina más concentrada, útil en pacientes que requieren dosis altas de insulina (Tabla 4).

GUÍA DE TRATAMIENTO CON INSULINA

En el DCCT se demostró que la terapia intensiva con múltiples inyecciones diarias o la infusión continua de glucosa disminuye la hemoglobina glicada

Tabla 1. Insulinas humanas

Insulina	Modificación	Inicio de acción (h)	Pico máximo	Duración (h)
Regular	Idéntica a la insulina humana	0.5-1	2-4	5-8
NPH	Adición de protamina, lo que provoca una solución cristalizada	2-4	4-12	12-24

Tabla 2. Análogos de la insulina ultrarrápida y rápida

Insulina	Modificación	Inicio de acción (h)	Pico máximo	Duración (h)	Población
Análogos de acción ultrarrápida					
Lispro[9] Lyumjev	ababc*trepostinil (vasodilatador local) y citrato (inhibidor de la formación de hexámeros)	0.2	1-3	5	Aprobada en adultos
Aspart[10] ultrarrápida Fiasp	La niacinamida y la L-arginina favorecen una rápida disociación de los hexámeros	0.1-0.2	1-3	3-5	> 2 años
Análogos de acción rápida					
Aspart	Sustitución de un aminoácido en la cadena B (aspart por prolina en B28)	0.15-0.35	1-3	3-5	> 2 años
Glulisina	Sustitución de 2 residuos de aminoácidos en la cadena B	0.15-0.35	1-3	3-5	> 4 años
Lispro	Inversión de 2 aminoácidos de la cadena B	0.15-0.35	1-3	3-5	> 3 años

A1c (HbA1c) y se asocia con mejores resultados a largo plazo; con una Hba1C < 7% se redujeron las complicaciones microvasculares aproximadamente un 50% a más de seis años de tratamiento. Sin embargo, el esquema multidosis fue asociado con una mayor tasa de hipoglucemia severa (62 vs. 19 episodios por 100 pacientes/año de terapia)[11].

Con base en la literatura médica, en la actualidad se considera que el objetivo de tratamiento es mantener la glucosa dentro del nivel lo más cercano posible a la normalidad, para disminuir el riesgo de complicaciones agudas

Tabla 3. Análogos de la insulina de acción prolongada

Insulina	Modificación	Inicio de acción (h)	Pico máximo	Duración (h)	Ventajas
Análogos de acción prolongada					
Glargina	Sustitución de un aminoácido en la cadena A y adición de 2 en la cadena B, favorece precipitación	2-4	8-12	22-24	> 6 años
Detemir	Remoción de aminoácido en la cadena B y acilación con ácido graso	1-2	4-7	20-24	Variabilidad intrasujeto más baja > 2 años
Degludec	Deleción de treonina en B30 y adición de un ácido graso de 16 C unido a lisina en B29 formando un depósito multihexamérico	0.5-1.5	Mínimo	> 42 h	Menor riesgo de hipoglucemia Mayores de 1 año de edad Puede mezclarse > 1 año

Tabla 4. Análogos de la insulina de acción prolongada concentrados

Insulina	Modificación	Inicio de acción (h)	Pico máximo	Duración (h)	Ventajas
Glargina U-300	300 UI/1 ml	2-6	No tiene	30-36	Mayor duración Perfil cinético más plano Menor incidencia de hipoglucemia > 5 años
Degludec U-200	200 UI/1 ml	0.5-1.5	No tiene	> 42	Sin cambios > 1 año menor riesgo de hipoglucemia

asociadas al tratamiento (hipoglucemia) o al descontrol glucémico (cetoacidosis) y crónicas (microvasculares y macrovasculares).

La recomendación en cuanto a la insulinoterapia en personas con DM1 tiene como premisa imitar la secreción de insulina por el páncreas, a través de un esquema basal-bolo, que conlleva la aplicación de al menos dos tipos de insulina con múltiples inyecciones subcutáneas o bien un tipo de insulina infundido a través de una cánula por una microinfusora; otro aspecto del tratamiento consiste en evitar amplias variaciones en la glucemia[12].

A continuación, se revisarán los aspectos para poder calcular e indicar un esquema de insulina, lo cual depende de diversos factores.

Dosis

La dosis correcta de insulina es aquélla que permite el mejor control glucémico en un niño o adolescente, sin causarle problemas obvios de hipoglucemia, y permite una ganancia de peso y talla armónicas[13].

La dosis, en general, se calcula por kilogramo de peso 0.4-1 UI/Kg/día[12].

Se sugiere por edad:

– Fase de remisión: < 0.5 UI/kg/día.
– Prepúberes: 0.7-1 UI/kg/día.
– Adolescentes: 1-2 UI/kg/día.

Es importante recordar que la dosificación es dinámica y depende de los resultados del automonitoreo.

El esquema de tratamiento que se elija debe tomar en cuenta la situación económica, social y educativa de la familia. Los siguientes principios serán consistentes en todos los modos de administración[14].

El esquema de reemplazo de insulina típicamente incluye:

– Insulina basal (NPH o análogo de la insulina de acción prolongada).
– Insulina preprandial (clásicamente análogos de la insulina de acción rápida).
– Insulina en correcciones (insulina rápida o sus análogos).

Desde el inicio de la terapia con insulina se han descrito diferentes esquemas de aplicación; uno de los más conocidos es la terapia convencional descrita en el DCCT, que se define por una o dos aplicaciones diarias de insulina intermedia y rápida y el automonitoreo diario en orina o sangre, en contraste con la terapia intensiva, que se define por la administración de insulina tres o más veces al día o el uso de microinfusora, y en cuyo caso la dosis se ajusta acorde a los resultados del automonitoreo en sangre (realizado al menos cuatro veces al día), los alimentos y la actividad física.

Los diversos esquemas de insulina pueden clasificarse de acuerdo al número de inyecciones, los tipos de insulina o la medición de la glucosa capilar.

Para elegir el esquema de insulina hay que considerar los siguientes factores:

– Edad.
– Peso.
– Estadio puberal.
– Duración y fase de la diabetes.
– Estado de los sitios de inyección.
– Plan de alimentación.
– Ejercicio.
– Rutina diaria.
– Resultados de HbA1c y monitoreo.
– Enfermedades intercurrentes.

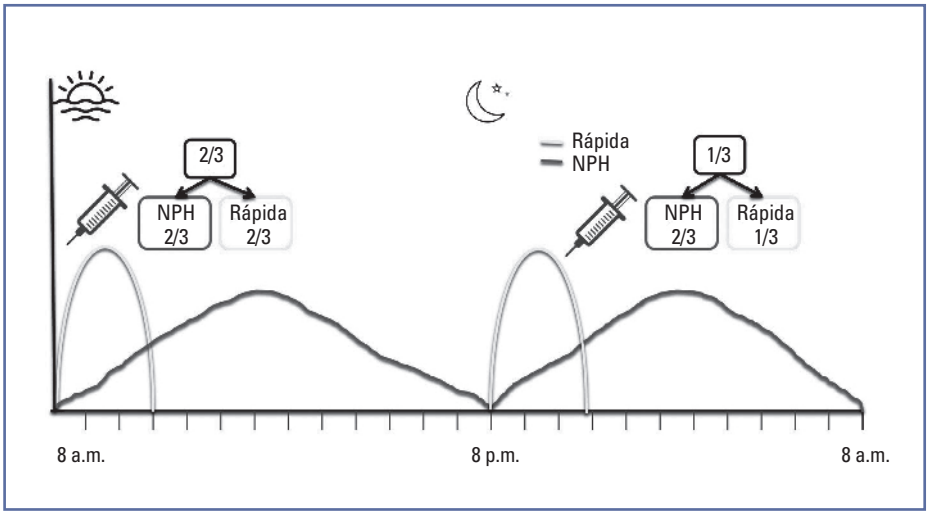


Figura 1. Esquema convencional de insulina.

– En comparación con el esquema convencional en la actualidad los principales puntos de interés de los diferentes esquemas de insulinoterapia en la población pediátrica son los siguientes:

Esquemas de aplicación de la insulina

Esquema de dos dosis

Este esquema puede elegirse para reducir el número de inyecciones en pacientes con pobre adherencia al tratamiento, en pacientes en fase de remisión o «luna de miel» o cuando el acceso al tratamiento de la diabetes es muy limitado[13]. La Federación Internacional de Diabetes[15] sugiere como punto de inicio administrar dos tercios de la dosis total de insulina calculada antes del desayuno y un tercio antes de la cena; a su vez, se recomienda que un tercio de la dosis sea de insulina rápida y dos tercios de insulina NPH (Fig. 1).

Por ejemplo:

Escolar de 36 kg × 0.5 UI/kg/ día = 18 UI de dosis total / 3

12 UI predesayuno, de las cuales 2/3 NPH = 8 UI y 1/3 de insulina rápida = 4 UI

6 UI precena: 2/3 NPH = 4 UI + 1/3 rápida = 2 UI

Es común que se mezcle la insulina NPH con la insulina de acción rápida en la misma jeringa; se sugiere cargar primero en la jeringa la insulina de acción rápida.

La Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y Adolescente (ISPAD) en el 2018 refirió que de la dosis total de insulina aproximadamente el 30-45% debe ser basal. De forma similar a otros esquemas referidos, como calcular un tercio de la insulina total de dosis basal y el resto en bolos preprandiales, se sugiere

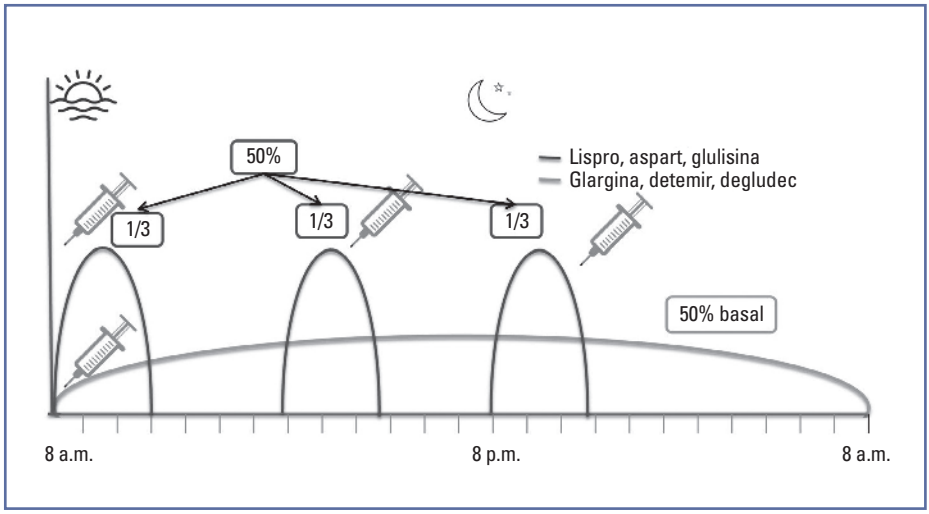


Figura 2. Esquema multidosis (basal/bolo).

el uso de dos tercios de dosis basal por la noche y un tercio por la mañana, sobre todo en pacientes en pubertad que tienen elevación de la glucosa por la acción de hormonas contrarreguladoras[16].

Esquema multidosis (esquema basal/bolo)

Es el esquema de elección, debido a que se considera que tiene la mejor posibilidad de imitar el perfil fisiológico de la insulina con ajuste de dosis.

- Si se va a usar insulina intermedia (NPH) + regular:
  - El 70% de la dosis total como insulina de acción rápida dividida en 3-4 bolos preprandiales.
  - El 30% de la dosis total de insulina NPH en una sola aplicación vespertina.
- Si se trata de insulina de acción rápida y análogo de la insulina de acción prolongada (Fig. 2).
  - El 50% de la dosis total será de insulina de acción rápida dividida en 3-4 bolos preprandiales.
  - El 50% de la dosis total de análogo de la insulina de acción prolongada; en algunas ocasiones la dosis no dura 24 h, por lo que se sugiere dividir la dosis en dos, una matutina y una vespertina.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), para el esquema intensivo recomienda que un 30-50%, de la dosis total de insulina se aplique como basal y el resto en bolos prerandiales de insulina rápida o ultrarápida, cuyo calculo de dosis debe basarse en el conteo de carbohidratos[11].

Algunos autores han estudiado la dosis inicial de insulina basal calculando un aproximado de 0.2 UI/kg/día, y de acuerdo a sus resultados se refiere que a menor insulina basal en relación con la insulina total diaria, mejor control glucémico reflejado en la HbA1c[17].

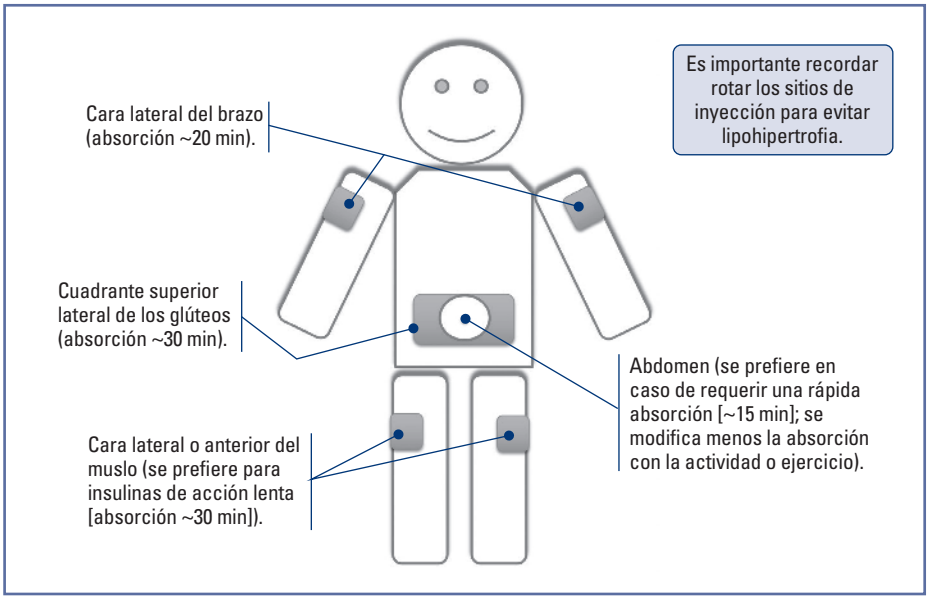


Figura 3. Sitios de aplicación de la insulina.

Sitios de aplicación de la insulina (Fig. 3)

- Abdomen (se prefiere en caso de requerir una rápida absorción [~15 min]; se modifica menos la absorción con la actividad o ejercicio).
- Cara lateral o anterior del muslo (se prefiere para insulinas de acción lenta [absorción ~30 min]).
- Cuadrante superior lateral de los glúteos (absorción ~30 min).
- Cara lateral del brazo (absorción ~20 min).

Es importante recordar rotar los sitios de inyección para evitar lipohipertrofia.

Los principales problemas relacionados con la inyección son hipersensibilidad a la insulina y lipoatrofia.

Factores que modifican la absorción

Son los siguientes:

- Edad (la absorción es más rápida en niños pequeños, por el menor tejido subcutáneo).
- Masa grasa.
- Dosis de insulina (más dosis, absorción más lenta).
- Sitio y profundidad de la inyección subcutánea.
- Ejercicio.
- Concentración de insulina.
- Temperatura corporal y ambiental (a mayor temperatura, más rápida absorción).

Tabla 5. Dispositivos para la aplicación de insulina.

Jeringas	Plumas	Catéteres subcutáneos
– 0.3 ml: permite dosificar 0.5 UI – 0.5 ml: permite dosificar 1 UI – 1 ml: permite dosificar 2 UI – Agujas: se sugiere usar agujas de 4-8 mm (30-32 G)	– Contienen cartuchos precargados con insulina; sólo se coloca la aguja para su aplicación – Agujas de 4-6 mm	– Insuflon – I-port

Dispositivos para la aplicación de insulina (Tabla 5)

En cuanto a la conservación de la insulina, se sugiere lo siguiente:
- Mantenerla en refrigeración (4-8 °C), nunca congelarla.
- No calentarla o dejarla al sol (dentro del auto).
- No usar en caso de cambiar de apariencia.
- Un vial que se ha mantenido en refrigeración debe descartarse a los tres meses y en caso de estar a medio ambiente, a los 30 días (< 25 °C)[13].

AJUSTE DE INSULINA (TABLA 6)

Cuando el paciente presenta hiperglucemia matutina se deben investigar dos fenómenos:
- Fenómeno de rebote o Somoyi: hiperglucemia «inexplicable», que se caracteriza por un evento de hipoglucemia seguido de una hiperglucemia posterior a la corrección con alimentos + efecto de hormonas contrarreguladoras.
- Fenómeno del alba o amanecer: la glucosa tiende a elevarse en las primeras horas de la mañana (después de las 5 a.m.) por el incremento fisiológico de hormonas contrarreguladoras (ciclo circadiano), de la resistencia a la acción de la insulina y de la producción de glucosa hepática, mecanismos más potentes durante la pubertad.

En el paciente que realiza conteo de carbohidratos, si la glucemia post prandial se encuentra en forma frecuente fuera de objetivo, se sugiere ajustar el índice. En caso de encontrarse con un conteo de carbohidratos y elevación la de glucosa poscomida, se sugiere ajustar el índice insulina/carbohidratos, que se calcula a través de la regla de 500 (500 / dosis total de insulina al día).

La dosis de corrección es útil para calcular la dosis de insulina rápida que se requiere aplicar en caso de hiperglucemia; también se le llama factor de sensibilidad y se calcula con la regla de 1,800, donde se divide 1,800 por la dosis total al día, y el resultado será la cantidad de miligramos por decilitro que desciende una unidad de insulina rápida.

INSULINA Y EJERCICIO

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda checar la glucosa antes de realizar ejercicio y diferir la actividad física intensa en caso de

Tabla 6. Acciones para el ajuste de dosis

Glucosa elevada > 180 mg/dl		
Horario		Modificar
Antes del desayuno*		Incrementar la dosis de insulina precena basal
Antes de la comida o cena		Incrementar insulina basal del predesayuno
Después de las comidas		Incrementar insulina rápida preprandial correspondiente
Glucosa baja < 70 mg/dl		
Predesayuno o madrugada		Disminuir insulina basal precena
Precomida		Disminuir insulina basal predesayuno
Posprandial		Disminuir insulina rápida preprandial correspondiente

*Investigar el fenómeno del alba o Somoyi.

encontrarse con una marcada hiperglucemia (> 350 mg/dl), una cetonuria moderada o intensa y/o β hidroxibutirato > 1.5 mmol/l[12].

La ISPAD sugiere medir las cetonas antes de iniciar el ejercicio, preferentemente en la sangre; en caso de encontrarse > 1.5 mmol/l o cetonas urinarias 2+ o 4 mmol/l, el ejercicio está contraindicado, así como en caso de tener hiperglucemia > 250 mg/dl con cualquier evidencia de incremento de cetonas (cetonuria o cetonemia > 0.5 mmol/l). En este caso, además de estar contraindicado realizar actividad física, se indicará la aplicación de insulina de acción rápida de corrección (0.05 U/kg)[18].

La prevención o tratamiento de la hipoglucemia asociada a la actividad física puede incluir disminuir la insulina preprandial de la comida previa al ejercicio y/o incrementar el aporte de alimentos; se deberá evitar aplicar insulina en sitios anatómicos involucrados en alta actividad muscular acorde al ejercicio a realizar; debemos recordar que el riesgo de hipoglucemia se incrementa con el ejercicio moderado o intenso inmediatamente después y hasta 7-11 h después del ejercicio.

La ADA realiza las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con microinfusora, bajar la insulina basal 10-50% o suspender 1-2 h durante el ejercicio.
- En pacientes con insulina de acción prolongada basal, disminuir un 20% después de realizar actividad física.

Es necesario monitorizar frecuentemente la glucosa antes, durante y después de realizar ejercicio, así como tener acceso a carbohidratos simples.

Los objetivos de glucosa de forma previa a realizar actividad física deberán ser de entre 126 y 180 mg/dl; sin embargo, deben individualizarse de acuerdo

al tipo, intensidad y duración de la actividad. Para actividad de intensidad baja o moderada de 30-60 min si el paciente está en ayunas, puede ser suficiente consumir 10-15 g de carbohidratos. De forma posterior al bolo de insulina, considerar 0.5-1 g de carbohidratos/kg por hora de ejercicio[12].

Se recomienda prohibir el ejercicio basado en resistencia y anaerobio en los pacientes que tengan complicaciones crónicas como retinopatía proliferativa o nefropatía, debido a que favorece el incremento de la presión arterial[18].

DÍAS DE ENFERMEDAD

Las enfermedades intercurrentes, especialmente las asociadas a fiebre, elevan los niveles séricos de glucosa como consecuencia de las hormonas de estrés, al promover la glucogenólisis, gluconeogénesis y resistencia a la insulina. En cuanto a las enfermedades con síntomas gastrointestinales como diarrea o vómito, pueden favorecer la presencia de hipoglucemia por disminuir el consumo de alimentos, pobre absorción y cambios en la motilidad intestinal. Sin embargo, se sugiere seguir algunas indicaciones generales:

- No omitir la aplicación de insulina. Se puede requerir alguna modificación de la dosis de acuerdo a los niveles de glucemia capilar. En caso de no poder realizar un adecuado monitoreo de la glucosa y las cetonas en casa, se sugiere acudir a un centro de atención médica.
- Evaluar y tratar la enfermedad aguda.
- Incrementar el monitoreo de la glucosa a cada 3-4 h (más frecuentemente en caso de que haya grades fluctuaciones):
  - Medir la cetonas 1-2 veces al día. Se prefiere la medición en la sangre, pero si no está disponible, es útil la medición en la orina.
  - Si es posible, medir las fluctuaciones del peso corporal.
- El objetivo es mantener la glucosa en 70-180 mg/dl y las cetonas séricas, por debajo de 0.6 mmol/l. Si la glucosa se encuentra alta, con cetonas, se requiere insulina extra:
  - Cetonas bajas o ausentes: administrar el 5-10% de la dosis total de insulina diaria o 0.05-0.1 UI/kg de insulina rápida cada 2-4 h. Los usuarios de microinfusora de insulina pueden incrementar la dosis basal de forma temporal del 10 al 30% por 2-4 h o más tiempo en caso de ser necesario.
  - Cetonas moderadas o altas: administrar el 10-20% de la dosis total de insulina diaria o 0.1-0.2 UI/kg de insulina rápida y repetir cada 2-4 h. Los usuarios de microinfusora de insulina pueden incrementar la dosis basal de forma temporal del 20 al 50% por 2-4 h o más tiempo en caso de ser necesario.
- Medidas de soporte:
  - Mantener una hidratación adecuada.
  - Administrar alimentos fácilmente digeribles en caso de pérdida de apetito.
  - Tratar la fiebre con antipiréticos.
- Si se presenta vómito en un niño con diabetes, siempre se debe considerar como un signo de deficiencia de insulina hasta demostrar lo contrario.

- El ejercicio extenuante en esta situación está contraindicado.
- Considerar la hospitalización en las siguientes circunstancias:
  - Niños muy pequeños con DM1 (< 5 años).
  - Pérdida progresiva de peso, que puede sugerir deshidratación.
  - Nausea o vómito persistente que eviten la adecuada hidratación.
  - Aliento afrutado o a cetonas.
  - Cetonas séricas > 1.5 mmol/l o cetonas urinarias persistentes pese a la aplicación de insulina e hidratación.
  - Datos sugestivos de cetoacidosis, como dolor abdominal, respiración de Kussmaul, cansancio, confusión, cambios del estado neurológico, confusión, etc.
  - Incapacidad de monitorizar la glucosa en casa.
  - Enfermedad aguda severa.
  - Cetonuria persistente[19].

Insulina y menstruación

Se han detectado mayores niveles de glucosa durante la fase lútea del ciclo menstrual.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es la complicación iatrogénica aguda más común en la DM1, que interfiere en las actividades diarias, limita el óptimo control glucémico y afecta a la calidad de vida. El miedo a eventos de hipoglucemia puede inducir ansiedad, lo que en algunos pacientes y su familia puede ser un disruptor para realizar las actividades diarias o un tratamiento de la diabetes subóptimo.

En cuanto a su definición, se trata de todos los eventos en donde los niveles de glucosa sérica son tan bajos como para provocar signos o síntomas, que incluyen la alteración de la función cerebral y la exposición a daño. De acuerdo a la ISPAD, la hipoglucemia se clasifica de la siguiente forma:

- Alerta de hipoglucemia < 70 mg/dl: requiere atención para prevenir una hipoglucemia.
- Hipoglucemia seria < 54 mg/dl: suele presentar síntomas neurogénicos y disfunción cognitiva.
- Hipoglucemia severa: se define como un evento asociado con un deterioro cognitivo grave (coma y/o crisis convulsivas) y requiere de asistencia de otra persona para administra carbohidratos, glucagón o realizar actividades correctivas.

Signos y síntomas

En general, se clasifican acorde a la fisiopatología que los detona en la figura 4.

Figura 4. Síntomas de hipoglucemia.

Factores precipitantes:
– Exceso de aplicación de insulina.
– Disminución en la ingesta de alimentos.
– Ejercicio.
– Consumo de alcohol.
Factores de riesgo:
– Hipoglucemia asintomática.
– Antecedente de hipoglucemia severa.
– Mayor duración de la diabetes.
Comorbilidades:
– Enfermedad celíaca.
– Enfermedad de Addison.
– Hipotiroidismo.

Tratamiento

Un estudio pediátrico demostró que 0.3 g/kg de carbohidratos simples (tabletas de glucosa, jugo de naranja y dulces llamados mentos) fue suficiente para resolver la hipoglucemia en la mayoría de los niños, sin rebote de hiperglucemia en la siguiente comida[20].

En 1990 Slama, et al. propusieron la corrección de la hipoglucemia con la administración de 15 g de carbohidratos simples (glucosa en solución, tabletas o gel), la cual alcanza la máxima respuesta de glucosa sanguínea a los 15-20 min; este es el origen de la llamada regla de los 15[21], un tratamiento ampliamente extendido en los diversos centros de atención de la diabetes (Fig. 5).

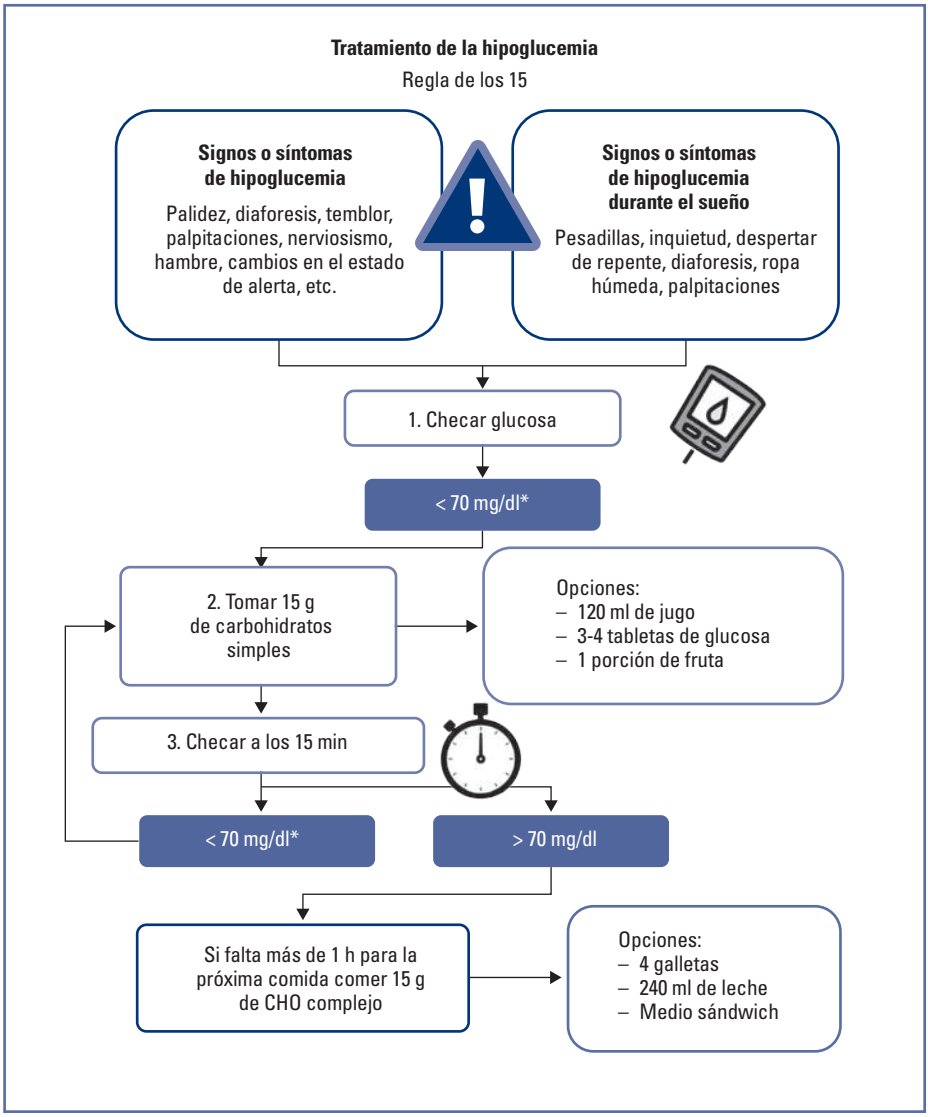


Figura 5. Regla de los 15: algoritmo para el tratamiento de la hipoglucemia. *Si la glucosa es < 70 mg/dL, repetir la Regla de los 15. CHO: carbohidrato.

Finalmente, para el tratamiento de la hiploglucemia severa se sugiere la administración de glucagón, el cual se comercializa en dos presentaciones:

- Polvo liofilizado, que debe ser mezclado con su diluyente a una concentración de 1 mg/ml y puede ser administrado por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. La dosis recomendada se basa en el peso corporal: > 25 kg, 1 mg; < 25 kg, 0.5 mg. Entre sus efectos adversos se describen náusea y vómito.
- Polvo de aplicación por vía nasal (presentación unidosis), en dosis de 3 mg. Está indicado en pacientes a partir de los cuatro años de edad[22].

La eficacia del glucagón puede depender de la reserva de glucógeno en el hígado, siendo menos efectivo en caso de ayuno prolongado.

Si el paciente está hospitalizado, se puede administrar hipoglucemia intravenosa; se recomienda una dosis de solución glucosada al 10-20%, calculando la administración de 200-500 mg/kg de glucosa; otra opción son 2 ml/kg de solución glucosada al 25%.

EXTRAS

Otras presentaciones de insulina son:

- Insulina inhalada de acción rápida: aprobada por la *Food and Drug Administration* en adultos, se halla en estudio de seguridad pulmonar a largo plazo.
- Insulina oral: se han investigado algunos mecanismos, pero no han sido económicamente viables.
- En cuanto al futuro:
- Insulina con estabilidad térmica. Cuando no se puede mantener la cadena de frío, las moléculas de insulina sufren cambios conformacionales proteicos acelerados que dan lugar a la formación de fibrillas de amiloide. Este proceso es irreversible y se conoce como fibrilación. Se están investigando insulinas con estabilidad térmica. El candidato más prometedor es un análogo de la insulina de cadena única de 57 residuos (SCI-57) que resiste la fibrilación térmica *in vitro* y exhibe propiedades biológicas equivalentes a la insulina nativa en modelos animales *in vivo*.
- Insulina hepatoselectiva. La insulina endógena, una vez secretada por las células β, viaja al hígado a través de la circulación portal, ejerciendo su acción hepática antes de ingresar a la circulación sistémica. Esto no ocurre con la insulina exógena subcutánea, lo que da como resultado una infrainsulinización del hígado con una supresión subóptima de la gluconeogénesis hepática y una sobreinsulinización de los órganos periféricos, con mayor riesgo de resistencia a la insulina, hipoglucemia y aumento de peso. Se ha intentado desarrollar insulinas hepatoselectivas que restauren el gradiente normal de insulina portal/periférico, y entre éstas está la insulina peglispro. Por ahora se ha descontinuado su uso en un estudio clínico en fase III por alteraciones en las enzimas hepáticas y los lípidos.
- Insulina molecular sensible a la glucosa. El sistema basado en polímeros consta de moléculas de insulina contenidas dentro de una vesícula basada en una matriz polimérica sensible a la glucosa compuesta de proteínas de unión a glucosa, glucosa oxidasa o ácido fenilborónico. Cuando se exponen a mayores concentraciones de glucosa intersticial ambiental, estas vesículas sufren cambios conformacionales y liberan una cantidad correspondiente de insulina para una absorción sistémica.
- Liberación de insulina en base a la glucosa de forma mecánica. Páncreas artificial con algoritmos inteligentes en sistemas de asa cerrados en microinfusoras[8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathieu C, Martens PJ, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17(12):715-25.
2. Sanger F. Chemistry of Insulin: Determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life processes. Science. 1959;129(3359):1340-4.
3. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. En: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2014 Feb 1.
4. Rorsman P, Eliasson L, Renström E, et al. The Cell Physiology of Biphasic Insulin Secretion. Physiology. 2000;15(2):72-7.
5. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018;98(4):2133-223.
6. Kurtzhals P, Nishimura E, Haahr H, et al. Commemorating insulin's centennial: engineering insulin pharmacology towards physiology. Trends Pharmacol Sci. 2021;42(8):620-39.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
8. Cheng R, Taleb N, Stainforth Dubois M, et al. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021;320(5):E886-E90.
9. Ficha técnica de Lyumjev. [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information_en.pdf
10. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. Diabetes Care. 2019; 42(7):1255-62.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S125-S43.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S208-S31.
13. Danne T, Phillip M, Buckingham B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27:115-35.
14. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et al. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;10 Suppl 12:58-70.
15. International Diabetes Federation. Pocket for Management of Diabetes in Childhood and adolescence in under-resourced countries. 2.ª ed. Federación Internacional de Diabetes, Bruselas, 2017.
16. Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacotherapy of type1 diabetes in children and adolescents: more than insulin? Ther Adv Endocrinol Metab. 2018;9(5):157-66.
17. Strich D, Balagour L, Shenker J, et al. Lower Basal Insulin Dose is Associated with Better Control in Type 1 Diabetes. J Pediatr. 2017;182:133-6.
18. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):205-26.
19. Laffel L, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer S. Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes. 2018;19(27):193-204. doi:10.1111/pedi.12741
20. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. Pediatr Diabetes. 2011;12(4 Pt 2):381-7.
21. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med. 1990;150(3):589-593.
22. BAQ-0002-USPI-20201027

Otros fármacos en el tratamiento de la diabetes

Ana Laura López Beltrán y Paola Esperanza Arroyo Becerril

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Reconocer el mecanismo de acción de nuevos fármacos como metformina y liraglutida.
- Mencionar de forma sucinta los estudios publicados en la literatura médica que señalan los beneficios potenciales en cuanto a reducción de peso, de hemoglobina glucosilada (HbA1c), cambios en el perfil de lípidos, etc.
- Explicar las dosis de forma breve y los efectos secundarios.

METFORMINA

El aumento global de la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes se ha acompañado de un incremento en la prevalencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), en particular en las poblaciones mestizas, como ocurre en México, donde los genes amerindios conllevan la existencia del genotipo ahorrador. En este contexto metformina es un fármaco recomendado en todas las guías de tratamiento de las personas que viven con DM2, que incluyen la población pediátrica, por su efecto en la sensibilización tisular a la insulina mejorando el metabolismo de la glucosa, sin acompañarse de ganancia de peso y con una reducción en el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes y su tratamiento[1].

Metformina (1,1-dimetilbiguanida) es el fármaco más utilizado para tratar la DM2 y es uno de los antidiabéticos orales incluidos en la lista de medicamentos esenciales recomendados por la Organización Mundial de la Salud, aunada, por supuesto, con cambios en el estilo de vida; la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes la consideran el fármaco oral de primera línea[2].

A diferencia de la mayoría de los medicamentos modernos, metformina se deriva de un producto natural utilizado en la medicina herbal (planta *Galega officinalis*)[3]. Es un agente antihiperglucémico eficaz que inhibe la producción de glucosa hepática, aumenta la captación de glucosa periférica e inhibe la absorción de glucosa en el intestino delgado. También ejerce efectos beneficiosos sobre los lípidos circulantes y exhibe características cardioprotectoras en los pacientes que viven con obesidad. Además, puede tener potencial terapéutico

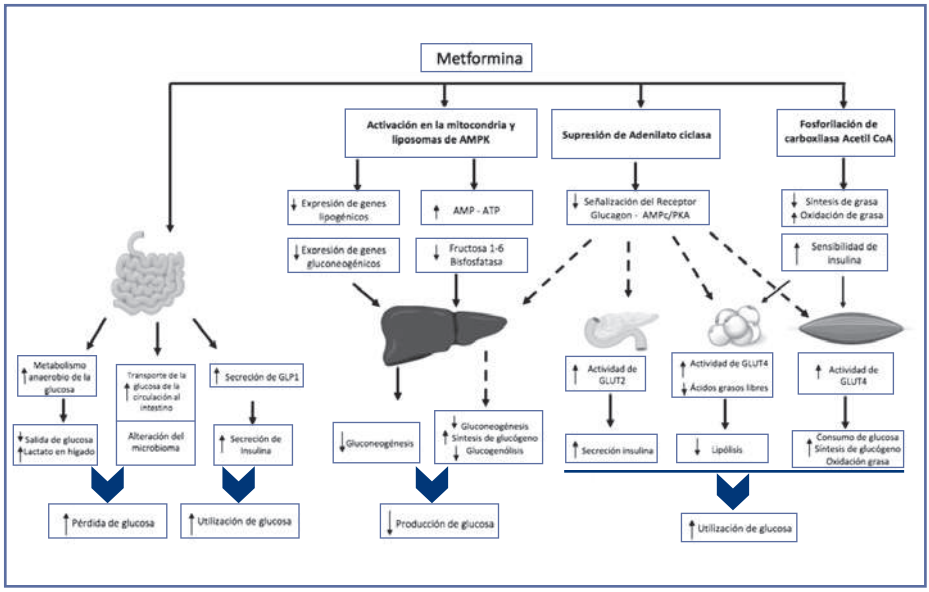


Figura 1. Tratamiento farmacológico *(adaptado de Soliman[1])*.

en otras condiciones en las que la resistencia a la insulina constituye parte de la patogenia, incluidas la obesidad, la prediabetes, el síndrome de ovario poliquístico y el hígado graso no alcohólico[4,5]. A pesar de su uso clínico durante 60 años, sus mecanismos moleculares de acción aún son debatidos. En la figura 1 se enuncian los efectos farmacológicos de la metformina[6].

Farmacocinética y mecanismo de acción

En humanos, después de la dosificación oral de metformina de liberación inmediata, aproximadamente el 70% de la dosis se absorbe en el intestino delgado y el resto pasa al colon antes de excretarse en las heces. La absorción intestinal de metformina está mediada principalmente por el transportador de monoamina de la membrana plasmática (PMAT/SLC29A4), que se expresa en el lado luminal de los enterocitos. Tiene una biodisponibilidad oral del 50-60% en ayunas y se absorbe lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1-3 h después de la ingesta de metformina y 4-8 h con las formulaciones de liberación prolongada. Tiene una vida media de alrededor de 5 h y se excreta por vía renal[7].

La dosis terapéutica para la mayoría de los pacientes está en el rango de 2 g por día, lo que sugiere que el efecto no es el resultado de una interacción con una proteína diana específica[8].

En el hígado, suprime la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina periférica en los tejidos sensibles a la insulina, como el músculo y el tejido adiposo, y mejora la utilización de la glucosa periférica[6]. Un efecto importante a largo plazo de metformina es que aumenta la sensibilidad a la

hepática a la insulina. Metformina también puede antagonizar la acción del glucagón, reduciendo así los niveles de glucosa en ayunas (FBG)[9].

En los enterocitos, metformina aumenta el metabolismo y la utilización de glucosa anaeróbica, lo cual da como resultado una absorción neta de glucosa reducida y un aumento en el suministro de lactato al hígado. Metformina aumenta la captación colónica y el metabolismo de la glucosa al aumentar la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), un efecto que se describe tanto para la liberación inmediata como para la retardada. Recientemente se ha demostrado que promueve el transporte de glucosa de la circulación a las heces[10]. Otro posible mecanismo de acción de metformina mediado por el intestino implica la alteración del microbioma intestinal. Los aumentos dependientes de metformina en *Escherichia* spp y la disminución en *Intestinibacter* spp se han observado consistentemente en la DM2 asociada con el uso de metformina[11]. La evidencia científica actual sugiere que metformina podría mejorar la metainflamación inducida por la obesidad a través de efectos directos o indirectos sobre las células inmunitarias residentes en los tejidos cuyo metabolismo depende de insulina, como el adiposo, el gastrointestinal y el hepático[9].

Efectos secundarios

En todos los ensayos en los que se ha valorado metformina se ha informado de eventos adversos; los más comunes son de tipo gastrointestinal en el 26% de los niños tratados con este fármaco frente al 13% observado en el grupo de control[12]. Otros efectos secundarios intestinales reportados son dolor abdominal transitorio, diarrea y náuseas, los cuales se pueden minimizar en la mayoría de los casos con una titulación lenta de la dosis durante tres o cuatro semanas e instrucciones para tomar el medicamento acompañado con alimentos. Estos efectos secundarios también pueden atenuarse con el uso de formulaciones de liberación prolongada[13].

Por otras parte, la Asociación Koreana de Diabetes y la Sociedad Koreana de Nefrología[14] especifican que metformina no debe iniciarse cuando la tasa de filtrado glomerular (TFGe) se encuentra entre 30 y 44 mL/minuto/1.73 m2 y que esta indicada si la TFGe es <30 mL/minuto/1.73 m2 de superficie corporal.

El uso a largo plazo de metformina también se ha asociado con niveles elevados de homocisteína y malabsorción de vitamina B_{12}. La malabsorción de esta vitamina ocurre en el 30% de los pacientes que viven con diabetes tratados con metformina. Las manifestaciones más tempranas de la deficiencia de vitamina B12 son entumecimiento y parestesia en los pies, después se pueden agregar debilidad muscular, ataxia, alteración del esfínter y cambios en el estado mental. La anemia macrocítica asociada a la deficiencia de vitamina B_{12} suele estar precedida por el desarrollo de neuropatía. Si bien la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} es reversible, el progreso de la neuropatía sólo se detiene pero no se revierte con el inicio de la terapia con vitamina B_{12}. Se debe considerar el control periódico de los niveles de esta vitamina[15,16].

Diabetes *mellitus* tipo 2

En el 2016 más de 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso u obesidad, sin embargo en el 2019 se reportaron 38 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad. Este aumento en la prevalencia que incluyo a menores de 5 años se acompaño de la aparición y aumento en la prevalencia de DM2 en población pediátrica[17]. Este aumento de la prevalencia estuvo acompañado de la aparición y aumento de la prevalencia de la DM2. Según las ubicaciones geográficas, la DM2 representó entre el 8 y el 45% de los casos nuevos de diabetes infantil[18]. Metformina ha sido aprobada en EE.UU. por la *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar a niños con DM2 a partir de los 10 años. La ADA en la práctica clínica y la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica en sus guías recomendaron metformina como tratamiento de elección en los adolescentes con diagnóstico incidental de DM2 o metabólicamente estables (HbA1c < 8.5% y asintomáticos), con función renal normal[19];, aunado desde el inicio a un programa que modifique su estilo de vida, el cual incluye un plan de nutrición y actividad física[20].

En muchos estudios, metformina demostró ser tanto segura como eficaz para el tratamiento de pacientes pediátricos con DM2 (de 10 a 16 años de edad)[21].

Los datos del estudio TODAY *(Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth)* probaron tres enfoques: metformina sola, metformina más rosiglitazona y metformina más intervención en el estilo de vida. El ensayo clínico a 3.9 años de duración mostró que el enfoque de metformina más rosiglitazona fue el tratamiento más eficaz para la DM2, seguido de metformina más intervención en el estilo de vida y luego metformina sola[22]. El estudio TODAY demostró la eficacia a corto plazo de metformina más la educación en la diabetes en una gran población de adolescentes con diversidad étnica y geográfica con DM2 de inicio reciente que completaron al menos ocho semanas de tratamiento. Este estudio evidenció una mejoría a corto plazo en el control glucémico y los factores de riesgo metabólico cardiovascular en una gran proporción de adolescentes con DM2[23]. En el 2019 Wei, et al.[24] publicaron un estudio observacional de los efectos de metformina en los niveles de glucosa sérica y la función de las células β pancreáticas en niños con DM2. En este estudio se incluyeron 65 sujetos con DM2; en el grupo A (n = 30) se usó metformina y en el B, insulina (n = 35). No se documentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A y B en cuanto a género, edad, índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT) o colesterol de baja densidad (C-LDL), indicando que los dos grupos eran comparables. Antes del tratamiento no hubo diferencias significativas en cuanto a IMC, FBG o HbA1c ($p > 0.05$). A las 12 semanas de tratamiento estos indicadores fueron más bajos desde el punto de vista estadístico en ambos grupos ($p < 0.01$), aunque no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$), como se muestra en la tabla 1.

En la figura 2 se pueden observar los cambios en el IMC, en la hiperglucemia, en la glucosa plasmática en ayuno (FBG) y en la glucosa plasmática 2 h posprandial en sujetos tratados con metformina.

Tabla 1. Efectos de metformina sobre la glucosa plasmática

	Grupo A	Grupo B	t	p
IMC antes del tratamiento (kg/m^2)	31.35 ± 2.31	30.39 ± 3.27	1.345	0.183
IMC después del tratamiento (kg/m^2)	24.52 ± 2.49*	23.49 ± 3.92*	1.240	0.219
FBG antes del tratamiento (mmol/l)	11.32 ± 2.34	12.37 ± 2.12	1.898	0.062
FBG después del tratamiento (mmol/l)	4.57 ± 1.37*	4.61 ± 1.47*	0.113	0.911
Glucosa posprandial 2 h	15.34 ± 3.49	14.38 ± 4.38	0.966	0.338
Glucosa posprandial 2 h	7.54 ± 0.37*	7.37 ± 0.72*	1.167	0.248
HbA1c antes del tratamiento	8.92 ± 2.41	9.37 ± 1.47	0.923	0.360
HbA1c después del tratamiento	5.28 ± 1.38*	5.62 ± 0.92*	1.183	0.241

Adaptado de Wei, et al.[24].

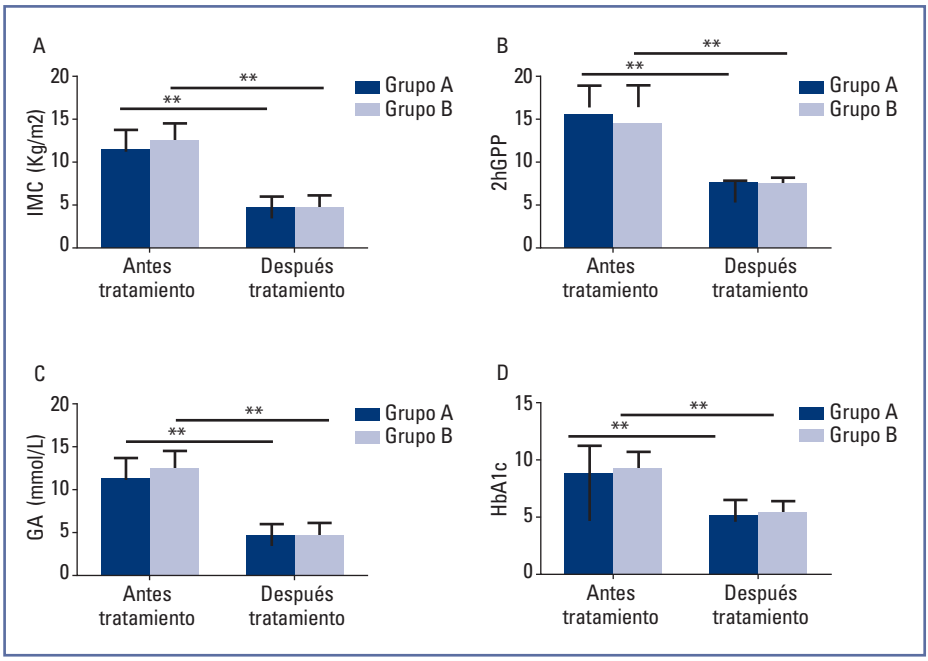


Figura 2. Comparación del efecto hipoglucemiante. **A** Cambios en índice de masa corporal (IMC). **B.** Cambios en glucosa postprandial (GPP) a 2 horas. **C.** Cambios en glucosa de ayuno (GA). **D.** Cambios en Hb glicada A1c (HbA1c). **P < 0.01.

En el 2018 Nobuo, et al.[25] realizaron un estudio en Japón para evaluar la seguridad y eficacia de metformina como monoterapia en niños y adolescentes con DM2. El cambio medio de la HbA1c en la visita final a las 24 semanas de

Tabla 2. Efecto de metformina en sujetos con DM2

Parámetros	Basal	Cambios sobre el basal a 24 semanas	IC 95%	Cambios sobre el basal a 52 semanas	IC 95%
Grado de obesidad (%)	41.55 ± 27.00	–1.23 ± 6.09	–3.26, 0.80	–2.22 ± 5.84	–4.17, –0.27
IRI mcU/ml	27.869 ± 36.54	–10.437 ± 32.382	–21.56, 0.687	–9.818 ± 31.827	–20.587, 0.950
HOMA-IR	11.120 ± 15.181	–4.961 ± 13.033	–9.438, –0.484	–4.366 ± 12.877	–8.723, –0.009
GA (%)	19.82 ± 5.68	–3.29 ± 3.76	–4.55, –2.04	–2.35 ± 3.20	–3.42, –1.28
FPG (mg/dl)	169.7 ± 52.8	–24.3 ± 42.3	–38.6, –9.9	–12.0 ± 34.9	–23.8, –0.2
CT (mg/dl)	194.5 ± 34.0	–12.4 ± 23.2	–20.3, –4.6	–7.7 ± 20.2	–14.5, –0.9
TG (mg/dl)	160.6 ± 105.1	–10.2 ± 83.1	–38.3, –17.9	–8.4 ± 80.9	–35.7, 19.0
C-HDL (mg/dl)	48.3 ± 11.7	0.3 ± 6.5	–1.9, 2.5	1.1 ± 6.8	–1.2, 3.3
C-LDL (mg/dl)	126.3 ± 34.7	–97 ± 23.1	–17.5, –1.8	–5.1 ± 21.2	–12.3, 2.0

Resumen de la eficacia secundaria obtenida para los grupos A y B. Los datos presentan la media y desviación estándar (n). GA: gasometria arterial; HDL: lipoproteina de alta densidad; IRI: insulina inmunoreactiva; TG: triglicéridos. *Adaptado de Nobuo, et al.*[25].

20 pacientes sin tratamiento previo con metformina (grupo A) fue de –0.66 ± 0.95% y el de 17 pacientes que ya recibían metformina (grupo B), de –0.98 ± 1.62%. Estas cifras demostraron la eficacia de metformina tal como se definió antes del estudio. También se mejoraron los criterios de valoración secundarios de la eficacia. Se demostró la mejora y eficacia del tratamiento con metformina en los niveles de glucosa en la sangre, insulina y lípidos séricos en ayunas sin un aumento en el peso corporal. Se observaron efectos adversos como náuseas y diarrea en 35 de los 37 sujetos y otros eventos adversos relacionados con el fármaco en 19 pacientes, pero no fueron graves y no aumentaron con el tratamiento a largo plazo, como se puede observar en la tabla 2.

Obesidad y resistencia a la insulina

Arslanian, et al. compararon a adolescentes y adultos que viven con obesidad con intolerancia a la glucosa y mostraron una mayor resistencia a la insulina en los adolescentes que en los adultos, a pesar de grados similares de adiposidad y estado glucémico. Este hallazgo podría explicar una mejoría menor en la sensibilidad a la insulina en respuesta a metformina y una disminución

más rápida de la función de las células β documentada en jóvenes con DM2 en comparación con adultos afectados por esta enfermedad[26].

Se recomienda la intervención con cambios en el estilo de vida como tratamiento primario para la obesidad infantil, ya que la reducción del aumento de peso excesivo tiene un efecto favorable sobre la presión arterial, la glucemia y el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, los resultados a largo plazo de las intervenciones en el estilo de vida en la obesidad infantil realizadas en un entorno de práctica clínica han variado ampliamente, lo cual podría estar relacionado con el entorno de estos pacientes[27].

Abordar la obesidad y la resistencia a la insulina mediante el tratamiento farmacológico representa una estrategia racional para la prevención de la DM2. Los estudios de ensayos controlados y aleatorizados pediátricos han demostrado una mejora en el IMC, la glucosa sérica en ayunas, la insulina en ayunas, la resistencia a la insulina estimada por evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR) y el perfil de lípidos en pacientes que reciben tratamiento con metformina para la obesidad exógena asociada con la resistencia a la insulina[1].

Muchos estudios han confirmado que, a corto plazo, metformina combinada con una intervención estandarizada en el estilo de vida podría reducir el peso corporal y mejorar la sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes que viven con obesidad. Muchas investigaciones se han centrado en los efectos de metformina en la pérdida de peso, pero se ha prestado poca atención a los efectos de la resistencia a la insulina, a pesar de que ha sido uno de los resultados de estos estudios. Los diferentes estudios tienen diferentes puntos de vista sobre si metformina podría mejorar la resistencia a la insulina en niños y adolescentes que viven con obesidad[28,29].

Revisiones recientes que incluyen un total de 15 ensayos controlados aleatorios con tratamiento con metformina (1,000-2,000 mg/día) durante seis meses en niños y/o adolescentes que viven con obesidad e hiperinsulinemia han informado de que más del 50% de los estudios muestran una mayor reducción del IMC con metformina versus controles (reducción promedio de –1,3 kg/m^2) y alrededor del 25% de los estudios muestran una reducción significativa en HOMA-IR en el grupo de metformina versus control (reducción promedio de –0,6)[30,31]. Además, metformina en dosis bajas (850 mg/día) en niños pequeños que viven con obesidad y marcadores de riesgo de síndrome metabólico fue eficaz, bien tolerada y tuvo beneficios potenciales a largo plazo en la mejora de la composición corporal y los marcadores de inflamación[32].

La resistencia a la insulina de la pubertad está bien documentada en adolescentes con o sin diabetes. Durante la pubertad, el aumento de la grasa corporal y del IMC se correlaciona fuertemente con la resistencia a la insulina. En adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), la resistencia a la insulina juega un papel en la complicación del control glucémico y en el aumento potencial del riesgo de enfermedad cardiovascular[33].

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar los efectos de metformina en los parámetros metabólicos cuando se agrega a la terapia con insulina en 74 adolescentes púberes (edades: 13-20 años) con DM1.

Los participantes fueron aleatorizados para recibir metformina o placebo durante seis meses. En comparación con el grupo de placebo, metformina provocó una disminución significativa en la dosis diaria total de insulina, la puntuación Z del IMC y la circunferencia de la cintura a los 3 y 6 meses en comparación con el valor inicial, incluso entre los participantes con peso normal. En el grupo de placebo, la dosis total de insulina y la presión arterial sistólica aumentaron significativamente a los tres meses y la dosis total de insulina aumentó significativamente a los seis meses. No se observaron cambios significativos en la HbA1c en ningún momento entre los grupos de metformina y placebo o dentro de cualquiera de los grupos[34].

La terapia con metformina adyuvante a la insulina en niños y adolescentes con DM1 ha mostrado resultados clínicos variables. La ADA informó de que no hay pruebas suficientes para respaldar el uso rutinario de terapias médicas complementarias, incluida metformina, en niños con DM1[35].

En la actualidad, metformina está aprobada y ampliamente prescrita para pacientes adolescentes con DM2. Los adolescentes durante su etapa de crecimiento puberal tienen una mayor resistencia a la insulina en comparación con otros periodos de la vida. Se ha demostrado que muchas afecciones y trastornos metabólicos están relacionados con una mayor resistencia a la insulina, incluidas la DM2 y obesidad.

El interés en la terapia con metformina ha aumentado dramáticamente a medida que los estudios de cohortes basados en la población han demostrado que puede disminuir la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y morbilidades cardiovasculares y cerebrales asociadas en niños y adolescentes con alta resistencia a la insulina. Los datos de los ensayos clínicos y la experiencia clínica durante varias décadas han demostrado su seguridad y grado variable de eficacia en estas condiciones[1]. Metformina está indicada en el tratamiento de la DM2 en conjunto con dieta y ejercicio. Puede usarse como monoterapia o en combinación con otros agentes orales, análogos del GLP-1 e insulina[36].

LIRAGLUTIDA

Introducción

Al inicio del siglo XX, los doctores Bayliss y Starling describieron por primera vez la conexión entre el páncreas, el intestino y las hormonas denominadas incretinas estas últimas hormonas, secretadas por el epitelio del tracto gastrointestinal, juegan un papel fundamental en la regulación de la glucosa[37].

En la actualidad se considera que las incretinas son responsables de hasta un 70% de la liberación de insulina posprandial; este efecto se realiza en función de la concentración de glucosa existente; además, ha demostrado que ejerce efectos proliferativos y antiapoptóticos sobre las células β[37,38].

Una de estas incretinas es el GLP-1, el cual es sintetizado en las células L del intestino (íleon distal y colon), en las células α del islote pancreático y en algunas áreas neuronales, principalmente en la región hipotalámica, donde se considera

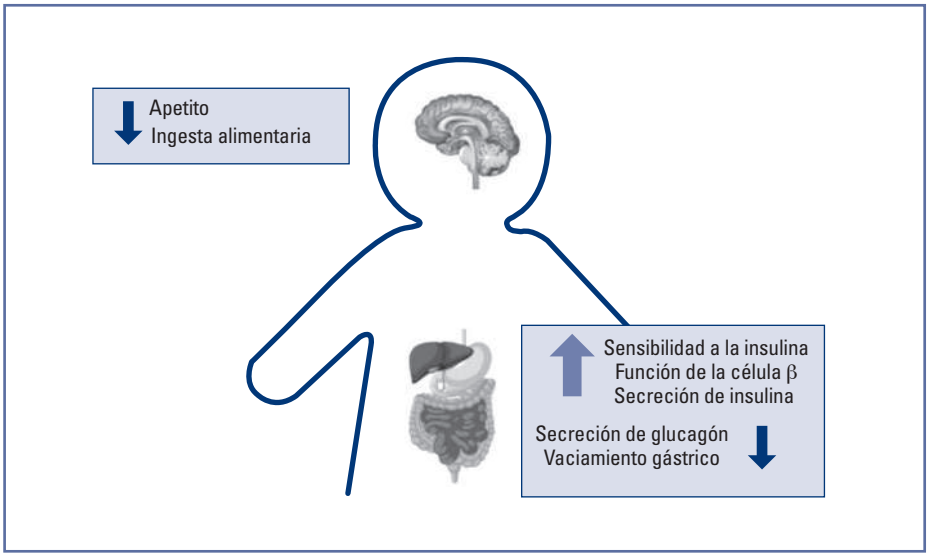


Figura 3. Funciones del GLP-1.

que tiene un impacto en la regulación del apetito al reducirlo. El GLP-1 es una hormona peptídica de 30 aminoácidos con una vida media corta (1.5 min después de la administración intravenosa y 1.5 h después de la dosificación subcutánea en humanos), por lo que tras diversos ensayos se logró incrementar su vida media. En la figura 3 se resumen los efectos del GLP-1, como reducción del apetito, incremento en la secreción de insulina, reducción del vaciamiento gástrico y reducción de la apoptosis de las células β del páncreas, entre otros.

En las personas con DM2 se observa una disminución de este efecto fisiológico de las incretinas, en especial de las que dependen del GLP-1; estas alteraciones se revierten con la administración exógena de éste, motivo por el que se considera un blanco terapéutico para esta población.

Farmacología

Liraglutida es un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada; en concreto, se trata de un agonista del receptor de GLP-1 (GLP1AR) con una serie de modificaciones con respecto al GLP-1 humano nativo: adición de un ácido graso C16 a la lisina de la posición 26, a través del aminoácido *spacer* o intermedio, y cambio de la lisina en la posición 34 por arginina; comparte una homología estructural del 97% con el GLP-1 humano y tiene una vida media de 10 a 14 h; esta vida media más larga por la modificación del péptido le permite unirse a las proteínas plasmáticas circulantes, lo que ralentiza su absorción y lo hace resistente a la degradación mediada por la enzima dipeptidil peptidasa 4[39]. Después de su administración por vía subcutánea, alcanza las concentraciones máximas entre a las 8-12 h posdosis. La vida media de eliminación es de 13 h aproximadamente.

Se ha demostrado una absorción similar de liraglutida al comparar la parte superior del brazo y el abdomen con la parte superior del brazo y el muslo, pero se ha documentado que hay una disminución del 22% en su absorción cuando se compara el muslo con el abdomen. Asimismo, se ha observado un incremento en la capacidad de secreción de insulina tanto en la primera como en la segunda fase a nivel de la célula β, y se ha documentado que cruza la barrera hematoencefálica y se une a los receptores de GLP-1 en el hipotálamo; su metabolismo es similar al de las proteínas de cadena larga, es decir, no tiene un órgano específico como vía principal de eliminación[40].

Liraglutida fue aprobada para su uso por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2009 y por la FDA en el 2010 como un medicamento para la diabetes, y en la etapa pediátrica en el 2019. Se administra mediante una inyección subcutánea una vez al día como monoterapia o en combinación con otros medicamentos para la diabetes *mellitus* (DM)[41].

Liraglutida en la población pediátrica

En el 2022 la ADA sugirió el siguiente algoritmo terapéutico en los niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad con alta sospecha de DM: se debe iniciar con cambios en el estilo de vida (guía de alimentación y actividad física), y el control glucémico con automonitoreo y la HbA1c marcan la pauta terapéutica a establecer. En los pacientes con anticuerpos pancreáticos negativos en los que, de acuerdo al algoritmo, se ha iniciado metformina a dosis de 1-2 g al día con o sin insulina basal y no logran establecer metas de tratamiento por HbA1c (< 7%), se debe valorar la terapia coadyuvante con un agonista del receptor de GLP-1. La terapia con liraglutida se inicia a dosis de 0.6 mg/día, incrementándola 0.6 mg por semana, con dosis de mantenimiento de 1.8 mg/día[41,42]. En la figura 4 se puede observar el algoritmo del uso de liraglutida en pacientes pediátricos que viven con obesidad y sospecha de DM.

Uso de liraglutida en pacientes con alteración de la glucosa en ayunas/intolerancia a los carbohidratos

En un estudio realizado en escolares y adolescentes con alteración de la FBG e intolerancia a la glucosa se mostró una disminución de los niveles de glucosa 2 h posprandiales de 26.65 mg/dl y una diferencia del –0.33% en la HbA1c versus el grupo de control tras tres meses de tratamiento iniciando con una dosis de 0.6 mg/día con dosis de mantenimiento de 1.2 mg/día. En cuanto a la reducción de la FBG, se ha mostrado una mejoría significativa (–19,4 mg/dl) en los niños que ya presentan alteración en el metabolismo de la glucosa (prediabetes) en comparación con niños que viven con obesidad sin estos criterios (–1,9 mg/dl). Por el contrario, los efectos de los agonistas del GLP-1 sobre el peso corporal fueron mucho más evidentes en los niños que viven con obesidad sin diabetes (–2,74 kg) que en los niños con (pre)diabetes (–0,97 kg)[43].

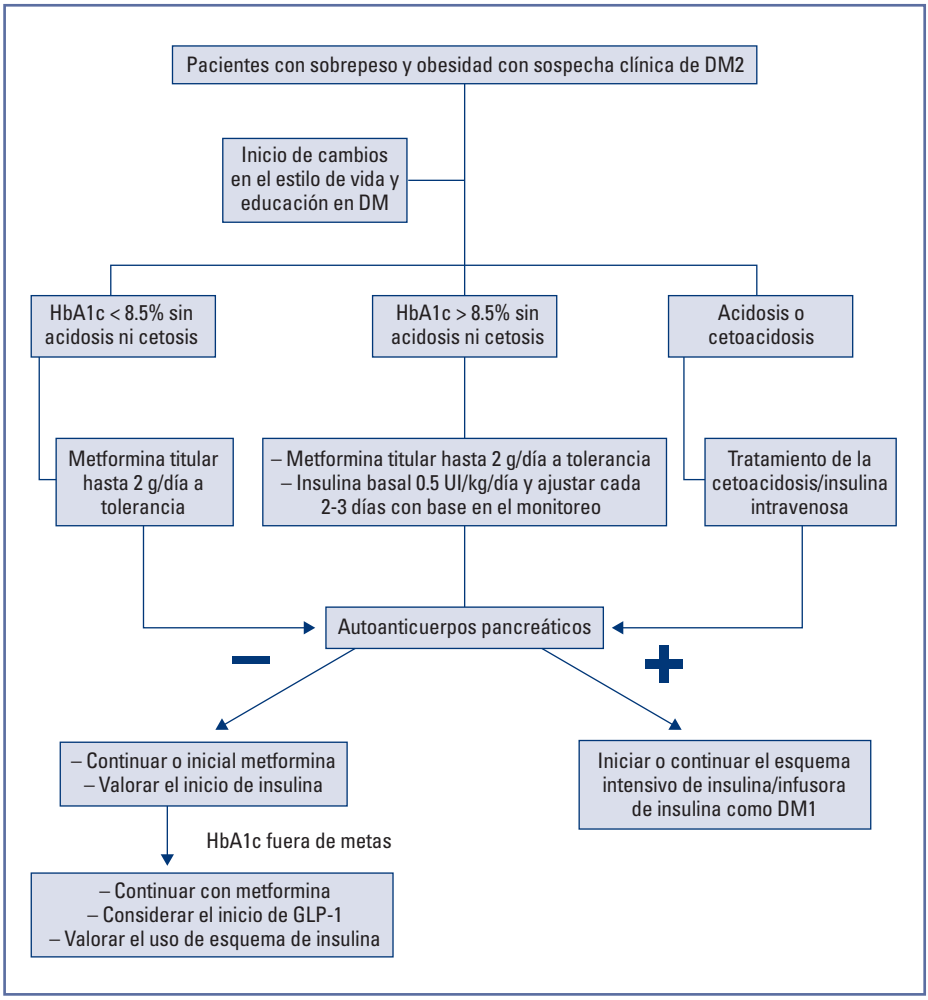


Figura 4. Algoritmo para el inicio de GLP-1 en la población pediátrica. DM: diabetes *mellitus;* DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2;

Liraglutida en la diabetes *mellitus* tipo 2

El principal objetivo del tratamiento de la DM2 es lograr y mantener los niveles de glucosa venosa dentro de los niveles más cercanos a lo normal el mayor tiempo posible, así como controlar otros factores de riesgo cardiovascular, para reducir el riesgo de desarrollo o progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a esta enfermedad[44].

Liraglutida de aplicación diaria está aprobada para el tratamiento de la DM2. Los análogos del GLP-1 deben considerarse en pacientes que no han logrado los objetivos glucémicos con el tratamiento con metformina a dosis máxima tolerada sin o con insulina basal a dosis ≤ 1.5 U/kg/día, en niños a partir de los 10 años de edad y que no tengan el antecedente médico personal ni familiar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple de tipo 2[42,45].

Resultados en la hemoglobina glucosilada A1c

En un ensayo clínico aleatorizado en jóvenes de 10 a 17 años con DM2 se demostró que la adición de liraglutida subcutánea (0.6 mg/día; dosis máxima: 1.8 mg/día) a metformina (con o sin insulina basal) es segura y eficaz para disminuir la HbA1c: en la semana 26 de tratamiento se redujo una media del 0.64% con respecto al valor basal, mientras que el nivel de este parámetro aumentó 0.42 puntos porcentuales en el grupo de placebo (la diferencia estimada entre ambos tratamientos fue de -1.06 puntos porcentuales; intervalo de confianza [IC] del 95%: de –1.65 a –0.46; $p < 0.001$). La diferencia estimada para la semana 52 de tratamiento mostró un descenso del 1.3%. (IC 95%: de –1.89 a –0.70), es decir, un resultado superior en los pacientes con este agonista del receptor de GLP-1 versus el grupo de placebo. También se evidenció que el doble de los pacientes que recibió liraglutida alcanzó la meta de HbA1c < 7% en comparación con el grupo de control[46,47].

Resultados en la pérdida de peso

Diversos estudios han evaluado los efectos de los agonistas del GLP-1 en el comportamiento del peso corporal, reportando diferencias que van desde un incremento de 0.04 kg hasta una reducción de –4.51 kg. Un metaanálisis que incluyo ocho estudios mostró una disminución en el peso de –1.86 kg (IC 95%: –2,60-1.13) después de un seguimiento de 19 semanas. A diferencia de lo evidenciado en la HbA1c y los cambios en el nivel basal de FBG, la diferencia en cuanto al peso fue menor y no significativa en los dos estudios que compararon pacientes con diabetes (combinados: –0,97 kg durante 16 semanas; IC 95%: 2.01-0.08). Otros seis estudios compararon pacientes también que viven con obesidad (combinados: –2.74 kg durante más de 20 semanas; IC 95%: de –3.77 a –1.70). Los autores mencionan que en los estudios realizados en pacientes con diabetes se utilizó una dosis menor (0.6 mg/dosis hasta una dosis máxima de 1.8 mg/dosis y sólo un 50% alcanzaron la dosis referida), es decir, se logró el control con una dosis menor versus la dosis inicial de 0.6 mg/dosis con incrementos semanales hasta una dosis de 3 mg/día. Hasta el momento los resultados relacionados con la disminución de peso en los pacientes con DM2 muestran gran heterogeneidad[48].

Resultado sobre el perfil de lípidos

En cuanto al perfil lipídico, los niños con disglucemia en etapas tempranas (alteración de la FBG/intolerancia a la glucosa) mostraron una reducción en los niveles de triglicéridos (TG) de 88.5 mg/dl, de CT de 14.31 mg/dl y de C-LDL de 10 mg/dl y un incremento de 5.41 mg/dl en el nivel de colesterol de alta densidad (C-HDL) después de 12 semanas de tratamiento[43,47,48].

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comunes reportados fueron gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. En la mayoría de los casos fueron leves y la mayoría

se redujeron hasta desaparecer en las siguientes 12 semanas de iniciado el tratamiento[46,48]. Otro efecto fue la hipoglucemia, aunque en casos tratados también con insulina. El nivel de glucosa inferior a 81 mg/dL= 4.5 mmol/l disminuyó con la reducción de la dosis[49].

BIBLIOGRAFÍA

1. Soliman A. The Clinical Application of metformin in children and adolescents: A short update. Acta Biomed. 2020;91(3):e2020086.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care. 2009;32(1):S13-61.
3. Patade GR, Marita AR. Metformin: A Journey from countryside to the bedside. J Obes Metab Res. 2014;1:127-30.
4. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(7):e3173.
5. Wu T, Xie C, Wu H, et al. Metformin reduces the rate of small intestinal glucose absorption in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19:290-3.
6. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60: 1577-85.
7. Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, et al. In vivo imaging of human 11C-metformin in peripheral organs: dosimetry, biodistribution, and kinetic analyses. J Nucl Med. 2016;57:1920-6.
8. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. Pediatr Diabetes. 2017;18:10-6.
9. Foretz M, Guigas Biollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:569-89.
10. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016;59:426-35.
11. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015;528:262-6.
12. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, et al. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. JAMA Pediatr. 2014;168:178-84.
13. American Diabetes A. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(1):S126-S36.
14. Hur KY, Kim MK, Ko SH, et al. Metformin Treatment for Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement. Diabetes Metab J. 2020;44:3-10.
15. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754-61.
16. American Diabetes A. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(1):S73-S85.
17. World Health Organization. Obesity and overweight. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
18. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. J Med Life. 2016;9:235-9.
19. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):28-46.
20. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41:2648-68.
21. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Care. 2002;25:89-94.
22. Narashimhan S, Weinstock R. Youth-onset of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY Study. Mayo Clin Proc. 2014;89:806-16.
23. Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, et al. Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study. Pediatr Diabetes. 2016;17:212-21.
24. Wei W, Changsheng D. Efficacy observation of metformin in the treatment of children with type II diabetes mellitus. Int J Clin Exp Med. 2019;12(10):12598-604.
25. Nobuo M, Shin A, Shigetaka S, et al. On behalf of the Study Group of the Pediagtric Clinical Trial of Metformin in Japan. Diabetol Int. 2019;10:51-7.
26. Arslanian S, Kim JY, Nasr A, et al. Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese with impaired glucose tolerance: who is worse off? Pediatr Diabetes. 2017;19:205-11.

27. Ranucci C, Pippi R, Buratta L, et al. Effects of an Intensive Lifestyle Intervention to Treat Overweight/Obese Children and Adolescents. Biomed Res Int. 2017;2017:8573725.
28. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. Front Endocrinol. 2019;10:342.
29. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. Drugs. 2018;78:1887-901.
30. Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD012436.
31. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. Drugs. 2018;78:1887-901.
32. Bassols J, Martínez Calcerrada JM, Osiniri I, et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study. PLoS One. 2019;14(12):e0226303.
33. Cardenas Vargas E, Nava JA, Garza Veloz I, et al. The Influence of Obesity on Puberty and Insulin Resistance in Mexican Children. Int J Endocrinol. 2018;2018:7067292.
34. Nadeau KJ, Chow K, Alam S, et al. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. Pediatr Diabetes. 2015; 16:196-203.
35. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41:2026-44.
36. John R. Guide to Medications for the Treatment of Diabetes Mellitus 2022-23. ADA. 2022. p. 93-120.
37. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:155.
38. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):251-65.
39. Bacha F. FDA approval of GLP-1 receptor agonist (liraglutide) for use in children. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3(9):595-7.
40. White JR Jr. Guide to Medications for the Treatment of Diabetes Mellitus. 1.ª ed. American Diabetes Association. 2022.
41. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. Drug Des Devel Ther. 2015;30(9):1867-75.
42. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022.
43. Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, et al. The effects of GLP-1 analogueson pre-diabetes of the children. Exp Ther Med. 2017;131426-30.
44. Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, et al. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. Diabetes Ther. 2016;7(3):411-38.
45. Serbis A, Giapros V, Kotanidou EP, et al. Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World J Diabetes. 2021;12(4):344-65.
46. Tamborlane WV, Barrientos Perez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):637-46.
47. Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. J Pediatr. 2017;181:146153.
48. Chadda KR, Cheng TS, Ong KK. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2021;22(6):e13177.
49. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, shortterm trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes. 2019;14(5):e12495.
50. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):221-32.
51. Wang W, Liu H, Xiao S, et al. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2017;8(4):727-38.

Complicaciones crónicas en la población pediátrica con diabetes

Catalina Peralta Cortázar y Gerardo Rojas Artiaga

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir las principales complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus* (DM) en la población pediátrica.
- Conocer la epidemiología actual de las complicaciones crónicas de la DM en la población pediátrica.
- Describir las principales características clínicas de las complicaciones crónicas de la DM en la población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La DM es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia y se caracteriza por una hiperglucemia crónica que se asocia al desarrollo de numerosas complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares a largo plazo[1].

El tratamiento intensivo de la DM tiene con objetivo principal prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones microvasculares asociadas, así como reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular, que en conjunto son la causa más frecuente de muerte en estos pacientes[2].

Múltiples estudios han confirmado que el nivel elevado de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) a través del tiempo es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de complicaciones por diabetes[3-6]. Sin embargo, en la literatura médica se describe que, aun cuando se tiene un buen control glucémico, las complicaciones vasculares progresan por cambios en la microcirculación y por factores genéticos aún pendientes de dilucidar, e incluso por el control glucémico que el paciente logró en los primeros años del diagnóstico de la diabetes, que en la actualidad se denomina memoria metabólica y tiene un impacto en el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares a largo plazo aun cuando el paciente de forma posterior alcance un control glucémico adecuado[7].

Diversos estudios publicados en la literatura médica han demostrado, desde el punto de vista epidemiológico, que el control glucémico intensivo de forma temprana desde el momento del diagnóstico reduce la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares o la aparición de las macrovasculares en la vida futura de los pacientes con diabetes. Hay evidencia clara en la

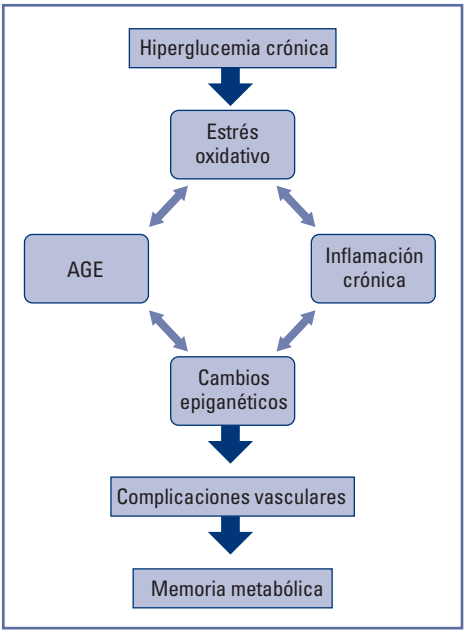


Figura 1. Mecanismos que explican la memoria metabólica. Se observa cómo la hiperglucemia, a través de cuatro mecanismos (estrés oxidativo, AGE, inflamación crónica y cambios epigenéticos), causa complicaciones vasculares que a largo plazo imprimirán a nivel vascular y celular una memoria metabólica que, a lo largo del tiempo, incluso bajo un buen control metabólico posterior, condicionará un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes.

actualidad que asocia los periodos de hiperglucemia crónica, es decir, mal control glucémico desde etapas iniciales al diagnóstico, con la presencia de una «huella celular» que induce el desarrollo y progresión de estas complicaciones aun cuando se logre después un control glucémico adecuado[8-10].

Se han descrito cuatro procesos que relacionan la hiperglucemia crónica con el daño vascular: estrés oxidativo, presencia de glicación no enzimática de las proteínas celulares con la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), cambios epigenéticos e inflamación crónica, los cuales interactúan entre sí para mantener activada la señalización que conduce al estrés metabólico y cambios irreversibles en múltiples órganos y tejidos, que condicionarán el desarrollo de complicaciones vasculares y de la llamada memoria metabólica, como se puede observar en la figura 1[8-10].

Memoria metabólica

En la actualidad se sabe que los pacientes con DM tienen niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de marcadores de daño inducido por radicales libres. Este microambiente ocasiona un daño estructural y funcional en los organelos y membranas celulares, en particular en las células endoteliales, eventos biológicos que generan una disfunción endotelial y que forman parte del origen de las complicaciones vasculares observadas en estos individuos[11]. El estrés oxidativo aparece como parte del daño tisular y se debe a un desequilibrio entre la producción de ERO y la de antioxidantes.

Los AGE se producen por reacciones no enzimáticas como resultado de la interacción de la glucosa de la sangre con grupos amino libres de las proteínas

celulares y éstas son modificadas tanto desde el punto de vista estructural como funcional. Estos compuestos se forman durante los periodos «largos» de hiperglucemia, se acumulan e interactúan con el estrés oxidativo y se considera que median la memoria metabólica. En la práctica clínica, la hemoglobina glucosilada es un AGE utilizado para monitorear el control de glicación en pacientes con DM[11-13].

Se ha demostrado que el cambio en la expresión genética inducida por factores ambientales dentro de un entorno de hiperglucemia crónica conlleva cambios químicos postraduccionales (acetilación, metilación, fosforilación) en la estructura de la cromatina, de las histonas a través de las cuales se reprime la expresión genética; también se han observado cambios en la metilación del ADN y la regulación de los micro-ARN, eventos que en conjunto modifican la expresión fenotípica[14,15].

Por otro lado, en todo proceso inflamatorio crónico existen mecanismos epigenéticos que alteran la expresión de genes cuyas proteínas se consideran proinflamatorias, que activan al factor de necrosis κB, el cual activa la unión de monocitos a las células musculares lisas vasculares y endoteliales, y promueve la diferenciación de monocitos a macrófagos; también se ha demostrado que el factor de necrosis κB induce la expresión de citocinas proinflamatorias involucradas en la inflamación vascular, que a su vez estimulan moléculas de adhesión en el endotelio[16].

Por tanto, descubiertos algunos de los mecanismos de daño celular, podemos confirmar que la memoria metabólica puede explicar los factores que conllevan la progresión de esta enfermedad y sus complicaciones.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La incidencia de enfermedad renal en etapa terminal es del 4-17% después de 20-30 años del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), mientras que en los casos con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) hasta el 20% tienen enfermedad renal al diagnóstico y un 30-40% desarrollan nefropatía diabética (ND) en los siguientes 10 años[17].

La ND es la principal complicación microvascular, en particular en la DM1, dentro de su fisiopatología, aunada a la teoría metabólica; la hiperglucemia crónica es necesaria para el inicio de la lesión estructural renal[18].

La microalbuminuria juega un papel esencial en el diagnóstico y evaluación de la ND temprana, pero ya no se considera como el único marcador predictivo independiente para llegar a la etapa avanzada de la enfermedad renal crónica[19].

En el 20-30% de los pacientes con DM1 se ha identificado microalbuminuria después de una duración media de la diabetes de 15 años y hasta en el 25-40% de los casos con DM2; también se ha reportado que el 5-40% de los sujetos con este tipo de diabetes desarrollan enfermedad renal[19,20].

Sin embargo, el diagnóstico del deterioro temprano de la función renal implica detectar la pérdida progresiva del filtrado renal glomerular, incluso si permanece dentro del rango normal en el momento de la evaluación. La disfunción renal en realidad empieza antes del inicio de la albuminuria[19,20].

En el desarrollo de la ND interviene la activación de una serie de mecanismos metabólicos entre los cuales destaca la formación de AGE que interaccionan con receptores localizados en las células endoteliales, mesangiales y musculares lisas y en los podocitos del riñón, evento que desencadena el estado proinflamatorio[21].

De forma simultánea, la función de otros órganos disminuye y las anomalías tisulares se hacen evidentes, ya que la hiperglucemia altera la homeostasis, el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular del glomérulo. Luego el incremento en el flujo sanguíneo y la presión intracapilar conduce a una disminución en la producción del óxido nítrico en el extremo eferente de los capilares y un aumento en la sensibilidad a la angiotensina II. En las primeras etapas este aumento de la permeabilidad es reversible (hiperfiltración glomerular), pero bajo el efecto continuo de la hiperglucemia las lesiones pueden ser irreversibles[22].

El primer cambio identificado en la ND es el engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares al inicio con un patrón difuso, el cual progresa a nodular y después a periférico; esta etapa del proceso se denomina glomeruloesclerosis diabética, y se acompaña de lesiones vasculares hialinas[23].

La evolución posterior de la enfermedad se caracteriza por un incremento del espesor de la membrana basal glomerular, que conlleva un estrechamiento mesangial importante; en esta etapa las alteraciones de la membrana glomerular tienen una débil correlación con el filtrado glomerular; sin embargo, la expansión mesangial tiene relación directa con la función renal y la presencia de proteinuria[24].

Otros factores asociados al daño renal son la producción de ERO mitocondriales, que son generados como subproductos del metabolismo del oxígeno en las células mesangiales renales, y la sobreproducción de superóxido mitocondrial durante la hiperglucemia, las cuales son elementos del mecanismo de iniciación que activa vías de daño del tejido vascular, lo que lleva a un desequilibrio redox celular y estrés oxidativo[25].

Junto a estos cambios, un proceso inflamatorio de bajo grado subyacente parece jugar un papel clave en la patogenia de la ND; a través de la activación de citocinas, del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ambas proteínas profibróticas y otros factores de crecimiento vascular, entre los que destaca el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), en conjunto promueven la acumulación de matriz en riñón del paciente con DM1[23-27].

La edad al diagnóstico de la DM1 también es un aspecto clínico importante que llega a definir la fisiopatología, el curso de la enfermedad y otros factores de riesgo cardiometabólicos. Este último factor se ha documentado en estudios epidemiológicos en los cuales se ha observado que la tasa de filtración glomerular está asociada inversamente con la duración de la diabetes, así como el grado de disminución del filtrado glomerular, el cual se ha observado más deteriorado en pacientes diagnosticados en la niñez/adolescencia que en individuos con este diagnóstico que iniciaron en etapas más tardías en la vida[28]. Esta observación se ha reforzado por el hallazgo en niños y adolescentes con DM 1

Tabla 1. Clasificación de la ND de 2014

	Albuminuria (mg/g Cr) o proteinuria (g/g Cr)	TGF (ml/min/1,73m^2)	Al diagnóstico
Etapa I: prenefropatía	Normoalbuminuria (< 30)	≥ 30	1.5-5 años
Etapa II: nefropatía incipiente	Microalbuminuria (30-299)	≥ 30	
Etapa III: nefropatía manifiesta	Macroalbuminuria (≥ 300) o proteinuria persistente (≥ 0.5)	≥ 30	5-10 años
Etapa IV: falla renal	Cualquier estado de albuminuria/proteinuria	< 30	7-10 años
Etapa V: terapia sustitutiva	Cualquier estado de terapia con diálisis continua	< 30	

Cr: creatinina; TGF: tasa de filtrado glomerular. *Adaptado de Haneda, et al.*[30].

de una mayor actividad de la prorrenina, la cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de ND, ya que se une a un receptor tisular que induce la activación de proteína de tipo cinasa activada por mitógenos[28].

Otro factor identificado en pacientes con DM1 es una reducción en la expresión renal de nefrina (proteína transmembrana), evento biológico ha asociado con el funcionamiento inadecuado de la barrera de filtración renal y la presencia de albuminuria[25-27].

La ND se diagnostica si el índice urinario albúmina/creatinina es ≥ 300 mg/g o el índice estimado de filtrado glomerular, llamado tasa de filtración glomerular, es ≤ 60 ml/min/1.73 m^2 [28].

Etapas de la nefropatía diabética

La ND tiene cinco etapas basadas en la evaluación de la función renal y alteraciones específicas y progresivas en la morfología de este órgano, de acuerdo con la descripción original realizada por Mogensen, et al.: hiperfiltración, silenciosa, microalbuminuria, macroalbuminuria e insuficiencia renal[29]. Hoy en día el Comité de Nefropatía Diabética de 2014[30] define las etapas de la nefropatía con base en la albuminuria, la tasa de filtrado glomerular y los años de evaluación de la diabetes, como se puede observar en la tabla 1.

La etapa I se caracteriza por hipertrofia glomerular, hiperfiltración e hiperfunción; en ésta existe un aumento de la presión capilar glomerular como resultado de una hipertrofia renal. La segunda etapa se denomina subclínica porque clínicamente no hay evidencia de disfunción renal; hay cambios renales morfológicos y un aumento en la tasa de excreción de albúmina, pero aún dentro del rango normal. En la etapa III aumenta la excreción de albúmina, a un nivel de 30-300 mg o de 20-200 µg/min, ambos en 24 h, dato que indica el

desarrollo de albuminuria (antes llamada microalbuminuria). En la etapa IV la proteinuria aumenta (término anterior: macroalbuminuria) a > 200 µg/min o > 300 mg/24 h, la cual progresa rápido a la etapa V (insuficiencia renal en etapa terminal) de no iniciar ningún tratamiento[30].

Al momento de realizar la evaluación en búsqueda de albuminuria se deben considerar factores de confusión como ejercicio extenuante, infecciones, enfermedad renal por otras causas, hiperglucemia, fiebre y menstruación, entre otros, ya que pueden modificar e incrementar el índice albúmina-creatinina/rango de excreción de albúmina[30]. La confirmación de la albuminuria se lleva a cabo después de identificarla en concentraciones anormales en dos o tres muestras en un periodo de 3-6 meses de seguimiento. La albuminuria persistente predice progresión a enfermedad renal terminal e incrementa también el riesgo de complicaciones macrovasculares[31]. Las recomendaciones actuales para hacer el escrutinio son en la pubertad, en pacientes ≥ 11 años o con 5 años de evolución de la DM. En caso de normalidad, se recomienda realizarlo anualmente, y si fuera anormal, repetirlo con una prueba confirmatoria con dos o tres muestras en un periodo de seis meses[32].

Dentro de las estrategias de manejo de la ND se incluyen cuatro puntos importantes:

- Reducción del riesgo cardiovascular.
- Control metabólico adecuado.
- Control adecuado de la presión arterial.
- Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona[33].

Si se confirma la hipertensión, el tratamiento recomendado al inicio es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), un bloqueador del receptor de angiotensina, un bloqueador de los canales de calcio de acción prolongada o un diurético tiazídico. En pacientes pediátricos con hipertensión y albuminuria se considera de primera elección un IECA[30,32,34].

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La DM ocasiona múltiples alteraciones a nivel ocular, entre las cuales se encuentran la retinopatía diabética (RD), el edema macular, la catarata, el glaucoma, cambios en la refracción y estrabismo paralítico microvascular[35].

Se reporta una prevalencia de la RD en la población pediátrica de hasta el 17% en pacientes con DM1 y del 42% en aquéllos con DM2, si la evaluación se realiza mediante la inspección del fondo del ojo[36]. La catarata tiene una prevalencia del 3.3%; el estrabismo, del 5.2%; los defectos de refracción, del 11% (2.8% hipermetropía, 2.8% miopía y 7.2% astigmatismo), estos últimos evaluados mediante refracciones ciclopléjicas con dioptrías[37,38].

La RD se desarrolla en respuesta a una hiperglucemia persistente que ocasiona daño en los capilares de la retina, produciendo obstrucción capilar y fuga; esta progresión suele ser asintomática hasta la etapa avanzada de la enfermedad, por lo que, si no se diagnostica de forma oportuna, conlleva una progresiva pérdida de la visión[39].

Tabla 2. Características de las categorías de la RD

Proliferativa	No proliferativa
Hemorragia en la retina	Microaneurismas
Hemorragia vítrea	Hemorragias intrarretinales
Visión oscura	Exudados duros
Desprendimiento de la retina	Tortuosidades venosas
Ceguera permanente	Anormalidades microvasculares intrarretinales

Para comprender el daño de la retina dentro del contexto de la DM, es necesario conocer algunos aspectos importantes de la misma, como la disposición de los capilares, que permite y mantiene el intercambio de nutrientes, oxígeno y metabolitos entre la neuropapila y la circulación; además, la comunicación célula-célula de la unidad capilar es importante para compensar los cambios en la oxigenación y la presión de perfusión ocular. Mientras que la capa coriocapilar tiene una inervación por el sistema simpático, la vasculatura intrarretiniana se autorregula en respuesta a cambios por demandas metabólicas. En conjunto, estos mecanismos permiten la autorregulación para un flujo sanguíneo retiniano constante y la entrega de oxígeno y nutrientes[40-45]. El mecanismo por el cual se desarrolla la RD obedece a que la alta demanda metabólica de oxígeno y nutrientes no se puede ser cubierta por la disfunción endotelial (vasoconstricción, estrés oxidativo, etc.) que causa la hiperglucemia aún a pesar de que la neuropapila se nutre de dos lechos vasculares, de que la capa coriocapilar es una red densa de capilares muy fenestrados derivada de la arteria ciliar posterior y de que la vasculatura intrarretiniana es una red capilar multicapa de la arteria final, la retina sufre hipoxia la cual estimula la proliferación de capilares anómalos en la retina que llevará con el paso del tiempo al desarrollo de retinopatía[40-45].

Los hallazgos clínicos que permiten clasificar la RD son los siguientes: microaneurismas, hemorragias puntiformes, infiltrados algodonosos, anomalías intrarretinianas microvasculares, que son el resultado de fenómenos de tipo anóxico, edema, incremento en la neovascularización frágil que predispone al desarrollo de hemorragias en el humor vítreo por el paso de sangre a través de vasos fenestrados. Por último, la hemorragia vítrea ocasiona gliosis y formación de cicatrices fibrovasculares; luego el tejido fibroso puede ocasionar el desprendimiento de la retina o una pérdida de la visión de forma súbita[40-45]. La RD se clasifica, en función de la presencia de lesión vascular y la presencia/ausencia de neovascularización, en retinopatía no proliferativa y proliferativa[46], cuyas características se pueden observar en la tabla 2.

Otra escala para evaluar la RD es la clasificación Airlie House modificada; de acuerdo con el riesgo de progresión, puede ser utilizada en la valoración integral y como base para seleccionar el tratamiento de estos pacientes.

Se recomienda que el escrutinio de la RD se inicie en la pubertad, en niños ≥ de 11 años o después de 3-5 años del diagnóstico; si se descarta la valoración, debe volver a realizarse cada dos años, y si el paciente muestra un control con HbA1c < 8%, puede realizarse hasta cada cuatro años. Sin embargo, se debe recordar que la prevención primaria de la RD o su progresión descansa en alcanzar un control glucémico adecuado, así como el manejo de otros factores de riesgo asociados, entre ellos la presencia de microalbuminuria, hipertensión arterial y dislipidemia[34,47,48].

El diagnóstico inicial de RD puede basarse en cambios funcionales detectados por electrorretinografía; sin embargo, la detección se realiza con un examen ocular con dilatación pupilar mediante biomicroscopia indirecta del fondo de ojo, lámpara de hendidura y fotografía retinal estereoscópica midriática de siete campos. Otros métodos son la oftalmoscopia indirecta y la angiografía del fondo de ojo con fluresceína[30,49,50].

En presencia de RD proliferativa que conlleva un riesgo alto de pérdida la visión las opciones terapéuticas son la fotocoagulación con láser y/o terapia médica con fármacos anti-VEGF como ranibizumab, aflibercept y bevacizumab. Dentro de los efectos secundarios de la fotocoagulación se encuentran la disminución de la visión nocturna y periférica y cambios sutiles en la percepción del color, entre otros[48,51,52]. En la actualidad el uso de esteroides (dexametasona y fluocinolona) intravítreos para el manejo del edema macular no es una alternativa de primera línea y la vitrectomía está indicada en caso de hemorragia vítrea persistente, desprendimiento de la retina o hemorragia extensa[30,48,51,52].

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (NED) se define como un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso periférico que afecta de forma preferente a los axones sensoriales, los autónomos y los motores[53].

La incidencia de la neuropatía es mayor en pacientes que viven con DM2 (6.1 por 100,000) que en aquéllos con DM1 (2.8 por 100,000). Mientras que la prevalencia reportada es similar, en los pacientes con DM2 oscila del 8 al 51%, mientras que en aquéllos que viven con DM1 va del 11 al 51%[53,54].

La NED está asociada a alteración tanto en las fibras mielinizadas y amielínicas como en los nervios. Hay evidencia suficiente según la cual en la NED generalizada existe una pérdida del potencial de algunas fibras nerviosas inducida por la lesión isquémica[55]. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de NED son el tiempo de evolución de la DM, el nivel de HbA1c y la variabilidad glucémica, al igual que en las otras complicaciones microvasculares de la DM[56,57].

En la fisiopatología de la NED interactúan diversas alteraciones tanto metabólicas como vasculares (daño de *vasa vasorum*), que a través de los siguientes mecanismos promueven tanto daño celular como subcelular: aumento del estrés oxidativo y osmolar e inflamación de bajo grado. El mecanismo principal que desencadena la lesión es la hiperglucemia, la cual condiciona la entrada de glucosa al axón y a la célula de Schwann en exceso, y de forma simultánea

a nivel celular se desvía el metabolismo intermediario a la vía de los polioles que, por acción de la aldosa-reductasa, sintetiza como producto final el sorbitol (alcohol), que ocasiona un incremento en la osmolaridad y edema neuronal. El daño oxidativo se debe al incremento de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma oxidada, acompañado de la reducción de la forma reducida, evento de impide la regeneración del glutatión y, por lo tanto, la neutralización de los radicales libres (ERO) y nitrosilantes (NOS), lo que conlleva también el aumento de mediadores como el TGF-β1 y el factor nuclear kappa beta (NF-κβ), que estimulan la inflamación y fibrosis[53,58-60].

Por otro lado, la hiperglucemia crónica aumenta la producción de AGE, los cuales se acumulan en el componente proteico de la mielina en el sistema nervioso periférico, lo que causa el daño neuropático[53,58-60].

Otro componente que desencadena la ND es el inflamatorio-autoinmune, el cual se considera como el principal responsable de las neuropatías radiculoplexopatía lumbosacra, radiculoplexopatía cervical, radiculopatía torácica y las neuropatías craneales, debido a una pérdida axonal con infiltración leucocitaria, ya que el metabolismo intraneuronal de la glucosa se desvía a producir citocinas proinflamatorias y fibrogénicas como el TGF-β1 y el NF-κβ[53,58-60].

La búsqueda intencionada de NED en el paciente que vive con DM1 se realiza al quinto año del diagnóstico, a diferencia de la DM2, en que se recomienda hacerlo al diagnóstico y después cada año de acuerdo con las recomendaciones internacionales, aunque se sugiere un seguimiento semestral, en función de cada caso[58,61,62].

El diagnóstico de la NED engloba una amplia variedad de síndromes clínicos, pero a grandes rasgos se clasifica en periférica y autonómica (la más común), aunque más del 50% de los pacientes no muestran síntomas clínicos claros para diferenciarlas. Sin embargo, por el tipo de fibras afectadas y manifestaciones clínicas predominantes se puede dividir en sensorial, motora o mixta[63].

Por otra parte, la NED se divide en dos etapas generales: subclínica y clínica. La primera implica anomalías neurofisiológicas de los nervios autónomos y periféricos, sin ningún otro síntoma clínico, aunque se puede detectar, por ejemplo, a través de una electromiografía; no obstante, en la mayoría de los casos pasa inadvertida. La neuropatía clínica se caracteriza por la presencia de signos y síntomas clínicos de disfunción nerviosa tanto periférica como autónoma en ausencia de algún otro trastorno neurológico[64,65].

En la tabla 3 se pueden observar los datos clínicos clave para identificar la neuropatía diabética autónoma (NDA), la cual se manifiesta por la disfunción de órganos inervados por el sistema parasimpático y simpático[66].

En cuanto a la neuropatía periférica, ésta se clasifica en tres grupos: mononeuropatías, mononeuropatías múltiples y polineuropatías distales, en las que hay un predominio de anomalías en la velocidad de condición nerviosa periférica (motoras, sensoriales o ambas) tanto de miembros superiores como inferiores[67,68]. La forma más común de esta NED es la polineuropatía simétrica distal, manifestada desde el punto de vista clínico como disestesias y parestesias en las extremidades que ascienden en forma de «calcetín y guante»; es

Tabla 3. Manifestaciones de la NDA

Cardiovascular	Dismotilidad esofágica	Genitourinario	Pupilar	Dérmicas
Taquicardia en reposo	Dismotilidad esofágica	Vejiga neurogénica	Deterioro de la función pupilomotora	Anhidrosis
Intoleracia al ejercicio	Gastroparesia	Disfunción sexual	Pupila de Argyll Robertson	Intoleracia al calor
Hipotensión ortostática	Constipación/ diarrea			Piel seca
Isquemia miocárdica silente	Incontinencia fecal			Sudoración gustativa

Tabla 4. Clasificación de la NED (polineuropatías) según en consenso de Toronto (2011)

NED periférica sensitivo-motora probable	Presencia de síntomas y signos, incluidos 2 o más de los siguientes: síntomas neuropáticos, sensibilidad distal reducida o reflejos anormales del tobillo
NED periférica sensitivo-motora confirmada	Presencia de estudios de conducción nerviosa anormal y/o medidas anormales de neuropatía de fibras pequeñas con evidencia de clase 1 (p. ej., muestras de biopsia de piel o pruebas de umbral térmico) y síntomas o signos acompañantes
NED periférica sensitivo-motora subclínica	Síntomas o signos con conducción nerviosa anormal confirmada con estudios o una medida validada para fibras pequeñas con evidencia de clase 1

simétrica y el paciente refiere que los síntomas se exacerban por la noche[68,69]. Las neuropatías focales son menos comunes y ocasionan una disfunción de nervios periféricos individuales que conduce a mononeuropatías aisladas o, menos comúnmente, radiculopatía o polirradiculopatía[69].

El diagnóstico de la NED incluye una historia clínica completa y enfocada en la sintomatología referida por el paciente o al interrogatorio dirigido como sensación de entumecimiento y hormigueo, quemante, punzante o sensación de descargas eléctricas[70], para clasificarla con base en el consenso de Toronto.

En el panel del consenso de Toronto en neuropatía diabética (polineuropatías), la clasificación anterior de Thomas, et al.[71] y de Boulton, et al.[72]; está incluida. Las polineuropatías se categorizan en generalizadas, focales y multifocales, las cuales a su vez pueden ser típicas o atípicas[73,74], como se puede observar en la tabla 4.

La sospecha diagnóstica desde el punto de vista clínico se basa en signos y síntomas; la presencia de dolor y disestesias se consideran las manifestaciones más comunes en niños; sin embargo, se debe interrogar y buscar la presencia de hiperalgesia y alodinia. Otras alteraciones como el desequilibrio en la marcha y la debilidad sugieren un daño neuropático más extenso. Un buen examen

neurológico permite evaluar la afectación de fibras pequeñas (alteración de la sensación de temperatura o por pinchazo) o grandes (anormalidades en la propiocepción y la percepción de vibración) evaluadas por la prueba del diapasón Rydel-Seiffer graduado de 64 Hz[75]. Un instrumento para el escrutinio de neuropatía desarrollado en Michigan (*The Michigan Neuropathy Screening Instrument*, validado por Moghtaderi en el 2006) se considera una herramienta de fácil uso con una sensibilidad que varía del 65 al 95% y una especificidad de 65 al 80% para detectar la ND. Está conformado por un cuestionario de síntomas de NED y un examen neurológico enfocado con inspección del pie, percepción de vibración del dedo gordo del pie y reflejos del tobillo, que además se puede combinar con otras pruebas para evaluar fibras pequeñas[69,75,76]. Otra prueba para el diagnóstico es la prueba sensorial cuantitativa (prueba de monofilamento), que se basa en la respuesta y cooperación del paciente para cuantificar los niveles de compromiso sensorial[69,75]. Sin embargo, el estudio de la conducción nerviosa es el estándar de oro para el diagnóstico de la NED, pues es capaz de detectar reducciones en las amplitudes del potencial de acción del nervio sensorial acompañadas de enlentecimiento de las velocidades de conducción motora. Los parámetros de prueba anormal en al menos dos nervios separados confirman NED[69,75,76].

En el tratamiento de la NED se recomienda el control óptimo de la glucosa en todo paciente con DM, a través de cambios en el estilo de vida, el ejercicio y la pérdida de peso, así como un tratamiento ajustado para alcanzar una HbA1c dentro del rango de objetivos, junto con evitar una alta variabilidad en la glucosa[77]. Dentro de las terapias farmacológicas de primera línea se hallan los antidepresivos tricíclicos y la duloxetina, los inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina y los anticonvulsivos (topiramato, oxcarmazepina, gabapentina y pregabalina), que actúan sobre los canales de calcio; sin embargo, se recomienda en ocasiones la referencia del paciente al especialista para emplear fármacos como metilcobalamina, agentes anti-AGE o IECA[69,78,79].

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

En el paciente con diabetes la microangiopatía diabética manifestada como retinopatía, nefropatía y neuropatía se asocian o predicen la existencia de daño microvascular en otros sitios anatómicos de la economía[80]. Es importante mencionar que las complicaciones macrovasculares no son una complicación crónica observada en la población pediátrica con diagnóstico de diabetes, por lo que su abordaje será muy somero. En adultos con DM, una de las complicaciones macrovasculares es la enfermedad coronaria silente, preámbulo del infarto agudo de miocardio (IAM) silente hasta en un 50% de los casos, detectados en evaluaciones médicas de rutina. Por ello se ha propuesto la clasificación de estos pacientes con miocardiopatía isquémica silente en tres grupos:

- Pacientes totalmente asintomáticos.
- Pacientes asintomáticos con antecedente de IAM.
- Pacientes con eventos isquémicos tanto sintomáticos y asintomáticos.

La miocardiopatía isquémica puede detectarse mediante cambios electrocardiográficos, así como mediante la tomografía por emisión de fotón único, la cual evalúa anormalidades a nivel de la perfusión miocárdica utilizando marcadores nucleares. Otro estudio utilizado es la ecocardiografía con estrés farmacológico o físico[81,82]. En cuanto al accidente cerebrovascular, se han descrito varios mecanismos causales, como la disfunción endotelial vascular, el incremento de la rigidez arterial desde edades tempranas y el engrosamiento capilar de la membrana basal[83], mientras que en la enfermedad arterial periférica la mayoría de los casos (90%) se deben a un proceso de ateroesclerosis de las arterias de las extremidades inferiores[84].

En el Reino Unido, en población pediátrica con DM1, se evaluaron factores de riesgo cardiovascular en una cohorte y en estos niños se reportó una frecuencia del 33.8% de sobrepeso u obesidad, del 20.5% de hipertensión arterial, del 63.5% de alteraciones en el nivel de colesterol, del 34.2% de colesterol LDL y del 22% del colesterol lipoproteina de alta densidad (HDL); además se encontró una asociación significativa entre la duración de la diabetes y el incremento anual en el índice de masa corporal[85].

En otro estudio realizado en niños con DM1 comparados con un grupo control, al evaluar factores de riesgo cardiovascular, incluida la ateroesclerosis, el grosor de la íntima media arterial y la respuesta metabólica, se identificó que los pacientes con DM1 tenían un mayor grosor de la íntima media carotidea y del arco aórtico, así como un incremento en el factor de necrosis tumoral α, interleucina 4, proteína C reactiva (PCR) y leptina, además de identificar que el grosor de la íntima media carotidea se asociaba con un incremento en la presión arterial sistólica, factores que de forma global pueden confirmar que el niño con DM1 tiene en potencia un mayor riesgo de desarrollar enfermedad macrovascular en la vida adulta[86].

Por último, existen nuevos tratamientos en adultos que, además de contribuir al control glucémico, tienen un efecto adicional, pues disminuyen el riesgo cardiovascular y los eventos de tipo cardiovascular. Estas nuevas terapias son los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, que han demostrado una reducción de la mortalidad cardiovascular en adultos con DM2[87]. Es importante señalar que en la actualidad se ha autorizado un análogo de GLP-1 por organismos reguladores a nivel internacional y en México para su uso en población pediátrica, aunque no con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107842.
2. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41(9):2026-44.
3. Díaz Cárdenas C, Wong C, Vargas Catalán NA. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Rev Chil Pediatr. 2016;87(1):43-7.
4. Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A, et al. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. MEDISAN. 2015;19(4):555-61.

5. Butler AE, English E, Kilpatrick ES, et al. Diagnosing type 2 diabetes using Hemoglobin A1c: a systematic review and meta-analysis of the diagnostic cutpoint based on microvascular complications. Acta Diabetol. 2021;58(3):279-300.
6. Teliti M, Cogni G, Sacchi L, et al. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. Diab Vasc Dis Res. 2018;15(5):424-32.
7. Ding GL, Huang HF. Role for tet in hyperglycemia-induced demethylation: a novel mechanism of diabetic metabolic memory. Diabetes. 2014;63(9):2906-8.
8. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. Diabetologia. 2015;58(3):443-55.
9. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. Diabetes Metab Syndr. 2016;10(2 Suppl 1):S176-83.
10. Miller RG, Orchard TJ. Understanding Metabolic Memory: A Tale of Two Studies. Diabetes. 2020;69(3):291-9.
11. Alhayaza R, Haque E, Karbasiafshar C, et al. The Relationship Between Reactive Oxygen Species and Endothelial Cell Metabolism. Front Chem. 2020;8:592688.
12. De Zeeuw P, Wong BW, Carmeliet P. Metabolic adaptations in diabetic endothelial cells. Circ J. 2015;79(5):934-41.
13. Zhan J, Chen C, Wang DW, et al. Hyperglycemic memory in diabetic cardiomyopathy. Front Med. 2022;16:25-38.
14. Wang Q, Song F, Dong J, et al. Transient exposure to elevated glucose levels causes persistent changes in dermal microvascular endothelial cell responses to injury. Ann Transl Med. 2021;9(9):758.
15. Natarajan R. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and Metabolic Memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. Diabetes. 2021;70(2):328-37.
16. Misra A, Bloomgarden Z. Metabolic memory: Evolving concepts. J Diabetes. 2018;10(3):186-7.
17. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(2).
18. Abdel Motal UM, Akila G, Abdelalim EM, et al. Prevalence of nephropathy in type 1 diabetes in the Arab world: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(7):e3026.
19. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2015;30(1):65-74.
20. Mamilly L, Mastrandrea LD, Mosquera Vasquez C, et al. Evidence of Early Diabetic Nephropathy in Pediatric Type 1 Diabetes. Front Endocrinol. 2021;12:669954.
21. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;71(6):884-95.
22. Martínez Castillo E, Bazana Núñez MG. Nefropatía diabética: elementos sustantivos para el ejercicio clínico del médico familiar. Aten Fam. 2018;2582:80-2.
23. Gorriz Teruel JL, Terrádez L. Clínica y anatomía patológica de la nefropatía diabética. En: Sociedad Española de Nefrología. Nefrología al día. [Internet]. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/372
24. Gutiérrez Montenegro L, Ortiz Peralta D, Bueno López J, et al. Revisión de nefropatía diabética: 2020 actualización. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(1):e698.
25. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy. Histol Histopathol. 2016;31(10):1059-67.
26. Chiarelli F, Pomilio M, De Luca F, et al. Plasma prorenin levels may predict persistent microalbuminuria in children with diabetes. Pediatr Nephrol. 2001;16:116-20.
27. Carranza K, Veron D, Cercado A, et al. Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. Rev Soc Esp Nefrol. 2015;35(2):131-8.
28. Baek JH, Lee WJ, Lee BW, et al. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2021;45(1):46-54.
29. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes. 1983;32(2):64-78.
30. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. J Diabetes Investig. 2015;6(2):242-6.
31. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):262-74.
32. Medina A, Olivares C, Sandoval Salinas C, et al. Lineamientos para el control de la glucemia y albuminuria en pacientes con nefropatía diabética en primer y segundo nivel de atención en Colombia. Panel nacional de expertos. Rev ALAD. 2017;7:168-83.
33. Amatruda M, Gembillo G, Giuffrida AE, et al. The Aggressive Diabetic Kidney Disease in Youth-Onset Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapies. Medicina. 2021;57(9):868.
34. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S208-S31.

35. Fano MY. Ophthalmological manifestations in diabetic patients from a health area. Rev Cub Oftal. 2017;30(1):1-11.
36. Mayer Davis EJ, Davis C, Saadine J, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. Diabet Med. 2012;29(9):1148-52.
37. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, et al. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. Ophthalmology. 2015;122(12):2457-64.
38. Porter M, Channa R, Wagner J, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents at an urban tertiary eye care center. Pediatr Diabetes. 2020;21(5):856-62.
39. Thomas RL, Ng SM. Risks and Prevalence of Diabetic Retinopathy in Children and Young People with Type 1 Diabetes Mellitus. J Diabetes Clin Res. 2020;2(2):68-74.
40. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Res. 2017;139:7-14.
41. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;51:156-86.
42. Moran EP, Wang Z, Chen J, et al. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311(3):H738-49.
43. Kur J, Newman EA, Chan Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Prog Retin Eye Res. 2012;31(5):377-406.
44. Araszkiewicz A, Zozulińska Ziółkiewicz D, Meller M, et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. Pol Arch Med Wewn. 2012;122(10):464-70.
45. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. Front Immunol. 2020;11:583687.
46. Vargas Ávila AJ, Sojo Padilla JR, Campos Bonilla D. Retinopatía diabética. Rev Med Sinerg. 2022;7(1):e750.
47. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology. 1991;98:786-806. Adapted from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. Ophthalmology. 1991;98:742.
48. Beauchamp G, Boyle CT, Tamborlane WV, et al. For the T1D Exchange Clinic Network, Treatable Diabetic Retinopathy Is Extremely Rare Among Pediatric T1D Exchange Clinic Registry Participants. Diabetes Care. 2016;39(12):e218-e9.
49. Hamid A, Wharton HM, Mills A, et al. Diagnosis of retinopathy in children younger than 12 years of age: implications for the diabetic eye screening guidelines in the UK. Eye. 2016;30(7):949-51.
50. Khou V, Khan MA, Jiang IW, et al. Evaluation of the initial implementation of a nationwide diabetic retinopathy screening programme in primary care: a multimethod study. BMJ Open. 2021;11:e044805.
51. Ng SM, Ayoola OO, McGuigan MP, et al. A multicentre study evaluating the risk and prevalence of diabetic retinopathy in children and young people with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(1):744-6.
52. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1322-5.
53. Feldman EL, Callaghan BC, Pop Busui R, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41.
54. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, et al. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors. Pediatr Diabetes. 2021;22(2):132-47.
55. Pathak R, Sachan N, Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. Biomed Pharmacother. 2022;150:113025.
56. Zhang X, Yang X, Sun B, et al. Perspectives of glycemic variability in diabetic neuropathy: a comprehensive review. Commun Biol. 2021;4(1):1366.
57. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, et al. Diabetic neuropathy: what does the future hold? Diabetologia. 2020;63(5):891-7.
58. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. J Diabetes Investig. 2018;9(6):1239-54.
59. Baum P, Toyka KV, Blüher M, et al. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. Int J Mol Sci. 2021;22(19):10835.
60. Jankovic M, Novakovic I, Nikolic D, et al. Genetic and Epigenomic Modifiers of Diabetic Neuropathy. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4887.
61. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. J Neural Transm. 2020;127(4):589-624.
62. Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic Neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;129(S01):S70-S81.
63. D'Addio F, Pastore I, Loretelli C, et al. Abnormalities of the oculomotor function in type 1 diabetes and diabetic neuropathy. Acta Diabetol. 2022;59(9):1157-67.

64. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. Rev Med Chil. 2012;140(12):1593-605.
65. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. J Neural Transm. 2020;127(4):589-624.
66. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:63-79.
67. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes Care. 2013;36(12):3903-8.
68. Walter Höliner I, Barbarini DS, Lütschg J, et al. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. Pediatr Neurol. 2018;80:51-60.
69. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(7):e3178.
70. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. Clin Ther. 2018;40(6):828-49.
71. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes. 1997;46(2):S54-S7.
72. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004;27(6): 1458-86.
73. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(7):400-20.
74. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):620-8.
75. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, et al. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors. Pediatr Diabetes. 2021;22(2):132-47.
76. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):738.
77. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. Metabolism. 2021;123:154867.
78. Khdour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. J Pharm Pharmacol. 2020;72(7):863-72.
79. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2021;13(2):395.
80. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(1):51-63.
81. Valensi P, Henry P, Boccara F, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. Diabetes Metab. 2021;47(2):101185.
82. Tavares CA, Wajchjenberg BL, Rochitte C, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(2):143-51.
83. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;351(4):380-6.
84. Zierfuss B, Höbaus C, Herz CT, et al. Thrombospondin-4 increases with the severity of peripheral arterial disease and is associated with diabetes. Heart Vessels. 2020;35(1):52-8.
85. Jones S, Khanolkar AR, Gevers E, et al. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000625.
86. Zhang Y, Zhang H, Li P. Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(7):699-705.
87. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. Eur J Endocrinol. 2018;178(4):R127-R39.

Enfermedades autoinmunes en la diabetes *mellitus* tipo 1A

Martha Alicia Delgadillo Ruano

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Abordar las principales enfermedades autoinmunes (EA) asociadas a la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), como la disfunción tiroidea y la enfermedad celíaca (EC), entre otras; detallar el cuadro clínico sugestivo, diagnóstico y tratamiento y las recomendaciones para su escrutinio.
- Desarrollar los aspectos genéticos de los síndromes poliglandulares (SPA) autoinmunes que involucren el desarrollo de DM1.

INTRODUCCIÓN

La DM1 se divide en autoinmune (DM1A) e idiopática. La DM1A es una enfermedad autoinmune, poligénica y multifactorial, en la cual coexisten una predisposición genética y factores externos que al interactuar desencadenan el ataque del sistema inmunológico, contra epítopes de las células β y, en consecuencia, la muerte de este grupo celular, evento biológico llamado insulitis[1]. La autoinmunidad se refiere a la falla del sistema complejo de vigilancia, encargado del reconocimiento y protección de las células propias, cuyo funcionamiento óptimo a través de la «inmunovigilancia» tiene como función la destrucción de agentes orgánicos nocivos (bacterias, virus, hongos y parásitos), la protección contra inorgánicos (luz ultravioleta, radiación, hidrocarburos, metales pesados) y la eliminación de células propias viejas o dañadas en la replicación como mecanismo de protección contra el desarrollo de neoplasias; entonces su principal función es llevar a la muerte celular, es decir, a la apoptosis a todos estos agentes biológicos detectados como nocivos.

Una de las principales características de este mecanismo es discriminar entre lo propio y sano y aquello que no lo es. La tolerancia inmunológica es fundamental para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico, y ésta se mantiene mediante procesos de selección que evitan la maduración de linfocitos específicos para antígenos propios y por mecanismos que inactivan o eliminan a los linfocitos autorreactivos para evitar que lleguen a madurar. Así pues, la pérdida de tolerancia o autoinmunidad es el resultado de una regulación anormal de linfocitos autorreactivos o de la alteración en la forma en que se presentan los antígenos propios al sistema inmunitario[2-4].

Las enfermedades autoinmunitarias tienen una prevalencia del 10-20% del total de enfermedades crónicas en EE.UU. Las personas que padecen alguna EA tienen mayor riesgo de desencadenar otras EA. La DM1A se asocia a otras enfermedades endocrinas como la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) (tiroiditis de Hashimoto, bocio tóxico difuso, etc.), el hipoparatiroidismo primario autoinmune y la enfermedad de Addison, entre otras, y no endocrinológicas, como la EC, la miastenia *gravis* o el vitíligo. Otras endocrinopatías que incluyen un daño inmunitario más extenso son el SPA tipo 1, 2, etc. y el síndrome de inmunodeficiencia (IPEX); cuando la ETA y la DM1 ocurren en un mismo individuo, este fenotipo se clasifica como SPA tipo 3 (APS3v)[14].

ENFERMEDAD TIROIDEA

La DM1A se asocia de forma común con otra EA hasta en un 30% de los casos. La EA más común en este contexto es la ETA. Hay evidencia creciente que demuestra que la DM1A y la ETA están relacionadas desde el punto de vista genético; de hecho, los familiares de pacientes con DM1A, en especial los hermanos, pueden presentar autoanticuerpos antitiroideos (AAT) (antitiroglobulina [anti-Tg] y tiroperoxidasa [TPO]) en la misma proporción que los propios sujetos con DM1A; esta frecuencia oscila del 15 al 50% de acuerdo a la población reportada y es mayor en comparación con el 3-10% encontrado en la población general. Sin embargo, sólo el 50% de los pacientes que tienen AAT desarrollarán una ETA, y la enfermedad más común es el hipotiroidismo primario[6].

A diferencia de lo que sucede en sujetos con DM1A, en los casos afectados de forma primaria con ETA tan sólo el 2% tienen anticuerpos antiislotes pancreáticos, de acuerdo a lo reportado en la literatura médica. En las personas que desarrollan ETA y DM1A, su fenotipo se clasifica como APS3v, como se ha mencionado con anterioridad.

En el SPA tipo 3 se han identificado varios factores genéticos relacionados con su desarrollo, que se mencionan a continuación[14,15].

Susceptibilidad para activar el complejo mayor de histocompatibilidad

Los genes involucrados con más frecuencia en las EA son aquéllos que tienen relación con el complejo mayor de histocompatibilidad; en el caso del ser humano, estos genes se encuentran involucrados en los procesos de procesamiento, presentación y reconocimiento antigénico. Destacan genes del sistema complemento (C2, C4 y factor B), otros como interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la linfotoxina β, los cuales a su vez juegan un papel clave en el desarrollo de autoinmunidad[12].

Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II

Se han identificado dos alelos distintos al antígeno leucocitario humano (HLA) DR3/DQB1 que predisponen al desarrollo tanto de DM1A como de

tiroiditis de Hashimoto: DQB1*0201 y *0301, los cuales condicionan un desequilibro que confiere mayor susceptibilidad para inducir autoinmunidad contra células β y tiroideas.

Otras variantes en los alelos HLA de clase II condicionan la presencia de varios aminoácidos, que sirven para el anclaje a los linfocitos T (por ejemplo, Arg en la posición 74 de la cadena HLA- DRβ1) que al unirse a moléculas como la insulina o la tiroglobulina podrían desencadenar el proceso de autoinmunidad.

Se ha descrito que las células de los islotes y las células foliculares, bajo el estímulo de algunas citocinas, expresan HLA de clase II, por lo que terminan funcionando como células presentadoras de antígeno; luego de esta expresión aberrante puede dispararse la autoinmunidad a través de la presentación directa de autoantígenos y agravarse por las citocinas secretadas por las células T invasoras[4,5].

Inmunidad celular

Respecto a los polimorfismos en el gen *CTLA-4*, Howson[16], et al., en más de 4,000 pacientes con DM1, encontraron que los pacientes con ETA y DM1 tienen polimorfismos de un solo nucleótido en *cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) con una razón de momios (OR) de 1.49. También Huber y cols, publicaron que el CTL-4 contribuye a la susceptibilidad del SPA tipo 3, pero no a la susceptibilidad al desarrollo de DM1[17].

Otro polimorfismo en el gen *PTPN22*, que condiciona un cambio de un aminoácido en la posición 620, arginina por triptófano (R620W) en una proteína (fosfatasa), se ha asociado a al desarrollo de ETA y DM1A con una OR de 1.8-2, hallazgo que indica una asociación mayor a la observada en la población general. Se considera que el mecanismo involucrado en este polimorfismo es una alteración en la interferencia con la interacción entre la tirosina fosfatasa linfoide y la cinasa de sarcoma de Rous (SrC) terminal.

Otros *loci* involucrados se encuentran en otros genes como *forkhead box P3 (FOXP3)* en el cromosoma X, IL-4/IL4-R, el receptor de la vitamina D e IL-13; sin embargo, los resultados reportados en diversos estudios publicados son inconsistentes[4,5].

En las guías de la Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y Adolescente (ISPAD), la Asociación Americana de Diabetes y el *National Institute for Health and Care Excellente* (NICE) se recomienda el escrutinio para ETA al diagnóstico y después anualmente con el objetivo de detectar y tratar de forma oportuna estas enfermedades, antes de que el cuadro clínico sea evidente.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO AUTOINMUNE

La función tiroidea debe ser evaluada con la determinación de hormona estimulante de tiroides (TSH) con ensayo de tercera generación y tiroxina (T_4) libre mediante inmunoensayo. Si la primera se encuentra alta y la segunda baja, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Para determinar si

la etiología es autoinmune se determinan los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg, cuya presencia confirma autoinmunidad, en particular los anticuerpos anti-TPO. En aquellos pacientes con un perfil tiroideo normal y anticuerpos positivos, observados en el 30% de los casos, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina ya que a largo plazo sólo el 3-5% de estos casos desarrollarán ETA[5,17,19].

La tiroiditis autoinmune (TAI) es uno de los trastornos endocrinos más comunes en pediatría; es órgano-específica y se caracteriza por la destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroides a través de la apoptosis de células epiteliales tiroideas, con infiltración linfocítica difusa del tejido tiroideo (folicular) por linfocitos B y T. El sexo femenino se afecta con más frecuencia, con una relación de 4-7:1. Se han descrito dos variantes de la TAI: la forma bociógena (descrita por Hashimoto) y no bociógena (también llamada tiroiditis atrófica o mixedema primario).

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y la evolución son variables: pueden encontrarse asintomáticos con función tiroidea normal; en los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y el retraso del crecimiento. Desde el punto de vista bioquímico, pueden presentar hipotiroidismo primario subclínico, definido como una elevación de la concentración de TSH acompañada de una concentración de T_4 libre normal o hipotiroidismo establecido cuando la TSH se encuentra alta y la T_4 libre baja, aunque en pocos casos los pacientes pueden experimentar una fase inicial tirotóxica debida a la descarga de T_4 y triiodotironina (T_3) preformadas por la destrucción aguda y masiva de las células foliculares o la estimulación tiroidea por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. La presencia de AAT (antiperoxidasa [ATPO] y anti-Tg) confirma el diagnóstico; sin embargo, hasta en el 10-15% pueden estar ausentes. En el ultrasonido la glándula tiroidea muestra un patrón hipoecogénico heterogéneo con pseudonódulos. Los datos clave para sospecharla son el perfil tiroideo alterado y la presencia de anticuerpos anti-Tg, antiroideos y ATPO.

En la figura 1 se puede observar un algoritmo con los resultados en el perfil de tiroideo y la enfermedad tiroidea a que corresponde[6].

HIPERTIROIDISMO PRIMARIO AUTOINMUNE ADQUIRIDO

El hipertiroidismo primario autoinmune adquirido en la población pediátrica con DM1 tiene una frecuencia estimada de entre el 0.5 y el 6%. La etiología más común de esta patología es el bocio tóxico difuso también conocido como enfermedad de Graves-Basedow (EG); sin embargo, en raras ocasiones puede corresponder a una fase de hipertiroidismo debida a una destrucción autoinmune aguda de la glándula tiroides dentro del marco de una tiroiditis de Hashimoto, una tiroiditis subaguda, etc. Sin embargo, la etiología más común del hipertiroidismo es el bocio tóxico difuso (90% de los casos), el cual tiene una mayor incidencia en los adolescentes y en el sexo femenino; esta última característica es similar a lo observado en la población general[8].

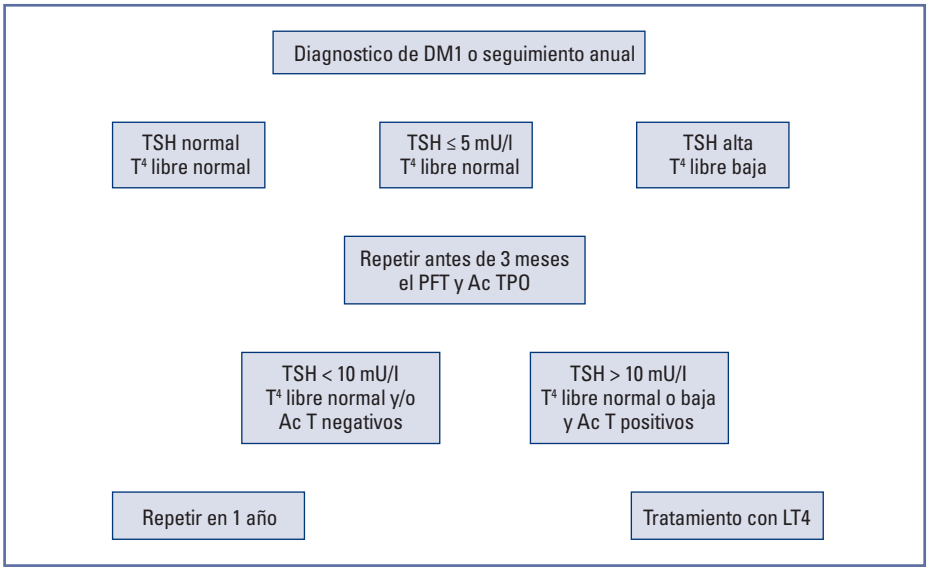


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo primario autoinmune. DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; PFT: pruebas de función pulmonar; TSH: hormona estimulante de tiroides.

La etiología de la EG, al igual que otras EA, involucra la interacción de un componente genético y ambiental, el primero asociado al HLA, en particular a los haplotipos DR4 y DR5, los cuales se asocian a EG y tiroiditis, mientras que DR3 se asocia con tiroiditis atrófica[9,10]. Sin embargo, a diferencia de la tiroiditis de Hashimoto, los autoanticuerpos, es decir, las inmunoglobulinas G (LgG) específicas contra el receptor de TSH, son de tipo estimulante y se conocen como *thyroid stimulating immunoglobulins* (TSI), también llamadas *thyroid receptor antibodies*. En este caso estos autoanticuerpos tipo IgG1, estimulantes del receptor de TSH, tienen un efecto promotor de crecimiento en el folículo tiroideo (hiperplasia e hipertrofia) en la célula folicular, que se asocia a un incremento en la producción y secreción de T_4 y T_3. Por otra parte, la estimulación autoinmune inducida por estos anticuerpos produce una inflamación (TAI) mediada por citocinas como IL-1, interferón α (IFN-α) e interferón δ (IFN-δ), las cuales inducen la expresión de moléculas CD8+, CD54 y CD40. Los anticuerpos anti-TSI se detectan en > 90%; los anti-TPO, en el 75%, y los anti-Tg, en el 25-50% de los casos con EG, eventos biológicos que explican por qué algunos pacientes con EG pueden desarrollar hipotiroidismo primario de forma espontánea a largo plazo.

ENFERMEDAD CELÍACA

La EC tiene una prevalencia en la población general del 1% y entre los pacientes con DM1A es mayor (1.5-10%) de acuerdo con la población estudiada. En México se estima que se diagnostica en el 9-12% de las personas con

DM1A[19]. Se trata también de una EA, con herencia poligénica, cuyo factor desencadenante es la exposición al gluten. En cuanto a la presencia de anticuerpos, en particular los antigladina de tipo IgG, son inespecíficos, mientras que los anti-TGA de tipo IgA tienen una alta especificidad y sensibilidad. Cuando se determinan niveles de IgA totales altos, es probable que el paciente presente EC. También se ha descrito que la mitad de los pacientes con estos anticuerpos desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, en la población afectada con esta enfermedad no es raro encontrar una deficiencia de inmunoglobulinas, que puede causar un falso negativo en la serología. De manera ideal, los anticuerpos TGA se deben identificar a nivel histológico en la biopsia intestinal. En un estudio se describió que hasta en el 90% de los pacientes en los que coexiste EC con DM1A este última fue diagnosticada primero, lo se sugiere una fuerte predisposición genética relacionada con los haplotipos A1, B8, DR3, DQ8 y DQ2. La presencia de HLA-DR3/DQ2 tiene una prevalencia del 20% si coexisten ambas enfermedades (EC y DM1A), ya que HLA-DR3 se asocia a una destrucción lenta pero segura de células β pancreáticas. Además, HLA-DQ2 y DQ8 contienen tres epítopos que son reconocidos como extraños por las células linfocitarias T CD4+ en la lámina propia del intestino delgado y desencadenan la respuesta inmune ante la presentación de la TGA tisular deamina «33-mero»[20,21].

La EC es una enfermedad crónica de tipo inflamatorio del intestino delgado debida a una respuesta inmunológica inadecuada contra el gluten de trigo y proteínas relacionadas identificadas en otros cereales. En el intestino un componente innato es responsable de la lesión intestinal y otro adaptativo mediado por linfocitos T CD4+ específicos localizados en la lámina propia, estos linfocitos son activados después del reconocimiento de péptidos de gladinas modificados por la enzima transglutamisas 2, hechos bológicos que desencadenan la autoinmunidad. En este contexto la respuesta inflamatoria involucra la secreción de citocinas por los linfocitos Th1, con predominio de secreción de INF-γ y otras citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-15 e IL-18), pero con ausencia de IL-2 y un descenso proporcional de citocinas inmunorreguladoras como IL-10 y factor de crecimiento y transformante beta (TGF- β). Como consecuencia, se produce una lesión en la mucosa del intestino delgado que afecta a la absorción y utilización de nutrientes. La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica considera que los criterios diagnósticos de la EC requieren de actualización, ya que hasta ahora el estándar de oro es la biopsia intestinal anión gap (AGAP), aunque las pruebas genéticas parecen tener una sensibilidad > 90% con un alto valor predictivo negativo[21,23]. Es importante establecer el diagnóstico de EC en pacientes con DM1A, en los casos asintomáticos desde el punto de vista gastrointestinal, pues parece que afecta al control glucémico, dado que aumenta el riesgo de hipoglucemia, al mismo tiempo que condiciona una alta variabilidad en los requerimientos de insulina. En cuanto al escrutinio, en la mayoría de las guías se recomienda realizarlo en el momento del diagnóstico y cada 2-3 años[6,23]. En la figura 2 se puede observar el algoritmo para el diagnóstico de la EC.

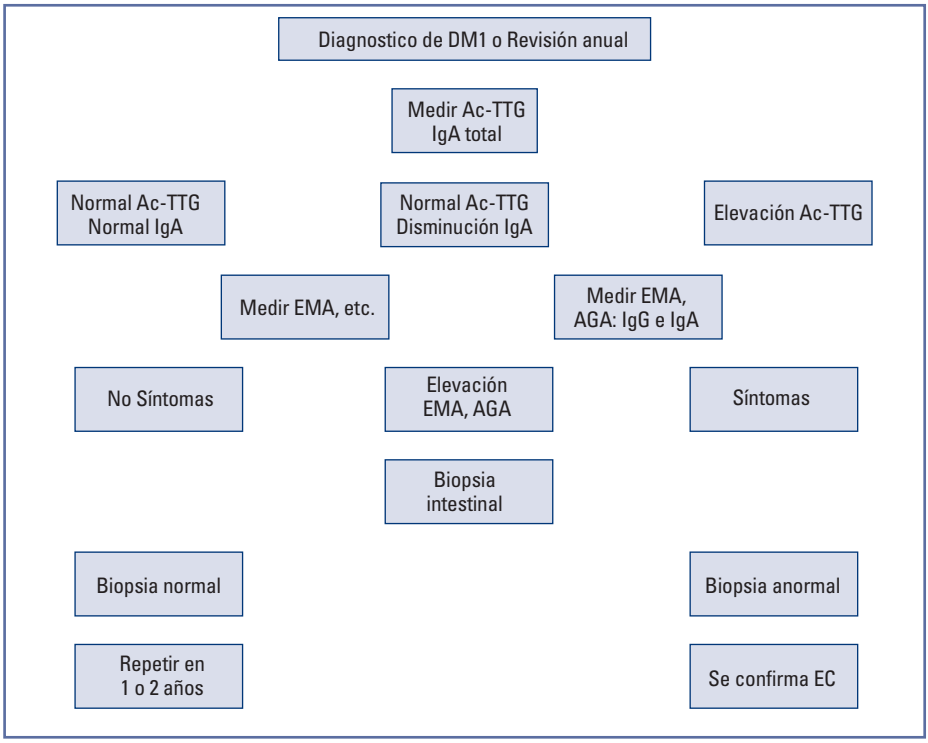


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de EC en un paciente con DM1A. EMA: Agencia Europea de Medicamentos; IgG: inmunoglobulina G.

GASTRITIS ATRÓFICA AUTOINMUNE

La prevalencia de gastritis atrófica autoinmune (GAA) en la población general se ha reportado hasta en un 2%, en contraste con el 20.9% reportado en los pacientes con DM1A. La GAA se caracteriza por atrofia del cuerpo y fundus gástrico, debido a autoanticuerpos anticélulas parietales[7]. En los pacientes que tienen anticuerpos positivos y no tienen antecedentes familiares de GAA, ésta se presenta en < 10% desde el punto de vista clínico, por lo que no está indicado medir anticuerpos anticélulas parietales en pacientes DM1A, a menos que desarrollen anemia macrocítica o incluso microcítica sin otra causa aparente[7].

En la GAA los autoanticuerpos anticélulas parietales actúan activando la bomba H+/K+ adenosina trifosfatasa (ATPasa), lo que provoca hipoclorhidria y menor producción de factor intrínseco.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA AUTOINMUNE

La prevalencia de anticuerpos anti-21-hidroxilasa en pacientes con DM1A es del 1.4%, es decir, 1 de cada 50, y de éstos el 18-45% desarrollarán una insuficiencia suprarrenal (ISPA). Sin embargo, la presencia de autoinmunidad adrenal se asocia más con autoinmunidad tiroidea, pues el 70% de la población con anticuerpos anti-21-hidroxilasa tienen ETA.

La predisposición genética con mayor asociación con la ISPA es el haplotipo HLA-DR3; así, el genotipo HLA-DR3/4 DQ2/8 se ha identificado hasta en un 30% de los casos con ISPA. En este subgrupo de pacientes, el subtipo HLA-DR4, DRB1*0404 confiere mayor riesgo de presentar sólo ISPA, mientras que el haplotipo HLA-DR4, DRB1*0201, DQA1*0501 incrementa el riesgo de ISPA, DM1 y EC. De hecho, en el paciente con DM1A que expresa DRB1*0404 y tiene anticuerpos anti-21-hidroxilasa el riesgo de desarrollar ISPA se incrementa 100 veces[2,25].

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

Los SPA comprenden los siguientes:

- Síndrome poliglandular 1: también conocido como polineuroendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodermica (APECED), engloba varias endocrinopatías de causa autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica. Es una enfermedad rara, con una frecuencia de dos o tres casos por cada millón de personas. De herencia autosómica recesiva, es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora autoinmune (AIRE), localizado en el cromosoma 21q22.3. Se han identificado ~40 mutaciones que causan una reducción o pérdida de la función de esta proteína involucrada en la inhibición de la selección negativa en el timo de autoantígenos, evento que promueve la maduración y liberación de células T autorreactivas y la producción de autoanticuerpos. Esta proteína se expresa en diferentes órganos, como el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, entre otros. Su diagnóstico clínico descansa en la tríada clásica: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo autoinmune e insuficiencia suprarrenal. Otras endocrinopatías presentes en este síndrome son la DM1A hasta en el 33% de los casos, la ETA en el 4-31% y manifestaciones hepáticas (hepatitis autoinmunes), dermatológicas (alopecia, vitíligo) y gonadales (insuficiencia ovárica o testicular primarias)[27,28].
- Síndrome poliglandular 2: se define por la presencia de insuficiencia suprarrenal primaria (100%), ETA (70-90%) y DM1A (20-50%). Se ha descrito que la susceptibilidad genética se asocia a polimorfismos en HLA, CTLA-4 y PTPN22. Su diagnóstico bioquímico incluye la presencia autoanticuerpos: anti-21-hidroxilasa, anti-TPO, anti-Tg y/o antirreceptor de TSH con anti-GAD654. Se estima que tiene una prevalencia de 4 a 5 casos por cada 100,000 personas y es más frecuente en mujeres (relación 3:1) y en la cuarta década de la vida.
- Síndrome poliglandular 3: consiste en la asociación de ETA y otra EA, de forma clásica con DM1A, pero también se ha asociado a anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, miastenia *gravis*, enfermedad de Addison y síndrome de Sjögren[29].
- Síndrome de disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas a X (IPEX): es una enfermedad rara causada por mutaciones en el gen *FOXP3*, hasta el momento se han identificado 20, la alteración de esta

Tabla 1. Frecuencia de EA asociadas a DM1 y genes asociados

Enfermedad	Frecuencia de la asociación	Genes involucrados
ETA	15-45%	*HLA-DR3 DQB1*0201*
Tiroiditis de Hashimoto	38%	
EG	7%	
EC	6-33%	*HLA DR3, DQ2, DQ8*
Enfermedad de Addison	2-4%	*HLA-DR3/4-DQ2/8; HLA-DR4, DRB1*0404; HLA-DR3, DQA1*0501; HLA-DQB1*0201*
SPA1	12-33%	*AIRE*
SPA2	12-24%	*CTLA-4, PTPN22*
SPA3	10-20%	*CTLA-4, PTPN22, FOXP3*
IPEX	90%	*FOXP3*

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; *Adaptado de Ferreira-Hermosillo*[2].

proteína determina la ausencia o disfunción de las células T reguladoras. Se presenta en niños, empieza con diarrea de difícil control y retraso en el crecimiento, después se agrega alguna endocrinopatía, como DM1A (90%) o hipotiroidismo primario autoinmune (50%), y, finalmente, pueden desarrollar eccema, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, linfadenopatía e infecciones recurrentes[30].

En la tabla 1 se enlistan las EA relacionadas con la DM1A, así como su frecuencia de asociación, genes involucrados y mecanismos de tolerancia inmunológica a nivel central o periférico. Así, la característica principal de estas enfermedades es el desarrollo de autoanticuerpos específicos que afectan a diferentes órganos con función endocrinológica. Además, la identificación de estos autoanticuerpos se utiliza para documentar la presencia de la enfermedad e inclusive como un factor pronóstico. Por otra parte, la identificación de diferentes mecanismos inmunopatogénicos puede servir para establecer objetivos terapéuticos encaminados a la prevención de la enfermedad[26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Tom L. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology and Therapeutic. Physiol Rev. 2011;91:79-118.
2. Ferreira Hermosillo A. Enfermedades autoinmunitarias asociadas a diabetes mellitus tipo 1A. Rev Med Chile. 2015;143:1042-9.
3. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. Nat Immunol. 2001;2(4):279-81
4. Simmonds MJ, Gough SC. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity. Br Med Bull 2004;71:93-113.
5. Klak M. Type 1 diabetes: genes associated with disease development. Centr Eur J Immunol. 2020;45(4):439-53.

6. Allgrove J. Enfermedades autoinmunes asociadas con la Diabetes Mellitus: tiroideopatia y enfermedad celíaca. Rev ALAD. 2008;16(4):126-7.
7. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):275-86.
8. Sanz Fernandez M. Hipertiroidismo en la infancia y adolescencia. Protc Diagn Ter Pediatr. 2019;1:159-69.
9. Furmaniak J. Mechanisms of action of TSHR antibodies. Horm Metab Res. 2015;47:735-52.
10. Sanz Fernández M. Patología tiroidea en el niño y adolescente. Pediatr Integral. 2015;XIX:467-76.
11. Achenbach P. Natural history of type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54(2):S25-31.
12. Nicole Jadue A. Immuhophatogenisis of a immunedisease. Rev Med Clin. 2012;23(4):464-72.
13. Herrera Antolín S. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio DIACAM1. Av Diabetol. 2013;29(2):50-6.
14. del villar Guerra P. Descripción de las enfermedades autoinmunes acompañantes de la diabetes mellitus tipo 1 en un área sanitaria. Av Diabetol. 2015;31(1):30-5.
15. Shun CB. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2014;31:126-35.
16. Howson JM, Dunger DB, Nutland S, Stevens H, Wicker LS, Todd JA. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene. Diabetologia. 2007;50(4):741-6.
17. Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. Endocr Rev. 2008;29(6):697-725.
18. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: RCOG Press; 2004 Sep. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
19. García Adaro M. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes tipo I. Form Act Pediatr Aten Prim. 2009;2(2):74-80.
20. Arraz E. Inmunología de la enfermedad celíaca. Gastroenterol Hepatol. 2010;643-51.
21. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. N Engl J Med. 2014;371:42-9.
22. Oñate Ocaña LF. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. Cir Ciruj. 2009;77:417-9.
23. Remes Troche JM. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. Rev Gastroenterol Mex. 2018;83(4):434-50.
24. Maquilón ST. Gastritis autoinmune: diagnóstico y manejo de una entidad subdiagnosticada. Gastroenterol Latinoam. 2019;30(1):13-20.
25. Yu L. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hy-droxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):328-35.
26. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004;350.
27. Ruan QG, She JX. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and the autoimmune regulator. Clin Lab Med. 2004;24(1):305-17.
28. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(5):270-7.
29. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome a review. World J Diabetes 2015;6 (1);67-79. doi 10.4239/wjd.v6.i1.67
30. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2018; 378:1132-41. doi: 10.1056/NEJMra1713301

Nuevas tecnologías en el control y tratamiento de la diabetes *mellitus*

Jorge David López Palomera

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Describir los principales dispositivos utilizados en la tecnología aplicada al control y cuidado de la diabetes.
- Conocer la evidencia actual de la tecnología aplicada en su asociación al control de los niños y adolescentes que viven con diabetes.
- Determinar perspectivas de nuevas tecnologías a futuro a corto y largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La era actual es testigo del surgimiento, a una escala sin precedentes, de tecnologías innovadoras destinadas a mejorar el control de las personas que viven con diabetes. El monitoreo de la glucosa ha evolucionado desde dispositivos voluminosos e imprecisos, hasta dispositivos de detección continua de glucosa calibrados de fábrica que están conectados a teléfonos inteligentes[1]. También los avances en la formulación de insulina, así como en los dispositivos para su aplicación, desde jeringas de insulina, plumillas y microinfusoras, algunas de asa cerrada conectadas a sistemas de monitoreo continuo de la glucosa (MCG), han mejorado la dosificación de insulina, aunado a lo anterior, hoy en día están disponibles herramientas de *software* que rastrean, registran y organizan la información derivada del monitoreo lo que permite un cálculo más preciso para la aplicación de insulina con base en los resultados de la glucemia capilar o intersticial. Algunos estudios han demostrado mayor eficacia en el control con el uso de la tecnología, sin embargo es necesario individualizar área geográfica y condiciones socieconómicas[1-3].

A continuación, se describirán las tecnologías disponibles y su efecto sobre el control de la diabetes y en la salud, incluidas las recomendaciones sobre su uso clínico, así como las opciones que hasta el año 2022 son un prospecto o se encuentran en desarrollo.

Se abordarán cuatro áreas durante esta revisión:

- Administración de insulina.
- Tecnologías para determinar la glucosa.

– Sistemas de suministro de insulina sensibles a la glucosa.
– Herramientas para la gestión de datos.

ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

Durante un período de tiempo considerable, la terapia de insulina convencional comprendía una o dos inyecciones por día con mediciones diarias de glucosa en orina o sangre capilar, lo cual cambió con la publicación *Diabetes Control Clinical Trial* (DCCT) en 1993; el paradigma de tratamiento para la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) cambió hacia la terapia intensiva basada en el control frecuente de la glucosa en sangre y la administración de múltiples inyecciones de insulina al día usando una pluma o una microinfusora de insulina[2-4].

Plumas de insulina

Las plumas de insulina contienen insulina en un cartucho e incorporan una aguja fina reemplazable. Presentadas en 1981 como dispositivos de inyección fáciles de usar, se utilizan ampliamente como parte de la terapia de inyección diaria múltiple (esquema intensivo) que ha evolucionado hasta la actualidad. En México, se cuenta con una gama variada de plumas que contienen insulina basal, insulina rápida o premezclas que, aunque dependen de un operador, son muy sencillas de utilizar, de tal manera que los cuidadores primarios aprenden fácilmente e incluso los pacientes pediátricos lo pueden realizar de manera autónoma desde pequeños con el entrenamiento adecuado[3-6].

En otros países se encuentran disponibles bolígrafos con funciones de memoria (por ejemplo, HumaPen Memoir, Eli Lilly y NovoPen Echo [Novo Nordisk]) o tapas de bolígrafo que registran dosis pasadas (Timesulin y GoCap [Common Sensing])[1-6]. En los últimos dos años, los bolígrafos con conectividad *bluetooth* integrada han recibido la aprobación regulatoria en países como EE.UU. (por ejemplo, InPen, *Companion Medical* y *Esysta pen*, *Emperra Digital Diabetes Care*). Estos bolígrafos inteligentes permiten a los usuarios realizar un seguimiento de las dosis y transferir datos automáticamente a través de *bluetooth* a diversas aplicaciones de control de la diabetes en los teléfonos inteligentes, con carga automática en la nube para compartir los datos con los profesionales de la salud. Sin embargo, no se ha informado de estudios sobre la superioridad de los bolígrafos inteligentes sobre los convencionales[4-6].

Microinfusoras de insulina

Las microinfusoras o bombas de insulina se remontan a la década de 1970, pero se necesitaron otros 20 años para que esta terapia estuviera disponible. La creciente utilización de la terapia con microinfusora de insulina durante los últimos años es el resultado de las mejoras y la mayor confiabilidad de la

tecnología, los beneficios en el control y la disponibilidad de análogos de insulina de acción ultrarrápida[5].

El mayor uso de bombas en pediatría ha sido impulsado por los avances en la tecnología de estas bombas y el reconocimiento de la importancia de reducir los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) para retrasar o prevenir las complicaciones vasculares de la diabetes[7].

El objetivo de la aplicación de insulina a través de una microinfusora es imitar la secreción fisiológica del páncreas al suministrar microdosis de un análogo de insulina de acción ultrarrápida mediante un catéter insertado en el tejido subcutáneo a una velocidad preprogramada a través de un *software*. Entre las funciones de la microinfusora se encuentran el índice basal, que suministra insulina las 24 h del día a dosis variables, que se puede modificar cuando el paciente realiza ejercicio o en días de enfermedad, y la administración en bolo, el cual es activado por el usuario o el cuidador primario con el objetivo de controlar la glucosa que proviene de la ingesta de alimentos y con base en la ingesta con un adecuado conteo de carbohidratos (CH).

Indicaciones en pediatría

La terapia con microinfusora de insulina representa un avance importante en tecnología aplicada a la diabetes para ayudar a los pacientes pediátricos a mantener sus niveles de glucosa dentro del rango establecido la mayor parte del tiempo posible, sobre todo si se puede combinar con un sistema de monitoreo continuo o intermitente de glucosa, lo que permite un control intensivo, más personalizado y dinámico basado en las necesidades de cada paciente.

Las principales indicaciones para el uso de esta terapia en los pacientes pediátricos son:

- Hipoglucemia severa recurrente.
- Variabilidad glucémica alta, de forma independiente del valor de HbA1c.
- Régimen de insulina inflexible para alcanzar niveles de glucosa en rango objetivo, cuando es difícil en relación con el estilo de vida del paciente.
- HbA1c por encima del rango objetivo, a pesar de llevar un control intensivo con la aplicación de múltiples inyecciones de insulina.
- Presencia de complicaciones microvasculares o factores de riesgo para complicaciones macrovasculares.
- Fobia a las agujas (reduce la frecuencia de punciones a la inserción de un catéter subcutáneo en promedio cada tres días y en algunos casos la aguja no es visible).
- Atletas de alto rendimiento.
- Cuando existe el recurso económico, conocimiento y voluntad del paciente y/o familiares.

La terapia con microinfusora de insulina se extendió aún más por la cobertura de los sistemas de salud pública en algunos países y seguros médicos privados. La aceptación y la disponibilidad de este tratamiento varían

considerablemente en distintos países; los datos de grandes registros de diabetes muestran que en los países occidentales los usuarios de bombas representan el 40-60% de la población de pacientes que viven con DM1[6]. En nuestro país es complejo tener acceso a esta terapia fuera de la cobertura de numerosas aseguradoras privadas; en el estado de Tamaulipas, dentro de un sistema de seguridad social, se ha gestionado con éxito la posibilidad de incluir esta terapia en pacientes pediátricos con DM1.

En la actualidad cualquier niño o adolescente con diabetes puede ser candidato a terapia con microinfusora de insulina. En niños pequeños, poder administrar la insulina en dosis más exactas representa una gran ventaja, y en el adolescente, que tiene un aumento en la velocidad de crecimiento debido a la hormona de crecimiento, la cual tiene un efecto hiperglucemiante aunado al pico de secreción de cortisol, la terapia con infusión continua de insulina permite realizar ajustes más precisos en el control glucémico. Sin embargo, no todo son ventajas; a continuación, en la tabla 1 se observan algunas ventajas y desventajas del tratamiento con microinfusora de insulina.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la terapia con microinfusora de insulina

Ventajas	Desventajas
Mayor flexibilidad y libertad en los horarios de alimentación, con calculador del bolo	Conexión durante las 24 h a un dispositivo, con las preocupaciones y los desafíos que implica
Menor número de inyecciones	Miedo o dolor en la inserción del set de infusión
Mayor conveniencia para el paciente en comparación con inyecciones con jeringas o plumas	Irritación de la piel, sobre todo en relación con el adhesivo o el catéter
Personalización de una dosis basal durante las 24 h	Riesgo de infección
Se pueden usar basales temporales en caso de actividad física no planeada	Desplazamiento o salida del catéter durante el tiempo de juego o en las horas de sueño
Dosis más precisa, con incrementos pequeños, para alimentos, colaciones y eventos de hiperglucemia	Riesgo de CAD por desconexión o catéter doblado
Facilidad para ajustar dosis basal para actividad física y durante viajes	Omisión de bolos de insulina
Mayor adaptación del paciente con otros niños en eventos especiales (fiestas, campamentos)	Posibilidad de que existan menos opciones de sitios para inserción de las cánulas
Mayor flexibilidad en relación con las horas de sueño, vida social y fiestas para los adolescentes	Alto costo
Mejor control glucémico que previene y retrasa complicaciones	Es visible, requiere aceptación y empoderamiento
Se logra que el paciente esté mayor tiempo dentro de rango objetivo y se disminuye la variabilidad glucémica	Requiere insumos específicos que son de alto costo
Mayor calidad de vida	

El manejo de un paciente con una microinfusora de insulina requiere la participación de un equipo multidisciplinario de especialistas en diabetes que incluya un médico endocrinólogo, un nutriólogo educador en diabetes y personal técnico de la compañía de la marca de la microinfusora para mejorar el rendimiento de esta terapia. Es básico que el médico que prescribe este tratamiento comprenda la terminología relacionada con esta terapia y más aún que el paciente sea seleccionado de la manera correcta[21].

Tipos de bombas de insulina

Existen principalmente dos tipos de microinfusoras de insulina en el mercado:

- **Convencionales o ancladas (con tubo)**: dispositivo con dimensiones de ~12 × 5 × 1.5 cm conectado a una cánula (catéter) subcutánea por medio de un tubo delgado de entre 45 y 110 cm de largo.
- **Microinfusoras de parche (sin tubo):** dispositivo (Pod) con dimensiones de ~5 × 4 × 1.5 cm que se adhiere a la piel del paciente y contiene el mecanismo de infusión, la cánula subcutánea y el reservorio para la insulina. En este sistema la infusión de insulina se realiza de manera inalámbrica a través de un aparato al que se envían las instrucciones o bien con un teléfono celular inteligente. El Pod es a prueba de agua y se puede sumergir por periodos de 60 min a una profundidad de hasta 7 m[8].

Las microinfusoras de insulina modernas, en general, poseen características complementarias, como calculadoras para facilitar el cálculo de bolos de insulina para cubrir la ingesta de CH de la alimentación o para la corrección de la hiperglucemia. También tienen diferentes perfiles de bolo que incluyen la administración inmediata, prolongada o una combinación de ambos tipos de "bolo", y bolos temporales, así como la posibilidad de programar más de un patrón basal de insulina para adaptarse a la actividad física, por ejemplo, para los días que el paciente realiza ejercicio de forma rutinaria. Sin embargo, es importante señalar que el paciente o el cuidador primario deben activar de forma manual el patrón basal requerido a las cero horas del día en cuestión. Este patrón basal se puede modificar a través de un basal temporal, para cubrir eventualidades como estrés o días de enfermedad. El uso cotidiano de estas funciones avanzadas mejora los resultados glucémicos y, por lo tanto, el nivel de HbA1c. El riesgo de hipoglucemia grave y cetoacidosis diabética asociada con la terapia con bomba de insulina en diversos estudios demuestra ser menor que el asociado con la terapia con inyección de insulina. Además la terapia con bomba se asocia con una tasa más baja de hipoglucemia grave en comparación con la terapia con inyecciones, particularmente en niños en edad escolar[9].

Las microinfusoras de insulina se pueden utilizar con un sistema de MCG; algunos modelos ya están integrados a estos sistemas, tal como se describirá más adelante en el análisis del sistema de MCG.

Configuración de la microinfusora de insulina

Existen distintas alternativas para la configuración inicial de la microinfusora de insulina, de acuerdo a los lineamientos propios de cada marca. En el 2019 en México se publicó la *Guía práctica para el manejo de microinfusoras de insulina*, uno de los pocos documentos en idioma español para orientar acerca de la configuración de la microinfusora de insulina, así como la interacción con sistemas integrados[21].

Los conceptos básicos a dominar al iniciar a un paciente en esta terapia en relación con las funciones básicas de la microinfusora son:

- **Dosis basal.** Se define como la función en la cual se programa el total de la dosis basal diaria (DBD) preconfigurada en la microinfusora. La dosis se indica como índice basal por hora, y la microinfusora la distribuye y suministra cada 15 min en forma de pequeños bolos. El dispositivo permite configurar distintos índices basales, que pueden cambiar cada 30 o 60 min de acuerdo a las necesidades de cada paciente.
- **Patrones basales.** Las microinfusoras permiten configurar distintas distribuciones de la dosis basal o patrones basales; esto resulta útil cuando se identifica que el paciente tiene distintos requerimientos entre semana (días que hace ejercicio) o en fines de semana, días de enfermedad, durante la menstruación, etc.
- **Basal temporal.** Función de la microinfusora que permite aumentar o reducir la infusión basal de insulina por un periodo de tiempo determinado, que puede programarse desde 30 min hasta 24 h; al término del lapso de tiempo programado en automático reinicia el patrón basal; éste es útil, por ejemplo, al realizar ejercicio, en periodos transitorios de estrés, días de enfermedad, etc.
- **Suspensión.** Esta función es esencial pues permite la interrupción del suministro de insulina, ya sea porque el usuario lo programa o porque la microinfusora, en algunos modelos, lo realiza de forma automática cuando se encuentra conectada en asa cerrada a un MCG como medida de seguridad para prevenir una hipoglucemia.
- **Calculadora de bolos.** Es una función de las microinfusoras que calcula la dosis de insulina a aplicar en caso de hiperglucemia y/o ingesta de CH con base en los siguientes datos preconfigurados:
  - *Relación insulina:carbohidrato (ratio):* indica cuántos gramos de CH cubre (metaboliza) una unidad de insulina; se pueden configurar distintas relaciones para distintos horarios de acuerdo a las necesidades de cada paciente.
  - *Sensibilidad o factor de corrección:* indica cuántos miligramos por decilitro de glucosa en sangre baja (metaboliza) una unidad de insulina y se utiliza en caso de hiperglucemia.
  - *Insulina activa (IA):* definida como la duración del efecto de la insulina aplicada.

- **Bolo:** función utilizada para suministrar una dosis de insulina mayor al basal previo a la ingesta de alimento o cuando el paciente presenta hiperglucemia. Hay varios tipos de bolo:
  - *Bolo normal:* dosis de insulina que se suministra de forma inmediata (similar a la inyección de insulina con una jeringa) para corregir una hiperglucemia y/o para ingerir CH simples.
  - *Bolo dual:* dosis de insulina se reparte en dos periodos, por ejemplo 40% rápido y 60% a lo largo de 30 minutos, estos porcentajes los deciden en conjunto el paciente y su médico de acuerdo al tipos de alimentos que va a ingerir el paciente (proporción de CH y grasas) o a condiciones especiales del individuo (gastroparesia, enfermedad celíaca, etc.).
  - *Bolo cuadrado o extendido:* la dosis de insulina programada se suministrara a largo de un periodo de tiempo, el cual será determinado por el paciente, este puede ir desde 30 minutos hasta horas.

Protocolo de inicio

En condiciones ideales el paciente debe hacer lo siguiente:

- Comprender la finalidad de imitar la secreción fisiológica de insulina por el páncreas de la terapia basal-bolo y del periodo de tratamiento intensivo con esquema de múltiples inyecciones de insulina, aunque no es una condición necesaria.
- Realizar la cuenta de CH. Es fundamental pues el paciente o el cuidador primario deben ingresar en el bolo de la microinfusora esa información para que el *software* calcule el bolo a suministrar. El equipo multidisciplinario debe asegurarse del dominio del paciente y/o cuidadores en el conteo de CH y facilitar su práctica para una mejor interacción con la microinfusora una vez que ésta haya sido colocada.
- Realizar la prueba de colocación previa. Tiene como objetivo familiarizarse con las bases de la microinfusora y transmitir al paciente y los cuidadores que requiere estar conectado a un dispositivo continuamente y que debe estar dispuesto a monitorear su glucosa al menos 3-4 veces al día. Algunas compañías pueden ofrecer la prueba con una microinfusora con solución salina, para entender de qué se trata la terapia y cómo funciona la microinfusora; esta experiencia facilita el proceso de aceptación, la evaluación de los alcances, pros y contras de esta modalidad de tratamiento, y, por lo tanto, un mayor convencimiento del uso de la microinfusora.

Prescripción

La prescripción la realiza el endocrinólogo pediatra tratante, previa capacitación por el equipo de apoyo de la compañía que comercializa la microinfusora. La conexión se puede realizar en el consultorio, con el equipo médico y

técnico (en general, una educadora en diabetes) de la compañía. Después este último personal capacita al cuidador primario y al paciente (si la edad lo permite), hace los primeros cambios del set de infusión a las 72 h, descarga la información de la primera semana y enseña al cuidador primario cómo realizarla. Luego es importante descargar la información de la microinfusora y hacer registros de glucosa para hacer ajustes cada 1-2 semanas. El seguimiento por parte del equipo médico y técnico se puede realizar al principio una vez al mes y en lo sucesivo cada 3 meses.

Cálculo de la dosis a administrar

Existen distintas maneras de iniciar el cálculo de dosis y las compañías que comercializan microinfusoras de insulina en nuestro país (Roche y Medtronic) utilizan un algoritmo propio para facilitar a los cuidadores primarios, los pacientes y los médicos el cálculo de la dosis.

En general, se sugiere:

- Calcular una dosis ponderal de 0.5 U/kg/día, aunque puede variar según el estado fisiológico del paciente o su edad (los niños o las personas en luna de miel podrían llegar a requerir de 0.2 a 0.3 U/kg/día y los adolescentes, hasta 1.5 U/kg/día).
- Con base en la dosis total actual, hacer un cálculo total de un esquema de múltiples inyecciones y después una reducción en un 25% si el paciente se encuentra en metas de control (HbA1c del 7-7.5%).
- Hacer un promedio de dosis ponderal y dosis ajustada.

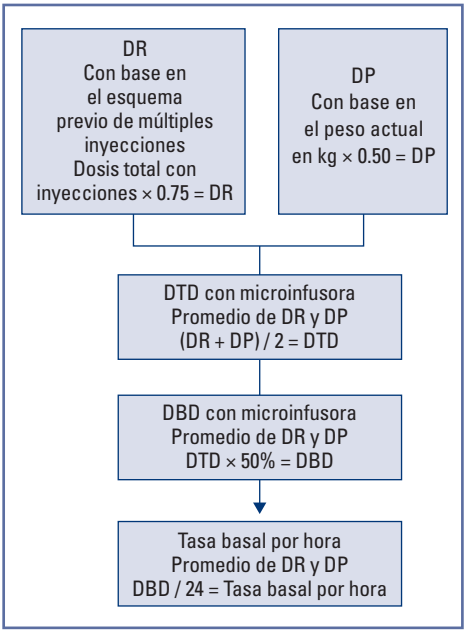


Figura 1. Cálculo de la dosis inicial en la microinfusora *(adaptado de Faradji-Hazán, et al.*[12]*).*

Es importante señalar que estas recomendaciones se basan en las guías de manejo en el cálculo de la dosis, pero, como en toda enfermedad, se debe individualizar en cada paciente (Fig. 1). Es ideal que, antes de la implementación de la microinfusora de insulina, el paciente sea monitorizado en sus requerimientos de insulina, con base en el automonitoreo, y se verifique que esté capacitado en el conteo de CH con el objetivo de realizar un cálculo de los índices insulina/CH, sensibilidad a la insulina, mejor programación del aporte basal y bolos ajustados a la IA y la actividad cotidiana del paciente.

Viajes y microinfusora de insulina

Es común que los pacientes realicen preguntas como ¿Qué se debe hacer cuando salga de viaje?, en primer lugar, se aconseja proporcionar una carta adjunta con membrete del diagnóstico de DM1 indicando que el sujeto se encuentra con tratamiento a base de microinfusora de insulina. Se debe incluir una lista de los medicamentos actuales, con los nombres genéricos y las dosis. La carta debe enfatizar que es vital que los medicamentos los porten consigo el cuidador primario o el paciente en todo momento, que no se le debe desconectar la microinfusora de insulina al paciente y, en particular, que este equipo médico no debe pasar por las máquinas de rayos X de los aeropuertos, ya que no hay una postura oficial de las compañías en este sentido.

Se deben dar recetas para insulina y otros medicamentos antes de viajar y en caso de viajes al extranjero el paciente debe llevar en su equipaje a documentar cánulas, reservorios y un glucómetro, tiras reactivas, frasco de insulina y jeringas de insulina. Además de los medicamentos y el equipo de prueba de glucosa, se deben empacar cantidades adecuadas de consumibles (baterías, reservorios de insulina, equipos de administración de insulina y sensores para el control continuo de la glucosa). La tecnología es imperfecta, si la microinfusora falla o se olvida la bolsa de mano; es mejor estar preparados, y el paciente o el cuidador primario siempre deben portar consigo insulina de acción ultrarrápida y prolongada, dispositivos de inyección y agujas. En viajes al extranjero o a lugares de difícil acceso se recomienda repasar el cálculos y ajuste de ratios, la sensibilidad a la insulina, la configuración de la DBD total e indicar una dosis de insulina basal/bolo para estar preparados en caso de que la microinfusora se averíe. Por último, pero no menos importante, se debe incluir un suministro adecuado de consumibles en el equipaje de mano durante el vuelo.

Fallas en el dispositivo

Si hay un problema técnico, se debe contactar con la línea de ayuda del fabricante de la bomba para obtener ayuda.

Si el cuidador primario o el paciente detectan una hiperglucemia inexplicable no atribuida a un mal funcionamiento de la microinfusora, es necesario suministrar un bolo de corrección y monitorear la glucemia capilar 1 h después. Si la glucemia incrementa es necesario revisar la zona de inserción del catéter, evaluar

si la fecha de cambio de la cánula está próxima, si hay datos que indiquen que el paciente tiene algún proceso infeccioso o en el caso de las mujeres si están al final del ciclo menstrual. En estos casos se debe aconsejar al cuidador primario o al paciente que deben medir las cetonas en la sangre o la orina si este recurso está disponible. Si las cetonas en la sangre están moderadamente elevadas (> 0.4 mmol/l), se debe administrar una dosis de corrección de insulina de acción ultrarrápida mediante una inyección lo antes posible (si la glucemia capilar no desciende después de la aplicación de insulina subcutánea con jeringa, tal vez la insulina esté inactiva). A continuación, se debe cambiar la cánula de administración de insulina y reiniciar la administración de insulina mediante la microinfusora. Si las cetonas están muy elevadas (> 1.6 mmol/l) o el paciente tiene náuseas y vómitos, debe enviarse a un servicio de urgencias. De lo contrario, el paciente debe controlar la glucosa y las cetonas cada hora y se debe determinar el manejo adicional junto con un equipo de especialistas en diabetes; si el paciente tiene datos clínicos de cetoacidosis y el personal médico no tiene experiencia en esta modalidad de tratamiento, lo mejor es desconectar la microinfusora de insulina y realizar el tratamiento tradicional de esta complicación aguda.

En nuestro país, ante estas situaciones el cuidador primario o el paciente deben llamar a la compañía para verificar la garantía de la microinfusora de insulina. Si hay problemas técnicos para disponer de otra microinfusora, se debe aconsejar e indicar al paciente un esquema de insulina subcutánea basal/bolo para evitar la cetoacidosis. La dosificación de las múltiples inyecciones diarias en estas circunstancias debe determinarse con el equipo multidisciplinario y la indicación del médico tratante.

Eficacia de la terapia con bomba de insulina

A pesar del gran atractivo de la microinfusora como una modalidad de tratamiento para niños y adolescentes por su mayor flexibilidad en la dosificación horaria de insulina, es necesario tener mayor personalización en los horarios de ingesta de alimentos, esencial para el paciente pediátrico. Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios que incluyen poblaciones pediátricas no son tan concluyentes como los de los adultos cuando se comparan con múltiples inyecciones con insulina subcutánea.

De manera similar a los hallazgos en adultos, se ha informado de niveles de HbA1c un poco más bajos, pero sin diferencia estadística significativa y sin ninguna diferencia en el riesgo de hipoglucemia grave, de acuerdo a metaanálisis de usuarios pediátricos de microinfusoras de insulina en comparación con aquéllos que usaban terapia con inyecciones múltiples. Los requerimientos de insulina suelen ser más bajos cuando se usa la microinfusora, mientras que la frecuencia de cetoacidosis diabética (CAD) no difiere entre este tratamiento y la terapia con inyecciones; en cuanto a la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento con microinfusora, son similares o más altas que en aquéllos que se tratan con múltiples inyecciones. Existen diversos estudios observacionales publicados en los

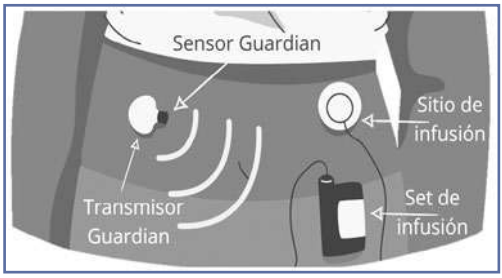


Figura 2. Microinfusora Veo con el sistema sensor Guardian. En la imagen se observa el set de infusión colocado en el abdomen, así como el sensor y el transmisor.

últimos años que documentan de manera optimista el beneficio sostenido durante largos periodos del uso de la bomba de insulina en diferentes poblaciones, incluidas reducciones en la aparición de eventos de CAD e hipoglucemia grave[9,10].

Disponibilidad en México

Paradigm Veo Medtronic

En el 2006 Medtronic introdujo la primera bomba de insulina con MCG que monitoriza la glucosa las 24 h del día y actualiza las lecturas cada 5 min, la Paradigm Veo. De este modo, los pacientes comenzarían a conocer siempre sus niveles de glucemia y mejorar su control adoptando a tiempo medidas contra las posibles excursiones glucémicas, aunque en algunos estudios esta medida puede condicionar un estrés adicional al observar que la hiperglucemia permanece alta a pesar de la corrección. La microinfusora Paradigm Veo fue innovadora en su momento con la suspensión de la infusión de insulina ante el riesgo de hipoglucemia, es decir, cuando la glucemia intersticial tiene el nivel programado en el *software* de la microinfusora como el mínimo, y después la microinfusora reanuda la infusión de forma automática cuando la glucemia aumenta sobre el nivel marcado como hipoglucemia, con lo que se logra una mayor independencia acompañada de una mejoría en la calidad de vida. El programa Carelink™ es una herramienta *online* que efectúa el seguimiento preciso del suministro de la insulina aunado a los niveles de glucosa, lo que permite que el usuario compare cualquier cambio en los niveles de estos parámetros en relación con sus actividades cotidianas, desde patrones de alimentación y rutinas de ejercicios hasta competencias deportivas.

En esta microinfusora, el usuario no realiza ninguna acción (Fig. 2). El límite bajo se suele establecer en 70 mg/dl, tanto para la población adulta como para la pediátrica. Aún se encuentra disponible su utilización, mostrando durabilidad y eficacia.

MiniMed Medtronic 640G®

La incorporación de la microinfusora 640G® de Medtronic® se consideró un tremendo avance debido a que tiene un algoritmo llamado SmartGuard® que,

al predecir, por medio del sensor Enlite® y el transmisor Guardian Link®, que en 30 min la glucosa va a descender a 20 mg/dl por encima del límite bajo programado, la infusión se suspende de forma automática (Fig. 3). La microinfusora se suspende desde 30 min hasta 2 h y reinicia la infusión cuando la glucosa asciende 20 mg/dl sobre el límite bajo preconfigurado y con tendencia ascendente, con la finalidad de prevenir una hipoglucemia. El límite bajo se puede configurar en 70 mg/dl. El usuario debe permitir que el algoritmo haga su trabajo. Si tiene una hipoglucemia y decide comer, debe reiniciar la microinfusora.

Figura 3. Microinfusora 640G® de Medtronic.

En septiembre del 2016 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el primer sistema híbrido, el equipo MiniMed 670G® de la compañía Medtronic®. El dispositivo entrega la insulina al tejido celular subcutáneo por un catéter, pero, a diferencia de la anterior (640G®), ésta cuenta con mayor integración con el MCG, pues posee un circuito cerrado o *closed-loop*; de esta forma el equipo disminuye y aumenta la infusión de insulina basal según lo que informa el MCG. Sin embargo, ante la ingesta de alimentos, el paciente debe ingresar al equipo la información de si la ingesta será habitual, mayor o menor, sin necesidad de contar hidratos de carbono, ni medir la glucemia capilar. En el caso del sistema híbrido (Medtronic 670G®), el dispositivo integra el sensor con el infusor, lo que permite el ajuste de forma automática en la infusión de insulina basal, aunque es necesario señalar que es responsabilidad del cuidador primario o del paciente programar los bolos con base en la cuenta de hidratos de carbono y la medición de la glucemia capilar. Aunque su nombre sugiere la creación de un páncreas por ingeniería, este tipo de tratamiento dista de ser un páncreas igual al humano, pues el cuidador primario o el paciente deben cambiar el set de infusión y el sensor de glucemia de forma periódica, así como informar al equipo de la cantidad de CH a ingerir en los diferentes tiempos de alimentación que realice durante el día. Además, no se asemeja a la fisiología, ya que entrega la insulina en el tejido subcutáneo, a diferencia del páncreas humano, que la vierte a nivel portal. La leve demora en la absorción de insulina ultrarrápida desde el tejido subcutáneo también representa una limitación para imitar un páncreas verdadero, aunado a la imprecisión de los sensores que miden la glucemia intersticial, hecho que

representa otro inconveniente. A pesar de estas limitaciones, los estudios han demostrado una disminución en la frecuencia de hipoglucemia, una mejoría en el control metabólico y una mayor capacidad de acción automática es que en suma mejorar la eficacia de estos dispositivos para la aplicación de insulina. Según la compañía, una vez que un paciente empieza con esa modalidad, es aconsejable que el paciente mantenga un esquema en modo manual (ingresando la dosis basal, el índice insulina/CH, la sensibilidad a la insulina y el cálculo de bolos) un aproximado de 10-14 días, con la finalidad de que una vez transcurrido este tiempo se obtenga mayor precisión al cambiar a modo automático, el cual mediante un algoritmo predeterminado mantendrá una infusión de insulina basal según las necesidades, aunque siempre será tarea del cuidador primario o del paciente ingresar la información de la ingesta de CH en cada alimento (Fig. 4).

Figura 4. Microinfusora MiniMed 670G® de Medtronic.

Accu-Check combo (Roche)

Aprobada en el 2012 por la FDA, llegó a México en el 2019. Entre sus características principales se halla el uso de tecnología *bluetooth* para la comunicación bidireccional entre el glucómetro inteligente y la bomba de insulina. Este equipo tiene una pantalla a color para visualizar los datos de glucemia, la información sobre la dosis de insulina y los ajustes de la bomba. Puede utilizar hasta cinco patrones basales. Cuenta con un glucómetro con función de «asesor de bolo» que permite al usuario calcular y administrar fácilmente un bolo de insulina sin tocar la bomba; utiliza bolo normal extendido y dual. Su flexibilidad para ajustar el ritmo de infusión basal desde un mínimo de 0.05 unidades por hora con una precisión de hasta 0.01 unidades, así como un cartucho de insulina con una capacidad máxima de 315 unidades, la convierten en la mayor de todas las bombas de insulina disponibles en México. La experiencia en su uso es menor debido a que su llegada coincidió a los pocos meses con la contingencia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, lo que ha limitado la mayor disposición de este recurso para comparar su eficacia y durabilidad, por lo que recurrimos a la experiencia en otros países.

Opciones a considerar no disponibles en México

Es evidente que existen otras opciones que, pese a que no están disponibles en México, debemos conocer, ya que algunos pacientes gestionan su adquisición ante la recomendación de otros usuarios o porque tienen contactos en el extranjero:

- **Omnipod:** es una microinfusora sin tubos que consta de dos piezas: una cápsula y el *personal diabetes manager* (PDM). La cápsula es un pequeño dispositivo similar a un parche que contiene la insulina, desechable, muy plano, fácil de insertar y que se puede usar durante tres días. También es resistente al agua, por lo que se puede usar mientras el usuario se ducha o nada. El PDM es un medidor de glucosa y transmisor inalámbrico para controlar las funciones de la cápsula. Parece un teléfono inteligente típico e incluye un monitor de glucosa en la sangre, pero no es resistente al agua. La cápsula administra insulina basal de forma continua, pero no suministrará insulina para cubrir los alimentos o para correcciones si el PDM no está cerca. El sistema Omnipod DASH es un Pod resistente al agua que posee una pantalla táctil y un PDM muy fácil de usar. Es muy plano, fácil de insertar y puede mantenerse insertado durante tres días. El PDM se comunica convenientemente con el Pod para permitir al usuario ajustar las dosis y recibir información sobre el manejo de la insulina para su revisión y uso compartido.

La compañía Insulet desarrolló el Omnipod 5, aprobado por la FDA en enero del 2022: una cápsula sin cámara con tecnología Smart Adjust, Dexcom G6 y la aplicación móvil Omnipod 5 con una calculadora Smart Bolus integrada. Los usuarios pueden descargar la aplicación en un teléfono inteligente compatible o utilizar el controlador Omnipod 5. El dispositivo proporciona un valor y una tendencia del MCG de Dexcom a la tecnología Smart Adjust cada 5 min, capaz de predecir el nivel de glucosa en los siguientes 60 min antes de aumentar, disminuir o pausar la administración de insulina, de acuerdo al objetivo de glucosa personalizado, deseado y consensuado entre el médico y el usuario del equipo. Representa un gran avance, ya que es el primer sistema sin cámara que se integra con el Dexcom G6 y el único que ofrece la opción de usar el teléfono inteligente compatible o el controlador Omnipod 5.

- **MiniMed Medtronic 780G®:** es un sistema híbrido de asa cerrada que ajusta la insulina basal y aporta dosis correctoras automáticamente. Tiene importantes mejoras sobre el sistema 670G®. En el *hardware* se ha añadido conectividad por *bluetooth* para ver los datos de la microinfusora en los teléfonos móviles de cinco seguidores, descargarlos o actualizarlos sin cables. El algoritmo de automatización de la infusión de insulina Smart Guard de la MiniMed™ 780G® incluye ajustes de basal y bolos automáticos de corrección cada 5 min con un objetivo ajustable de 100 mg/dl. En este equipo la infusión se ajusta de forma automática, de acuerdo con los datos recogidos por el MCG, los anteriores y el algoritmo de predicción del comportamiento de la glucemia, datos que permiten que el equipo ajuste

la infusión de insulina cada 5 min para intentar mantener el rango establecido. El objetivo de la corrección, en general, es de 120 mg/dl; así, las correcciones se realizan de manera automática si se ha superado el nivel de glucosa de 120 mg/dl, si la basal ha llegado al máximo de basal determinado y considerando también la IA de las últimas aplicaciones (basal y bolos). Las correcciones automáticas con bolos cada 5 min ayudan a compensar los recuentos de CH, que no siempre son exactos. Esta microinfusora utiliza el mismo sensor que la 670G® (Guardian sensor 3) con el trasmisor Guardian™ Link 3. Requiere calibración con glucemias capilares (un mínimo de dos o tres al día) y tiene una duración de siete días. Aunque también se puede utilizar el *Accu-Check Guide* link para determinar las glucemias capilares, estos resultados después son transmitidos de forma automática a la microinfusora. Sin embargo, no se ha autorizado utilizar este sistema con los datos del sensor para tomar decisiones terapéuticas. Es posible su llegada a México a reserva de la evolución de la pandemia y la disponibilidad de recursos para su fabricación. Aún no hay una fecha estimada.

TECNOLOGÍAS DE DETECCIÓN DE LA GLUCOSA

Las lecturas entre la determinación de glucosa central y capilar difieren, sin embargo el método para evaluar el control de la glucosa día a día del paciente que vive con diabetes más utilizado en el mundo es medir los niveles de glucosa en sangre capilar con medidores portátiles de mano en combinación con tiras reactivas de glucosa y una lanceta. Las pruebas capilares deben realizarse con la frecuencia necesaria con el objetivo de mantener los niveles de glucosa lo más cercano posible a lo normal, en general se recomienda de seis a diez veces al día, aunque el número real depende de la edad del paciente, de la labilidad del paciente en días de enfermedad, riesgo de hipoglucemia, entre otros factores[11].

Los métodos para evaluar la glucosa han progresado desde la medición de orina (glucosuria), determinación en sangre y en la actualidad en líquido intersticial cada 5 a 15 minutos mediante el monitoreo continuo de glucosa (MCG).

El análisis de sangre capilar acompañado de modificaciones en la dosis de insulina, alimentación o ejercicio se correlacionan con niveles de HbA1c dentro del objetivo de control (7%); no obstante, tiene sus inconvenientes, ya que su determinación es de forma intermitente, lo que proporciona información instantánea de la concentración de glucosa, incluso si se realiza con la frecuencia óptima. Por lo tanto, múltiples episodios de hiperglucemia e hipoglucemia pueden no ser detectados para tomar decisiones en el tratamiento que conlleven a un mayor control glucémico.

Los sistemas MCG pueden proporcionar datos de glucosa en tiempo real y reducir la necesidad de pruebas de punción digital. Además, las personas con diabetes pueden recibir información temporal, información de tendencias y alarmas para eventos hipoglucémicos e hiperglucémicos inminentes. Cuando se usa

con regularidad, la MCG puede reducir de forma eficaz la glucosa media en comparación con las mediciones de glucosa por punción en el dedo solamente[12].

Monitoreo continuo de glucosa

Las mejoras en la precisión del sensor, una mayor comodidad y facilidad de uso, y la expansión del reembolso por parte de aseguradoras privadas han llevado a una adopción cada vez mayor del MCG. Sin embargo, la utilización exitosa de esta tecnología MCG en la práctica clínica habitual es relativamente baja.

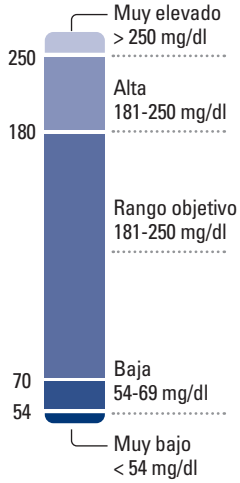
En febrero del 2019, el Congreso de Tecnologías Avanzadas y Tratamientos para la Diabetes convocó un panel internacional de médicos, investigadores y personas con diabetes expertos en tecnologías para acordar métricas de rango, debido a que la HbA1c refleja la glucosa promedio durante los últimos 2-3 meses, pero con la limitante de la falta de información en tiempo real de las excursiones glucémicas agudas, así como la frecuencia de hipoglucemias e hiperglucemias. La HbA1c tampoco permite identificar la magnitud y frecuencia de la variación de glucosa intradiaria e interdiaria; sin embargo, la evidencia de su utilidad en estudios prospectivos que la relacionan con el riesgo de desarrollar complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares invitan a no subestimarla.

Existe el debate sobre el impacto independiente de la variabilidad glucémica en las complicaciones relacionadas con la DM que van más allá del promedio de glucosa o HbA1c. La variabilidad glucémica (VG) es un elemento ya indispensable de tomar en cuenta y los episodios prolongados o recurrentes de hipoglucemia o hiperglucemia son muy preocupantes desde el punto de vista terapéutico. La hemoglobina glucosilada aún así sigue siendo clave para disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares y un buen comparador de control glucémico promedio en diferentes poblaciones. Pero su uso exclusivo para guiar el control de la diabetes puede ser engañoso[13,14].

Estos inconvenientes de la HbA1c promovieron el desarrollo de nuevas tecnologías como el MCG, cuya interpretación precisa y significativa implica que el médico, el cuidador primario y el paciente se aseguren de que los datos de glucosa intersticial sean adecuados y estén disponibles para la evaluación. En diversos estudios se ha observado y demostrado que un uso del MCG > 70% durante los últimos 14 días se correlaciona fuertemente con la media de glucosa de los últimos tres meses, tanto el tiempo en rangos como métricas de hiperglucemia. Es importante señalar que en personas con DM1 estas correlaciones son más débiles en cuanto a la hipoglucemia y variabilidad glucémica; sin embargo, no se ha demostrado que estas correlaciones aumenten con periodos de muestreo más prolongados. Es posible que se requieran periodos de recopilación de datos del MCG más prolongados para personas con un control glucémico con mayor variabilidad.

Por otra parte, se acordó que los objetivos glucémicos basados en el MCG deben personalizarse para satisfacer las necesidades de cada individuo con diabetes. Además, el grupo llegó a un consenso sobre los puntos de corte

glucémicos: un rango objetivo de 70 a 180 mg/dl (3,9 a 10,0 mmol/l) para personas con DM1, en el 70% del tiempo, con menos del 5% en cifras inferiores a 70 mg/dl y menos del 25% con cifras superiores a 180 mg/dl. Además se estableció el objetivo del –1% en el rango por debajo de 70 mg y –5% en rangos por encima de 250 mg/dl (Fig. 5).



Rango	Objetivo
70-180 mg/dl	70% o mayor (16 h 48 min)
Menor de 70 mg/dl	Menor del 4% (58 min)
Menor del 54%	Menor del 1% (14 min)
Mayor de 180 mg/dl	Menor del 35% (6 h)
Mayor de 250 mg/dl	Menor del 5% (1 h 12 min)

Figura 5. Representación de tiempo en rango *(adaptado de Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42:1593-603).*

El coeficiente de variación (CV) y la amplitud media de las excursiones de glucosa se usan ampliamente para cuantificar la variabilidad glucémica. El CV tiene la ventaja de ser una métrica relativa a la media, lo que la hace más descriptiva de las excursiones hipoglucémicas. Los niveles estables de glucosa se definen como un CV <36 %, y los niveles inestables de glucosa se definen como un CV ≥36 %[15].

El desarrollo de la tecnología para realizar el MCG se considera un paso importante en el campo del monitoreo de la glucosa. Los dispositivos disponibles en la actualidad miden las concentraciones de glucosa intersticial por vía subcutánea a intervalos de 1 a 5 min utilizando electrodos con punta enzimática o tecnología de fluorescencia. Los lectores, ya sean dispositivos independientes o integrados en microinfusoras de insulina o teléfonos móviles, muestran las lecturas de glucosa intersticial transmitida en tiempo real (MCG en tiempo real) al escanear (monitoreo de glucosa *flash*), que utiliza el cuidador primario o el paciente con diabetes para realizar ajustes en el tratamiento de esta enfermedad con el objetivo de mejorar el control glucémico, aunque también pueden ser dispositivos que sólo recopilen datos para una lectura retrospectiva y un análisis prospectivo MCG profesional.

Los sistemas MCG en tiempo real muestran de forma automática las lecturas de glucosa a intervalos regulares y utilizan alarmas en tiempo real cuando los niveles de glucosa del sensor alcanzan umbrales predefinidos relacionados con la hipoglucemia y la hiperglucemia, así como alarmas de tasa de cambio para una excursión glucémica rápida.

Los sistemas de monitoreo de glucosa *flash* (FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care), que se introdujeron en el 2014, informan de los niveles de glucosa sólo cuando el usuario escanea el sensor sosteniendo un lector o un teléfono inteligente cerca del sensor; este sistema llegó a México en octubre del 2017, en su primera generación, la única disponible aún en nuestro país; en el 2020 fue presentada la segunda generación, con un dispositivo más pequeño y cómodo, y recientemente, el *free style* libre 3, cuyo avance tecnológico es significativo, ya que no necesita escaneos porque utiliza tecnología *bluetooth* para enviar la información a un teléfono inteligente, es decir, es ya un monitoreo en tiempo real (Fig. 6).

Figura 6. Escaneo *flash free style* libre con dispositivo móvil.

Es importante señalar que es preciso orientar a aquellos pacientes que adquieran el *free style* libre que para que liguen el sensor al celular, y se requiere poseer un chip tecnología inalámbrica o radiofrecuencia (NFC) para poder descargar la aplicación libre *link* en su dispositivo móvil para facilitar la determinación de la glucemia intersticial en todo momento; de otra forma será indispensable que adquieran el medidor propio de la marca[11].

Por otro lado, los MCG cegados se aplican de forma intermitente durante un periodo corto de tiempo para proporcionar más información sobre las excursiones y patrones glucémicos al profesional de la salud a fin de facilitar los cambios en la terapia y podrían servir como herramientas educativas. Los sistemas de monitorización de glucosa *flash* y MCG cegados no cuentan con alarmas que permitan modificar el tratamiento de la diabetes para prevenir una hipoglucemia severa.

La mayoría de los sistemas de MCG son poco invasivos y tienen una vida útil que oscila entre 6 y 14 días. Si bien la mayoría de los MCG aún requieren calibración utilizando lecturas de glucosa en sangre capilar, el sistema de monitoreo de glucosa *flash* libre está calibrado de fábrica y no requiere una recalibración por parte del usuario[11].

En Europa está disponible un sensor implantable que dura hasta seis meses (Eversense, Senseonics Inc). Sin embargo, la implantación y extracción del sensor requiere un procedimiento quirúrgico menor por parte de un profesional de la salud capacitado, a diferencia de los sistemas MCG a corto plazo, que son autoinsertados por el usuario[12].

Diferencia absoluta relativa media

La precisión general de las últimas generaciones de sensores, definida como la diferencia absoluta relativa media (MARD) frente a un estándar de laboratorio dado, está entre el 8 y el 14%[13]; sin embargo, la precisión es menor durante periodos de hipoglucemia y cuando los niveles de glucosa cambian muy rápido[14,15]. El desarrollo tecnológico ha alcanzado la marca propuesta (MARD < 10%) lo suficiente como para permitir que el paciente ajuste automáticamente la dosis de insulina sin mediciones de glucosa en sangre capilar confirmatoria o para calibrar estos equipos. Los sistemas MCG se han aprobado para uso no complementario en EE. UU. (Dexcom G5 Mobile y monitor de glucosa *flash* libre, Abbott Diabetes Care) y en la Unión Europea (monitor de glucosa G5 Mobile, Dexcom y libre *flash* y FreeStyle Navigator II). Se sugiere una medición de la glucosa capilar de confirmación en caso de hipoglucemia con el *free style* libre o cuando los síntomas clínicos no coincidan con las lecturas de dicho sensor.

Los datos proporcionados por los dispositivos de MCG subsanan las limitaciones de las métricas de glucosa tradicionales como la HbA1c (no proporciona información sobre la frecuencia y patrones de hipoglucemia o hiperglucemia) y las mediciones de glucosa capilar (muestran el nivel de glucosa capilar de forma intermitente, por lo que sólo proporcionan instantáneas de los niveles de glucosa). De hecho, un informe de consenso publicado en el 2017 definió medidas de control glucémico basadas en el MCG y destacó la importancia del uso de esta tecnología en el cuidado moderno de la diabetes[14, 16].

Eficacia de la monitorización continua de la glucosa

Los Estudios Controlados y Aleatorizados (ECA) y metaanálisis que utilizaron dispositivos de primera generación fueron cautelosos con respecto al beneficio general de los sistemas de MCG, en particular en niños y jóvenes con DM. Sin embargo, los datos publicados en los últimos 10 años informan de manera más consistente de que el uso de MCG se asocia con una mejora en los niveles de HbA1c, una reducción en la incidencia de hipoglucemia leve o moderada y una menor variabilidad en los niveles de glucosa[18-20].

Monitoreo de glucosa flash

Con una vida media útil del sensor de dos semanas, calibración de fábrica, precisión satisfactoria con una MARD general del 11 al 14%, un tamaño pequeño y un peso liviano, el sistema de monitoreo de glucosa *flash* libre presentado

en el 2014 es particularmente atractivo y conveniente para evaluar los niveles de glucosa (Fig. 7). Sin embargo, la evidencia sobre su efectividad es limitada por el momento[11, 17].

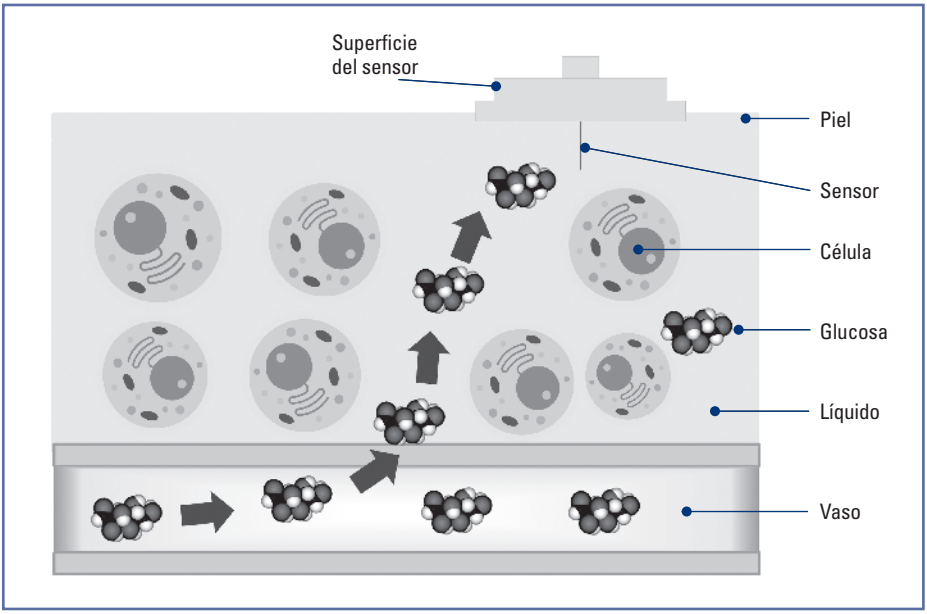


Figura 7. Sensor de glucosa intersticial.

ADMINISTRACIÓN DE INSULINA SENSIBLE A LA GLUCOSA

La suspensión automatizada de la administración de insulina a niveles bajos de glucosa o cuando se pronostican niveles bajos de glucosa representa un avance en la regulación de la infusión de insulina sensible a la glucosa con base en el desarrollo de tecnología para abordar problemas como la hipoglucemia y la hiperglucemia, en particular aplicados a microinfusoras de circuito cerrado[18-20].

Suspensión de insulina basada en el umbral

Lanzado en el 2009, Medtronic Paradigm Veo (Medtronic Diabetes) utiliza la suspensión de insulina basada en el umbral. En el 2013 se aprobó una versión revisada en EE.UU. (MiniMed 530G). Los sistemas de suspensión de insulina basados en umbrales interrumpen la administración de insulina cuando la glucosa del sensor alcanza un umbral de sensor bajo predefinido. Estudios multicéntricos aleatorizados, controlados y no aleatorizados, incluso en niños y adolescentes en entornos de la vida real, han demostrado que la suspensión automatizada de insulina es segura y reduce la frecuencia y la duración de los síntomas generales y nocturnos de episodios hipoglucémicos en comparación con la terapia con bomba de insulina sola o la terapia con bomba aumentada por sensor.[17,20]

Con la aprobación del primer sistema híbrido de circuito cerrado (bomba MiniMed 670G, Medtronic) por parte de la FDA en septiembre de 2016, los sistemas de circuito cerrado han entrado en la práctica clínica convencional. Posterior a esto existen ya refinamientos de la primera generación de sistemas de páncreas artificial.

El interés en el enfoque del páncreas artificial está respaldado por los sistemas de páncreas artificial «hágalo usted mismo» desarrollados y utilizados por una pequeña pero ruidosa comunidad de personas que creen firmemente en el potencial del enfoque de circuito cerrado.

Por ejemplo, el sistema 780G de Medtronic, disponible en otros países incluso de Latinoamérica, tiene importantes mejoras sobre el sistema 670G.

El algoritmo de automatización de la infusión de insulina SmartGuard de la MiniMed 780G incluye ajustes de basal y bolos cada 5 minutos.

Utiliza un objetivo de 100 mg, el cual es ajustable (en pediatría se sugiere 120 mg); la microinfusora de manera automática, utilizando datos de MCG y con base en un algoritmo de predicción, intenta mantener la glucosa objetivo.

HERRAMIENTAS DE GESTIÓN DE DATOS

Junto con los desarrollos en la administración de insulina y el control de la glucosa que se han denominado tecnologías proximales, se han realizado avances en el campo de las tecnologías distales que comprenden dispositivos y tecnologías utilizadas para la comunicación, la educación, la intervención y la prestación remota de servicio de atención en la salud.

Descarga de datos

La descarga de datos de dispositivos como bombas y MCG a computadoras y, en última instancia, a la nube, permite al usuario revisar estadísticas resumidas y visualizar patrones en los niveles de glucosa, incluido el perfil de glucosa ambulatoria.

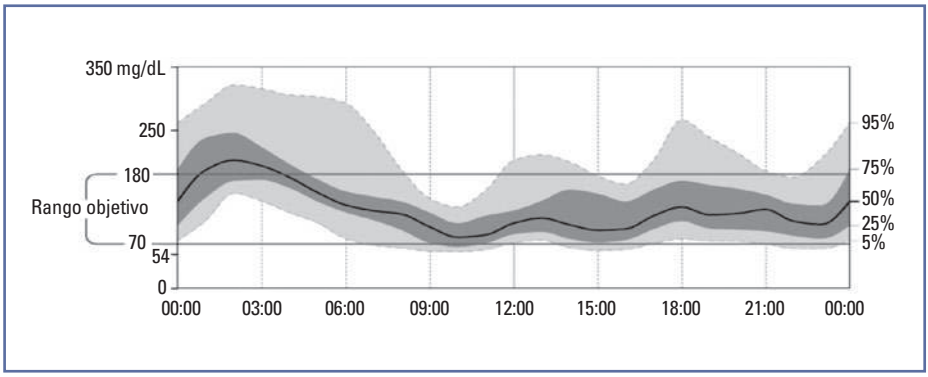


Figura 8. Perfil ambulatorio de glucosa en la plataforma Libreview, registro sensor *free style* libre.

Los datos se utilizan para ayudar a los profesionales de la salud, las personas con DM1 y los cuidadores a optimizar los regímenes de terapia, ayudar a los usuarios a comprender sus patrones individuales y respaldar el autocontrol.

La descarga y revisión rutinaria de datos glucémicos está asociada con niveles reducidos estadísticamente significativos de HbA1c. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de personas con DM1 y/o cuidadores descargan y revisan de forma sistemática sus datos.

Las barreras para la descarga no se han evaluado sistemáticamente, pero pueden incluir inconvenientes, dificultades con el *software* y el *hardware* y falta de capacitación para interpretar los datos.

Las herramientas de *software* para descargar dispositivos y revisar datos pueden ser operadas por el profesional de la salud o el paciente.

Las características suelen incluir tablas de resumen, gráficos como patrones repetitivos, tendencias en los niveles de glucosa en sangre, un informe de glucosa ambulatorio y revisiones de la configuración de la bomba y MCG.

Las empresas de dispositivos para la diabetes ofrecen herramientas patentadas (p. ej., Medtronic Carelink, Dexcom CLARITY, Abbott CoPilot, Roche Accu-Chek 360 y LifeScan OneTouch). Muchas plataformas permiten a los usuarios vincular sus cuentas personales con las cuentas profesionales de un proveedor de atención médica para compartir y revisar de forma remota los datos, lo que permite ajustes de dosis más frecuentes e intervenciones clínicas más rápidas que si el paciente y su proveedor de atención médica dependieran de citas presenciales.

Monitoreo remoto

Los dispositivos MCG pueden enviar datos continuamente a la nube, por ejemplo, la aplicación móvil Dexcom G5, la aplicación LibreLink y MiniMed Connect. Si está habilitado, terceros, como los cuidadores, pueden ver los registros de MCG de los usuarios y recibir alertas de nivel bajo de glucosa u otras alertas en su propio teléfono inteligente.

Aplicaciones móviles de diabetes

El uso de aplicaciones móviles de salud, incluidas las aplicaciones para la diabetes, es cada vez más popular. Hay más de 165,000 aplicaciones generales relacionadas con la salud y más de 1,100 aplicaciones específicas para la diabetes. Las aplicaciones para la diabetes podrían mejorar el autocontrol, ya que ofrecen un amplio espectro de características y actividades que van desde registros simples, recordatorios de dosis, hasta calculadoras de bolos y conteo de carbohidratos; además, brindan incentivos para usar bolos y apoyo de pares. Aplicaciones como Bant102, Glooko, mySugr, One Drop y Tidepool permiten a los usuarios mantener un registro detallado de los parámetros relacionados con su diabetes en sus teléfonos.

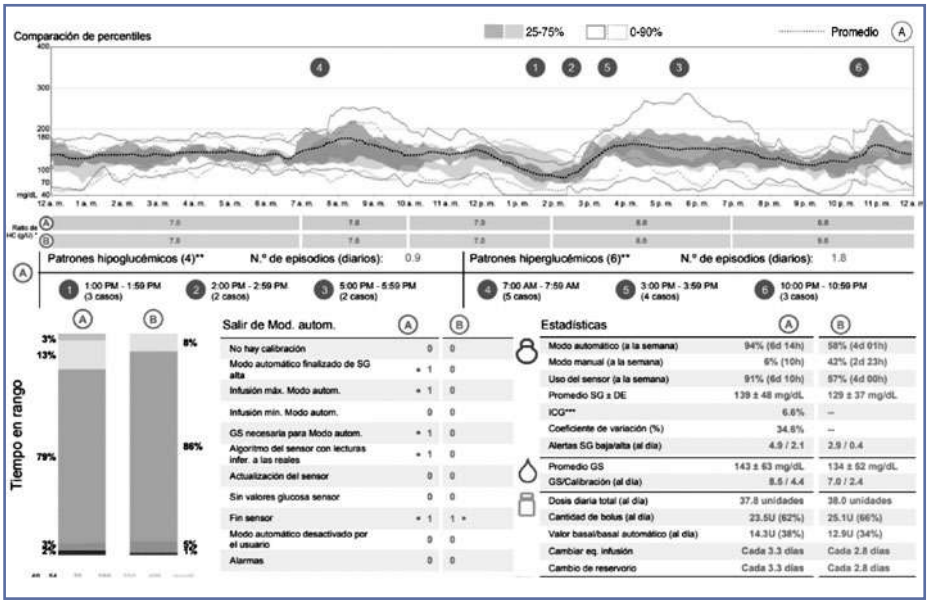


Figura 9. Reporte gráfico de Care Link; mostrando periodo A y B de 14 días, así como tiempo en rango; porcentaje de modo manual, modo automático, así como variabilidad glucémica.

Actualmente, el autoajuste toma de decisiones de la dosis de insulina es una parte esencial de la terapia de insulina intensificada y un elemento central de los programas de educación estructurada para personas con DM1.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(1):S97-S112.
2. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetes technologies. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:302-25.
3. Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, et al. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of the literature. Diabetes Res Clin Pract. 2021;172:108643.
4. Messer LH, Tanenbaum ML, Cook PF, et al. Cost, hassle, and on-body experience: barriers to diabetes device use in adolescents and potential intervention targets. Diabetes Technol Ther. 2020;22(10):760-67.
5. Draznin B, McDermott M. Infrastructure of Diabetes Clinics and Centers to Support Diabetes Technology, Diabetes Technology: Science and Practice. American Diabetes Association. 2019. DOI: https://doi.org/10.2337/9781580406932.
6. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. Pediatr Diabetes. 2016;17 Suppl 23:38-45.
7. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic pediatric registries. Diabetologia. 2016;59(1):87-91.
8. Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A Clinical Overview of Insulin Pump Therapy for the Management of Diabetes: Past, Present, and Future of Intensive Therapy. Spectrum. Diabetes Journals Org. 2019;32:194-204.
9. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy versus insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. JAMA. 2017;318(14):1358-66.

10. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, et al. Young people with Type 1 diabetes of non-white ethnicity and lower socio-economic status have poorer glycaemic control in England and Wales. Diabet Med. 2016;33:1508-15.
11. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther. 2015;17:787-94.
12. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: a 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. Diabetes Care. 2017;40(1):63-8.
13. Al Hayek A, Alzahrani WM, Sobki SH, et al. Comparison of Point-of-Care and Laboratory Glycated Hemoglobin A1c and Its Relationship to Time-in-Range and Glucose Variability: A Real-World Study. Cureus. 2023;15(1):e33416. doi:10.7759/cureus.33416.
14. Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring: transforming diabetes management step by step. Lancet. 2018;391(10128):1334-6.
15. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
16. Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. Arch Dis Child. 2017;102(6):543-9.
17. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1240-7.
18. Weiss R, Garg SK, Bode BW, et al. Hypoglycemia reduction and changes in hemoglobin A1c in the ASPIRE in-home study. Diabetes Technol Ther. 2015;17(8):542-47.
19. Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, et al. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. Diabetes Technol Ther. 2015;17(5):316-9.
20. Nallicheri A, Mahoney KM, Gutow HA, et al. Review of Automated Insulin Delivery Systems for Type 1 Diabetes and Associated Time in Range Outcomes. touchREV Endocrinol. 2022;18(1):27-34.
21. Faradji Hazán RN, Sainz ME, Antillón-Ferreira C, et al. Guía práctica para el manejo de microinfusoras de insulina. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2019;6(2).
22. Aiello EM, Deshpande S, Ozaslan B, et al. Review of tailored AID systems for subpopulations with T1D. Curr Opin Biomed Eng. 2021;19:100312.

Avances en la transdiferenciación celular de células α a β y supervivencia de estos implantes como meta en el tratamiento del niño con diabetes *mellitus* tipo 1

Aleida de Jesús Rivera Hernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

– Conocer los avances en la transdiferenciación celular y los principales retos para su uso terapéutico en la población pediátrica con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) incluye un grupo de enfermedades que se caracterizan por una hiperglucemia crónica asociada a una deficiencia absoluta en el caso de la DM1 y/o relativa en la DM2, asociada o no a grados variables de resistencia a la insulina; sin embargo, los mecanismos a través de los cuales ocurre la apoptosis de las células β aún están en proceso de investigación en ambos tipos de diabetes.

En investigaciones experimentales se ha encontrado evidencia de un proceso de desdiferenciación de las células β o transdiferenciación de este grupo a células α, en particular bajo un ambiente de hiperglucemia, el cual parece estar implicado en la patogénesis de la diabetes[1]. Este hallazgo podría ser independiente del tipo de diabetes, al ser mediado por la hiperglucemia severa, ya que ésta se asocia a la disfunción celular de los islotes de Lagerhans, evento que condiciona aún más alteraciones en la regulación de la glucosa, condicionado por un desbalance entre la secreción de insulina por las células β y de glucagón

por las células α localizadas en estos islotes. Es necesario señalar que ambos grupos celulares derivan de una célula progenitora común, la cual, a través de un proceso de diferenciación celular, mediado por la expresión de factores de transcripción específicos, se transformará en una célula beta o alfa.

El desarrollo de este concepto se fundamenta en los resultados de estudios experimentales en los cuales se demostró que la célula β ante el estrés puede sufrir alteraciones en su patrón de expresión genética, que inducen un cambio en su fenotipo. Este evento biológico, que se ha denominado transdiferenciación celular, lleva a la célula a un nuevo destino, es decir, a su transformación en una célula α. Por otro lado, otros estudios han demostrado que este proceso de transdiferenciación celular no sólo puede ocurrir de célula β a célula α, sino también al revés; aun cuando los mecanismos moleculares subyacentes que determinan este proceso no se han dilucidado en su totalidad, se considera que una incretina, que podría ser el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), podría jugar un papel clave en este tipo de plasticidad celular con base en estudios experimentales realizados en ratones[2].

El GLP-1 es un péptido secretado principalmente por las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Sus principales funciones son aumentar la tasa de secreción de insulina, inducir la transcripción del gen de la insulina y aumentar la proliferación de las células β a través de varios procesos: regeneración, diferenciación, neogénesis, así como la reducción de su apoptosis. Los mecanismos moleculares a través de los cuales el GLP-1 causa estos efectos biológicos, no están bien dilucidados, pero se considera que podría ser a través del aumento en la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 21, de acuerdo a estudios experimentales realizados en ratones con resistencia a la insulina, en los cuales la administración de GLP1 incrementó la expresión de este factor de crecimiento y del número de células beta. Este evento biológico se refuerza con la observación realizada en este modelo de ratón en el cual después de una infusión de FGF21 durante 8 semanas, se evidenció un aumento en el número de islotes pancreáticos. Este hallazgo también se ha identificado en un estudio reciente realizado en un modelo murino, y sugiere que el mecanismo a través del cual el GLP-1 induce la transdiferenciación de células α a β está mediado por la inducción de FGF21[3]. La transdiferenciación celular inducida por el GLP-1 también se ha evidenciado en modelos animales, como ratas, en que se indujo diabetes después de la aplicación de estreptozotocina, la cual causa un daño extremo en las células β y, en consecuencia, hiperglucemia. En este modelo la aplicación de exendina 4 indujo la transdiferenciación de células positivas insulina-glucagón (células α inmaduras) a células β, a través de la inducción de factores de transcripción cascada abajo en varías vías metabólicas, como fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), cinasa serina treonina homologa humana del oncogen viral (AKT) (vía mTOR) y FOXO1, que inducen la expresión de ARN mensajero. Por ello en años recientes se ha propuesto que la administración de agonistas del receptor de GLP-1 podría promover la neogénesis de células β a través de los mecanismos moleculares ya mencionados[4].

EXPECTATIVAS EN LA TRANSDIFERENCIACIÓN CELULAR EN HUMANOS APLICADA AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES *MELLITUS*

El tratamiento en los pacientes que viven con DM1 se basa en la aplicación de insulina en un esquema basal-bolo, por medio de múltiples inyecciones del fármaco realizadas con jeringa o plumilla o con una infusión subcutánea con insulina a través de una microinfusora. Respecto a esta última estrategia terapéutica, cabe señalar que algunos modelos de microinfusoras de última generación cuentan a nivel experimental con un sistema de asa cerrada, tecnología que permite la infusión de insulina y glucagón en respuesta a la fluctuaciones de la glucosa; sin embargo, a pesar de los múltiples avances en los tipos de insulina disponibles, tanto humanas (regular e insulina neutra protamina de Hagedorn) como análogos de insulina (lispro, aspártica, glargina, detemir y degludec, entre otras), en los equipos para determinar la glucemia incluso en tiempo real (medidores de glucosa, monitores continuos o intermitentes de glucosa, etc.), en algoritmos basados en la sensibilidad a la insulina y el índice de insulina/carbohidratos, este tratamiento conlleva el riesgo de altas excursiones tanto hipoglucémicas como hiperglucémicas. En cuanto a la población que vive con DM2, las estadísticas revelan que el 25% de los sujetos requerirán terapia con insulina a largo plazo, con un riesgo de hipoglucemia semejante a aquéllos que viven con DM1, y en ambos grupos el control glucémico con mucha frecuencia es subóptimo. Con base en esta perspectiva y todas estas limitaciones para alcanzar el control metabólico, en especial en las personas con DM1, las terapias basadas en el trasplante de islotes, en particular de organoides derivados de células madre, se encuentran dentro de un horizonte potencial con base en los resultados de la transdiferenciación celular[5]. El objetivo primordial de la terapia con células madre en la DM es lograr un control glucémico estable, al normalizar la glucosa, sin condicionar episodios de hipoglucemia severa, previniendo las complicaciones a largo plazo asociadas a la diabetes, mejorar la calidad de la vida y reducir procedimientos y efectos adversos de la inmunosupresión a través del restablecimiento de la tolerancia inmunológica para mantener la viabilidad de las nuevas «células β». Si este objetivo no puede alcanzarse, al menos se podría reducir el requerimiento de insulina y restaurar la secreción de péptido C[6]. Se espera que esta nueva opción de tratamiento supere al trasplante de páncreas (células del islote) y renal simultáneos de donador cadavérico, pues la realización de este tipo de trasplante de células del islote (TCI) en la actualidad requiere de una serie de etapas secuenciales: donación de páncreas cadavérico, aislamiento de las células del islote, purificación, cultivo e infusión, para lograr maximizar la integridad del islote y su sobrevida, seguidos de la infusión de estos islotes por vía intraportal, los cuales son embolizados dentro del sistema capilar sinusoidal portal, en el humano, que de forma previa se debe aislar (encapsular las células del islote), y, por último, en la mayoría de los casos es necesario modular la respuesta inflamatoria y de autoinmunidad de los tejidos trasplantados a través de

fármacos inmunosupresores, como tacrolimus combinado en algunos esquemas de tratamiento con ciclosporina, los cuales de forma paradójica se asocian a toxicidad directa en las células β, por lo que en la actualidad se plantea inducir inmunotolerancia con quimioterapia o terapia mieloablativa, que se considera de forma tentativa el nuevo de camino para evitar la destrucción inmunológica de estos injertos[7].

RETOS EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS β DEL ISLOTE

En los últimos años, gracias a los avances tecnológicos recientes, el TCI se ha convertido en una opción curativa que implica mínima invasión; sin embargo, debido a que la célula β tiene una tasa metabólica alta, se requiere una tensión de O_2 del 5%, pero ésta cae por debajo del 1% en los injertos de islotes muy rápido después del trasplante. Esta hipoxia induce estrés en el retículo endoplásmico, la producción de especies reactivas y la muerte de las células β[8]. En la actualidad se han logrado grandes avances para regenerar células productoras de insulina derivadas de células madre humanas (hPSCs), cuyo crecimiento *in vitro* se ha logrado manteniéndolas a un ambiente de O_2 del 5%, similar a las células β humanas. A pesar de los progresos hechos para la regeneración *in vitro* de células similares a β (CSb) a partir de hPSCs, estas células no eran capaces de secretar insulina. Después, Nair, et al. procedieron a preparar agregados de CSb inmaduras, dentro de nichos endocrinos enriquecidos con elevadas concentraciones de calcio, concentraciones de glucosa variable para robustecer la liberación sincrónica de péptido C (péptido conector cosecretado a concentración equimolar con insulina por la célula β de forma fisiológica en humanos), enriquecimiento mitocondrial, entre otros, los cuales indujeron la maduración metabólica a nivel mitocondrial de estas células y abrieron la ventana para desarrollar una capacidad funcional similar a la célula β madura[9].

Al igual que en los islotes pancreáticos humanos, este enriquecimiento se asocia con la inducción de genes específicos para que se lleve a cabo el proceso de secreción de insulina de las vesículas secretoras en la célula β del páncreas, para lo cual requiere de la liberación de Ca+, proceso que es regulado por la sinaptotagmina 4, una proteína no unida a Ca^{+2} que incrementa ocho veces durante el proceso de maduración de la célula β y se considera clave para la función de este grupo celular en relación con el proceso de liberación de insulina estimulada por la glucosa y de maduración de este grupo celular[10].

Por otra parte, a la par de estos avances en el proceso de regeneración de células β, en la supervivencia celular e inducción del proceso de secreción de insulina, se han desarrollado nuevos materiales para el proceso de encapsulación de los islotes humanos derivados de células madre (barrera física de protección del sistema inmunológico), con una estructura de agarosa superporosa (SPA), que tiene como objetivo crear un páncreas bioartificial intravascular (iBAP), cuya membrana a base de silicón con nanoporos provea al iBAP de una barrera que funcione como un mecanismo de inmunoprotección y al mismo tiempo le confiera una permeabilidad hidráulica alta que proporcione al islote

un soporte mecánico útil para mantener su viabilidad y funcionalidad. Esta SPA contribuye también al mantenimiento de la funcionalidad de los islotes humanos encapsulados y enriquecidos con conglomerados de células β derivadas de células madre. Este diseño experimental ha demostrado una alta viabilidad (> 95%) en cuanto a supervivencia, así como en relación con sus propiedades funcionales al preservar la respuesta bifásica en la secreción de insulina, posterior a su estímulo con glucosa; sin embargo, este nuevo material presenta aún limitaciones en cuanto a su capacidad de «entrega» de nutrientes al iBAP, lo que puede limitar la vida media del mismo[11]. Otro modelo experimental realizado en ratones diabéticos que logró evadir la inmunidad y mantuvo la euglucemia en estos animales por 50 días fue publicado por Yoshihara, et al., los cuales generaron organoides similares a los islotes humanos (HILO) desde células madre pluripotenciales y mostraron la importancia de la vía canónica WNT4 necesaria para la maduración metabólica de las células de tipo endocrino, así como la importancia de la sobreexpresión de una proteína control cuya función es ser un ligando 1 ligando de la proteína de muerte tipo 1 (PD-L1) que regula la muerte celular programada y que al sobreexpresarse protege al xenotrasplante HILO al evadir la inmunidad. En este modelo experimental, *ex vivo* aún bajo la estimulación con interferón gamma, la inducción de la expresión de PD1, determina que el xenotransplante pueda evadir su detección inmunológica. Esta estrategia constituye una alternativa potencial para mejorar la supervivencia de trasplantes de tipo cadavérico o de otros dispositivos basados en células β[12].

Un problema más a resolver en cuanto al trasplante de células productoras de insulina derivadas de células madre es limitar la apoptosis de las células β inducida por isquemia. Para ello Bowles, et al. desarrollaron un constructo de islote heterotópico combinando los islotes con células de soporte que incluían células endoteliales y células mesenquimatosas con el objetivo de promover en el constructo la neovascularización desde estos lechos vasculares. El resultado de esta estrategia fue una mayor superviviencia de este constructo en comparación con el control, aunado aun mejor perfil de secreción de insulina inducido por glucosa, estas evidencias en conjunto constituyen una promesa sólida en el desarrollo del trasplante de células beta para sujetos con DM1[13].

DISEÑO DE ORGANOIDES

El diseño de organoides deriva de los conocimientos acerca de los componentes de los islotes de Langerhans, los cuales representan menos del 5% del total del volumen pancreático y contienen ~1,500 células, las cuales están compuestas por un 60% de células β secretoras de insulina en respuesta a la glucosa a través del canal de K dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) o de receptores acoplados a proteínas G, estimulados por incretinas como el GLP-1 o el proglucagón, y por un 30% de células α cuya secreción de glucagón, de acuerdo a estudios experimentales en ratas, condiciona una mayor respuesta en la primera fase de secreción de insulina estimulada por glucosa mediada en las células β, por un aumento en la concentración intracelular de

monofosfato de adenina (AMP) cíclico, mediada por la acción del glucagón en su receptor y en el receptor de GLP-1[14]. En humanos en diversos estudios se ha demostrado que los productos del proglucagón derivados de células α y el glucagón son necesarios para mantener secreción dinámica de insulina, ya que en estudios experimentales en cultivos aislados de células β, no se evidencia secreción de insulina, mientras que en cultivos mixtos (células β y α) se ha identificado insulina, cuya secreción podría estar mediada por la expresión de proglucagón, secretado por la célula α, el cual se une al receptor de GLP1 en la célula β y estimularía la secreción de insulina[15]. Otros estudios revelan que el proglucagón actúa en forma natural dual, como un agonista tanto del receptor de GLP1 como del receptor de glucagón e incluso se ha postulado que tiene efecto en los islotes de humanos con interfaces de mezcla de células α y β los cuales expresan tanto receptores de GLP1 como de glucagón. Se considera que esta característica es crítica para el adecuado funcionamiento del islote para mantener la glucemia dentro del estrecho margen de la normalidad, así como para inducir cambios metabólicos en respuesta al estrés y que favorecen la supervivencia de las células β tras la estimulación de estos receptores[16]. La relevancia del efecto paracrino del GLP-1 en la función de las células β no está por completo esclarecido, pero en un estudio realizado por Traub, et al., en un modelo de ratones con ablación de células α y deficiencia de GLP-1 específico de células α, en los islotes la estimulación de insulina mediada por glucosa está muy deteriorada pero es rescatada con GLP-1 o glucagón exógeno. En resumen, los datos derivados de numerosos estudios muestran que la elevación de la glucosa no es suficiente para inducir la secreción normal de insulina por las células beta del páncreas; ya esta última aumenta también tras el estimulo de péptidos relacionados con el glucagón y secretados por las células alfa; los cuales actúan través de receptores acoplados a proteínas G, que a su vez aumentan la concentración de monofosfato de adenina (AMP) cíclico y en consecuencia la secreción de insulina[17].

Otros grupos celulares incluidos en un 10% son las células δ secretoras de somatostatina, las células γ secretoras de polipéptido pancreático aunadas a células de tipo estromal, macrófagos, elementos neurales, células endoteliales y pericitos, que representan menos del 5% de la celularidad de los islotes pancreáticos, que secretan caderinas con la E, las cuales juegan un papel en el desarrollo de los islotes, la agregación de células β, la viabilidad y la función.

También se ha resaltado la importancia de otros elementos biológicos esenciales como el factor de crecimiento endotelial vascular tipo A, la angiopoyetina y el factor de crecimiento hepático, que estimulan la biosíntesis y secreción de insulina, junto a otros componentes como las laminas, el colágeno IV y la fibronectina[18].

Con base en estos hallazgos biológicos se inició el diseño de organoides definidos como agregados celulares en tercera dimensión con el objetivo de reproducir *in vitro* la morfología y función intrínseca de los órganos *in vivo*. Sin embargo, la viabilidad de estos organoides tiene como retos, el diseño de nuevos materiales biológicos sintéticos para emquetarlos y proveer al trasplante

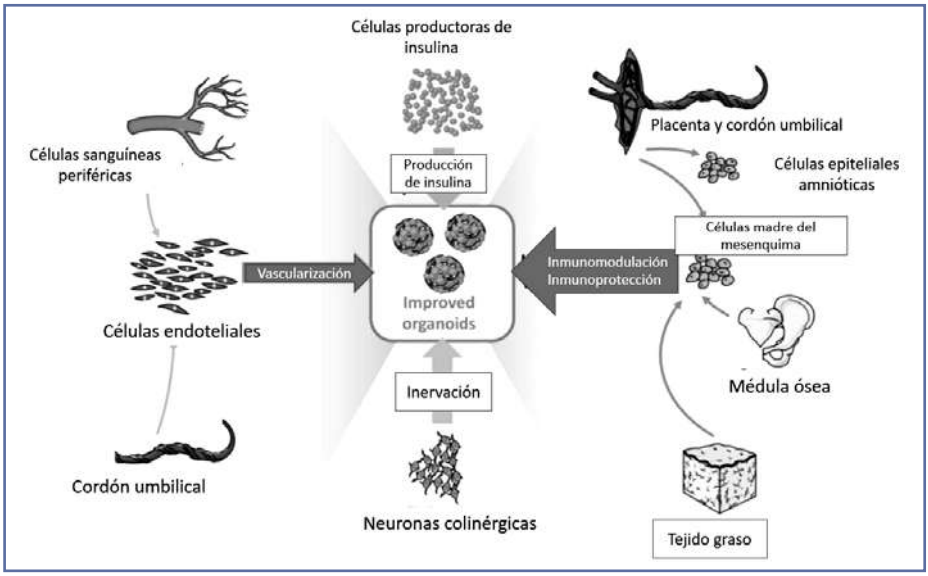


Figura 1. Elementos necesarios para mejorar el constructo de organoides. Se pueden observar los elementos necesarios para mejorar el desarrollo de los organoides, que están constituidos por células productoras de insulina, células madre mesenquimatosas para mediar la protección de trasplante del organoide, células endoteliales y neuronales para mejorar la supervivencia del organoide al reducir la isquemia y favorecer la secreción de insulina *(fuente: Wassmer CH, et al. Transpant International. 2020;33:1577-88*[19]*).*

en forma simultanea de una barrera física para su inmunoprotección, con excelente capacidad de vascularización que permita la difusión de nutrientes y oxígeno y por lo tanto de la sobrevivencia del organoide. Este tipo de trasplante en la actualidad llamado «psedoislote», tiene el potencial de convertirse en otra opción para tratamiento de pacientes con DM1.

Estos organoides originados de células madre embriónicas humanas o de células madre adultas mesenquimatosas, las cuales constituyen los elementos medulares del éxito de estos dispositivos (pseudoislotes); descansan en cuatro pilares derivados de los siguientes grupos celulares:

- Células *de novo* productoras de insulina.
- Células madre mesenquimatosas útiles para modular la inmunoprotección e inflamación.
- Células endoteliales para promover la vascularización del organoide.
- Células neuronales colinérgicas.

La incorporación de estos elementos biológicos[19] en estos bloques es importante en el constructo de un páncreas bioartificial como se puede observar en la figura 1.

En cuanto a los avances en la generación de otros tipos celulares diferentes a las células β del páncreas a partir de células madre pluripotenciales humanas, se han diferenciado en células α después de un protocolo de cuatro semanas a través de la expresión de ARX, factor de transcripción clave en la diferenciación de las células α, y la evidencia de su función se evalúa a través

de la producción de GLP-1 y GLP-2, ambos derivados del proglucagón, mientras que se continúan estudiando protocolos para inducir la diferenciación de células δ y ε[20].

Otro concepto desarrollado en la actualidad es la construcción en bloque de un tejido bioartificial con capacidad de secretar insulina, el cual se ha convertido en la promesa de un tratamiento curativo en pacientes con deficiencia en la secreción de insulina. Publicado por Salg, et al., implica la construcción de un andamiaje constituido por un híbrido de células, un dispositivo a base de un hidrogel y policaprolactona funcionalizada y manufacturada en tres dimensiones, en la cual se expresa el transcriptoma necesario para la sobrerregulación de la cascada de señalización específica para la proliferación de células β, junto a una regulación a la baja de las vías de apoptosis, la sobreexpresión de las proteínas de la matriz extracelular y del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular para la formación de pseudoislotes en cocultivo con células endoteliales a fin de mejorar la supervivencia y funcionalidad de estos pseudoislotes, guiados por un programa de simulación computacional que predice las condiciones límite necesarias para la viabilidad y función geométrica en tercera dimensión, así como las condiciones de presión parcial de oxígeno, entre otros[21].

En resumen, los avances para la generación de un páncreas bioartificial son sólidos ya que se encuentra en fase experimental el desarrollo de organoides similares a los islotes de Langerhans, derivados del proceso de diferenciación de células madres o transdiferenciación de células α a β, aunados a la conjunción de células δ, ε, mesenquimatosas, endoteliales, así como la exposición a factores derivados del endotelio vascular, neuronales, endocrinos, junto al desarrollo de materiales que confieran aislamiento inmunológico y la difusión de líquido intersticial para aumentar la sobrevida de los nuevos dispositivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanday N, Flatt PR, Irwin N, et al. Liraglutide and sitagliptina counter beta–to alpha sell transdifferentiation in diabetes. J Endocrinol. 2020;245:53-64.
2. Sarnobat D, Moffett CR, Tanday N, et al. Antidiabetic drug therapy alleviates type 1 diabetes in mice by promoting pancreatic cell transdifferentiation. Biochem Pharmacol. 2020;182:114216.
3. Lee Y, Lee C, Choung J, et al. Glucagon-like peptide 1 increases cell regeneration by promoting to cell transdifferentation. Diabetes. 2018;67:2601-14.
4. Zhang Z, Hu Y, Xu N, et al. A new way for beta cell neogenesis: transdifferentiation from alpha cells induced by glucagon–like peptide 1. J Diabetes Research. 2019;2019:2583047.
5. Cunha JP, Gysemans C, Gillard P, et al. Stem–cell–based therapies for improving islet transplantation outcomes in type 1 diabetes. Curr Diab Reviwes. 2008;14:3-13.
6. Vanikar AV, Trivedi HL, Thakkar UG. Steam cell therapy emerging as the key player in treating type 1 diabetes mellitus. Cytotherapy. 2016;18(9):1077-86.
7. Gamble A, Pepper AR, Bruni A, et al. The journey of islet cell transpaltation and future development. Islets. 2018;10:80-94.
8. Faleo G, Russ HA, Wisel S, et al. Mitigating ischemic injury of stem cell–derived insulin–producing cells after transpant. Stem Cell Reports. 2017;9:1-13.
9. Nair GG, Liu JS, Russ HA, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturatiom of human stem–cell–derived cells. Nature Cell Biology. 2019;21:263-74.
10. Huang C, Walker R, JacobsonDA, et al. Synaotitagmin 4 regulates pancreatic cell maturation by modulating the Ca2+ sensitivity of insuin secretion vesicles. Developmental Cell. 2018;45:347-61.
11. Shaheen R, Gurlin RE, Gologorsky R, et al. Superporous agarose scaffolds for encapsulation of adult human islet and humen stem–cell–derived cells for intravascular bioartificial pancreas applications. J Biomed Mater Res. 2021;1:11.

12. Yoshihara E, O´Connor C, Gasser E, et al. Immune–evasive human islet–like organoids ameliorate diabetes. Nature. 2020.
13. Bowles AC, Ishahak MM, Glover SJ, et al. Evaluating vascularization of heterotopiz islet constructor for type 1 diabetes using an in vitro platform. Integrative Biology. 2019:1-11.
14. Cabrera O, Ficorilli J, Shaw J, et al. Intra-islet glucagon confers–cell glucose competence for first–phase insulin secretion and favors GLP-1R stimulation by exogenous glucagon. J Biol Chem. 2022;298(2):101484.
15. Holter MM, Saikia M, Cummings BP. Alpha–cell paracrine signaling in the regulation of beta–cell insulin secretion. Front Endocrinol. 2022.
16. Zhang Y, Han C, Zhu W, et al. Glucagon potentiates insulin secretion via-cell GCGR at physiological concentrations of glucose. Cells. 2021;10:2495.
17. Traub S, Meier DT, Shulze F, et al. Pancreatic cell–derived glucagon–related peptides are required for b cell adaptation glucose homeostasis. Cell Reports. 2017;18:3192-203.
18. Lebreton F, Wassmer CH, Belofatto K. Organoïdes sécréteurs d´insuline. Med Sci. 2020;36:879-85.
19. Wassmer CH, Lebreton F, Bellofatto K, et al. Generation of insulin–secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. Transpant International. 2020;33:1577-88.
20. Nair GG, Tazanakakis ES, Hebrok M. Emerging routes to the generation of functional cells for diabetes mellitus cell therapy. Nat Rev Endocrinol. 2020.
21. Salg GA, Posel E, Neulinger Munoz M, et al. Toward 3D–bioprinting of an endocrine pancreas: a building–block concept for bioartificial insulin–secreting tissue. J Tissue Engineering. 2022;13:1-19.