

11237
150
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital Regional 20 de Noviembre
I. S. S. S. T. E.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES
MELLITUS INSULINODEPENDIENTE.
REVISION BIBLIOGRAFICA.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A:
DRA. BLANCA ESTELA SIERRA VALENCIA

ASESOR DE TESIS,
Dr. Eduardo Ordoñez Gutiérrez



ISSSTE

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E.

INTRODUCCION.....	01.
INSULINA GENERALIDADES.....	03.
EPIDEMIOLOGIA.....	17.
FISIOPATOLOGIA.....	25.
DIAGNOSTICO.....	33.
TRATAMIENTO.....	37.
BIBLIOGRAFIA.....	44.

I N T R O D U C C I O N .

La diabetes sacarina tipo I que depende de la insulina es el trastorno metabólico crónico más común, encontrado durante la infancia y la adolescencia. La diabetes mellitus constituye un problema de salud mundial. En México es difícil establecer con certeza la incidencia de este padecimiento; en Estados Unidos se calcula que hay 12 nuevos casos diagnósticados anualmente por cada 100 000 niños de menos de 18 años de edad, una incidencia comparable al de todas las formas de cánceres infantiles combinados. Por lo tanto, el conocimiento de esta entidad nosológica es importante por la posibilidad de enfrentarse al manejo y tratamiento de un niño o adolescente con diabetes dependiente de insulina.

El acontecimiento más importante en el avance del tratamiento de la diabetes mellitus se produce después del descubrimiento de la insulina, por Banting y Best en el año de 1921. La mortalidad ha disminuido desde entonces, y es muy evidente en relación al coma diabético, como causa de la misma, particularmente en el caso del paciente con tratamiento crónico con insulina, es de esperarse que acuda a un servicio médico como consecuencia de un estado de hipoglicemia, que requiere una evaluación precisa del manejo de la insulina.

El promedio de vida del paciente diabético, se ha prolongado, pero las complicaciones secundarias a su manejo y a la duración

del pacimiento, no se hacen esperar; sin embargo, el paciente diabético actualmente tiene más oportunidades de realizarse en esta vida, viven más y mejor que antes, y en el futuro se les podrá ofrecer mejores posibilidades de diagnóstico y sobre todo de tratamiento.

I N S U L I N A.

HISTORIA. Pocos acontecimientos en la historia de la medicina han sido tan impactantes como el descubrimiento de la insulina. Aunque el mérito de su hallazgo se atribuye justificadamente a Banting y Best, muchos investigadores contribuyeron con observaciones que permitieron su descubrimiento. En 1869, un estudiante de medicina alemán, Paul Langerhans, observó que el páncreas contiene 2 tipos de células: las células agrupadas en islas o islotes, a las cuales atribuyó una segunda función. En 1869 se obtuvo la evidencia directa de esta función cuando Oskar Minkowski y Joseph von Mering mostraron que los perros pancreatometrizados presentaban un síndrome similar a la diabetes mellitus del humano.

Se realizaron numerosos intentos para extraer la sustancia pancreática responsable de la regulación de la glucemia. A comienzos de 1900, Gurg Ludwig Zuelzer, un internista de Berlín, trató a un paciente moribundo con extracto de páncreas. Aunque este paciente mejoró en forma temporal, nuevamente vino el coma y falleció al agotarse el extracto. E. L. Scott, un estudiante de la Universidad de Chicago, realizó en 1911 otro de los primeros intentos para aislar un principio activo. Con el empleo de extractos alcohólicos de páncreas (no diferentes de los usados por Banting y Best), Scott trató varios perros diabéticos con resultados alentadores, sin embargo, carecía de claras medidas de control de las

concentraciones de glucemia, su experimento se consideró no concluyente. Entre 1916 y 1920 el fisiólogo rumano Nicolas Paulesco, encontró que las inyecciones de extractos de páncreas reducían el azúcar y cetonas de la orina en perros diabéticos; él publicó sus resultados, la importancia de estos, fué apreciada años después. Sin conocer gran parte de estos trabajos, en 1921, Frederick G. Banting un joven cirujano canadiense, supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona era destruída por digestión proteolítica antes de la extracción o durante ella. Junto con un estudiante de cuarto año de medicina llamado Charles H. Best, intentó superar el problema ligando los conductos pancreáticos. El tejido acinar degeneró mientras que los islotes no se modificaron; el tejido fué extraído con etanol y ácido, Banting y Best obtuvieron así un extracto pancreático que resultó efectivo para disminuir la concentración de glucemia en perros diabéticos.

El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fué Leonard Thompson, de 14 años de edad. Este paciente ingresó al Hospital General de Toronto con una glicemia de 500 mg/dl y excretaba 3 a 5 litros de orina diarios. A pesar del rígido control de la dieta (450 kcal por día), continuó con glucosuria y sin insulina el desenlace más probable era la muerte al cabo de unos pocos meses. La administración de los extractos de Banting y Best redujo la glicemia y la glucosuria. Se iniciaron entonces inyecciones diarias y se observó una mejoría

inmediata. La glucosuria se redujo de 100 a 7.5 g/día. Más aún, el niño adquirió mayor lucidez, su aspecto mejoró y manifestó que se sentía más fuerte. Así, la terapia de reposición con la hormona recientemente descubierta había interrumpido un trastorno metabólico que de otro modo hubiera resultado fatal. Para Banting y Best era difícil obtener extractos activos en forma reproducible, esto llevó a Banting a pedir ayuda a J. B. Collip, un químico con experiencia en extracción y purificación de la adrenalina. Finalmente se obtuvieron extractos estables y muy pronto pacientes de muchas partes de América del Norte fueron tratados con insulina. El premio Nobel de Medicina y fisiología fue otorgado a Banting y Macleod en 1923; Macleod fue profesor de Banting y colaborador de éste. Banting compartió con Best la mitad de su premio y Macleod a su vez con Collip.

QUIMICA. La insulina fue purificada y cristalizada por Abel a los pocos años de la comprobación de la eficacia de los extractos pancreáticos en el tratamiento de la diabetes. La secuencia de aminoácidos de la hormona fue establecida por Sanger en 1960, lo cual permitió la síntesis completa de la proteína en 1963 (Katsoyannis y col., 1963); (Meienhofer y col., 1963) y la elucidación de su estructura tridimensional por Hodgkin y Mercola en 1972; la insulina fue la primera hormona para la cual se desarrolló un radioinmunoanálisis (Yalow, 1978).

Las células B de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor monocatenario denominado proinsulina. Al

transformar la proinsulina humana en insulina, cuatro aminoácidos básicos y el péptido conector restante o péptido C se eliminan por proteólisis. Esto da origen a dos cadenas peptídicas (A y B) de la molécula de insulina, que contiene un puente disulfuro dentro de la subunidad A y dos entre ambas subunidades. La cadena A usualmente está formada por 21 aminoácidos y la cadena B, por 30; el peso molecular es aproximadamente de 5 800. Si bien, la secuencia de aminoácidos de la insulina ha sido muy conservada durante la evolución, existen variaciones significativas que son responsables de las diferencias en su potencia biológica e inmunogenicidad (Gammeltoft, 1984). En la mayoría de las especies existe un solo gen para la insulina y un único producto proteico. Sin embargo, las ratas y los ratones poseen dos genes que codifican la insulina y sintetizan dos moléculas que difieren entre sí por dos aminoácidos de la cadena B.

La estructura cristalina revela que las dos cadenas de insulina forman una estructura muy ordenada con varias regiones helicoidales en ambas. La fracción carboxilo terminal de la cadena B y los residuos amino y carboxilo terminales de la cadena A forman la superficie de la molécula que interacciona con el receptor. Las cadenas aisladas son inactivas. En solución, la insulina puede existir como monómero o dímero o como un hexámero formado por un trímero de dímeros. En el hexámero se encuentran coordinadas dos moléculas de Zn^{++} y esta forma de insulina probablemente es almacenada en los gránulos de las células B del páncreas. Se piensa que el Zn^{++} tie-

ne alguna función en la formación de los cristales y que la cristalización facilita la conversión de proinsulina en insulina así como el almacenamiento de la hormona. En los preparados muy concentrados que se emplean en la terapia, la insulina se encuentra en forma de hexámero. Cuando la hormona es absorbida y la concentración cae a niveles fisiológicos (nanomolar) se disocia en monómeros y es probable que sea ésta la forma biológicamente activa de la insulina.

Mediante el estudio de insulinas purificadas a partir de una amplia variedad de especies y la modificación de la molécula se ha obtenido una gran cantidad de información acerca de la relación estructura-actividad de esta hormona (Gammeltoft, 1984). Este trabajo ha contribuido a la definición de la superficie fijadora de receptores de insulina. En todos los casos existe una correlación muy estrecha entre la afinidad de una insulina por el receptor y su potencia para actuar sobre el metabolismo de la glucosa. Así, curiosamente, no existen agonistas parciales o antagonistas competitivos de la insulina. Sin embargo, existe un espectro de potencias entre las insulinas naturales. Cuando se comparan con la insulina humana, las hormonas bovina y porcina son equipotentes, la insulina de cobayo sudamericano es mucho menos potente, mientras que ciertas insulinas de aves son mucho más potentes.

La insulina pertenece a una familia de péptidos relacionados, denominados factores de crecimiento de tipo insulina (FCI). Dos de estos factores (FCI-I y FCI-II) han sido aislados del plasma y se

ha determinado su secuencia de aminoácidos (Rinderknecht y Humbel, 1978). Ambos tienen un peso molecular de 7 500 y sus estructuras son homólogas a la de la proinsulina. Sin embargo, los equivalentes cortos del péptido C de la proinsulina no son eliminados de los FCI. A diferencia de la insulina, los FCI son producidos en muchos tejidos y pueden cumplir una función más importante en la regulación del crecimiento que en la regulación del metabolismo. Estos péptidos se consideran mediadores de la acción de la somatotrofina y son denominadas somatomedinas (Daughaday y Rotwein, 1989). La hormona uterina relaxina también es un miembro distante de esta familia de polipéptidos (Blundell y Humbel, 1980).

Los receptores para la insulina y para FCI-I también están muy relacionados (Duronio y Jacobs, 1988). Así, la insulina puede fijarse al receptor del FCI-I con poca afinidad y viceversa. Las acciones promotoras del crecimiento de la insulina están mediadas en parte por el receptor del FCI-I y puede existir discordancia entre la potencia metabólica de un análogo de la insulina y su capacidad para estimular el crecimiento. Por ejemplo, la proinsulina tiene solo el 2% de potencia metabólica de la insulina in vitro, pero su potencia como estimulador de la mitogénesis es igual al 50% de la correspondiente a la insulina (King y Kahn, 1981). Esto puede tener importancia en la selección de las insulinas para terapia, ya que la actividad mitogénica de la insulina puede contribuir a un mayor riesgo de aterosclerosis.

PRODUCCION DE INSULINA. Los acontecimientos moleculares y ce-

lulares que intervienen en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la insulina por las células β y la degradación final de la hormona por sus órganos efectoros han sido estudiados en gran detalle y han servido como modelo para el estudio de otros tipos celulares del islote pancreático, (Orci, 1986). El islote de Langerhans está compuesto por cuatro tipos de células, cada uno de los cuales sintetiza y secreta una hormona polipeptídica diferente: inulina en las células β (B), glucagón en las células α (A), somatostatina en las células δ (D) y el polipéptido pancreático en las células PP ó F. Las células B constituyen el 60 a 80% del islote y se ubican en su parte central, alrededor de la cual las células α δ y F forman un manto discontinuo, de una a tres células de espesor. La insulina es sintetizada como un precursor monocatenario proinsulina, en el cual las cadenas A y B están conectadas por el péptido C. Sin embargo, el producto inicial de la traducción es proproinsulina, una molécula que contiene una secuencia de 23 aminoácidos, principalmente hidrofobos unida al extremo amino terminal de la cadena B. Esta secuencia señal, es requerida para la asociación y la penetración de la proproinsulina naciente en la luz del retículo endoplásmico rugoso. Esta secuencia es eliminada rápidamente y la proproinsulina es transportada en pequeñas vesículas al complejo de Golgi, donde es vesiculizada en gránulos secretores junto con las enzimas también responsables de su conversión a insulina (Orci, 1986); (Davidson y col., 1988). La conversión de proinsulina en insulina se inicia en el complejo de Golgi, prosigue dentro

de los granulos secretores y está practicamente completa en el momento de la secreción. Así se liberan a la circulación cantidades equimoleculares del péptido C y de la insulina. El primero no posee ninguna función biológica identificada hasta el momento, pero puede servir como un índice útil de la secreción de insulina (Polonsky y Rubenstein, 1986). Dos diferentes endopeptidasas dependientes de Ca^{++} , que se encuentran en los gránulos de los islotes son los responsables de la conversión de proinsulina en insulina (Davidson y col., 1988). Las células B también liberan pequeñas cantidades de proinsulina, lo cual refleja la exocitosis de gránulos en los cuales no se ha completado la conversión de proinsulina en insulina o bien la secreción por otra vía (Gross y col., 1989). Dado que la vida media de la proinsulina en la circulación es mucho más prolongada que la de la insulina, hasta un 25% de la insulina inmunorreactiva que se encuentra en plasma está constituida en realidad por proinsulina. Una proinsulina mutante que carece del residuo de histidina fijador de Zn^{++} (posición B 10) se cristaliza con menos facilidad que la insulina normal (Gross y col., 1989). Esta proinsulina es procesada más lentamente en las células B, con la consiguiente hiperproinsulinemia.

REGULACION DE LA SECRECIÓN DE INSULINA. La secreción de insulina es un proceso estrechamente regulado, que proporciona concentraciones estables de glucemia durante el ayuno y la alimentación. Esta regulación se logra mediante la interacción coordinada de diversos nutrientes, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreá-

ticas y neurotransmisores autonómicos. La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos estimulan la secreción de insulina. Los islotes de Langerhans están ricamente inervados por terminales adrenérgicas y colinérgicas. La estimulación de los receptores α 2-adrenérgicos inhibe la secreción de insulina, mientras que los agonistas β -2-adrenérgicos y la estimulación del vago incrementan su liberación. En general, toda condición que activa el sistema nervioso autónomo (como hipoxia, hipotermia, cirugía, quemaduras graves) suprime la secreción de insulina por estimulación de los receptores α 2-adrenérgicos. Como es de prever, los antagonistas α 2-adrenérgicos incrementan las secreciones y/o concentraciones basales de insulina en el plasma y los bloqueadores β -2-adrenérgicos las reducen (Porte y Halter, 1981; Shimazu Ishikawa, 1981). La glucosa es el estímulo principal de la secreción de insulina y constituye un factor permisivo esencial para las acciones de muchos otros secretagogos (Meglasson y Matschinski, 1986).

El azúcar es más efectivo para provocar la secreción de insulina cuando se administra por vía oral que por vía intravenosa, lo cual se debe a que la ingestión de glucosa o de alimentos induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vagal (Malaisse, 1986; Brelje y Sorenson, 1988). Varias hormonas gastrointestinales estimulan la secreción de insulina (Ebert y Creutzfeld, 1987). Los más potentes son el péptido inhibidor gastrointestinal y el péptido 1 similar al glucagón (Mojsav y col., 1987). La liberación de insulina también es estimulada por la gastrina, se-

cretina, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagón.

Cuando es estimulada por la glucosa la secreción de la insulina es bifásica; la primera fase alcanza un máximo luego de 1 a 2 minutos y es de corta duración, mientras que la segunda fase tiene una aparición más tardía pero más prolongada; el mecanismo por el cual la glucosa y otros secretagogos estimulan la secreción de insulina no es bien conocido. Aunque algunos investigadores han postulado la existencia de un "glucorreceptor" en la superficie de las células B, la mayoría piensa que la estimulación de la liberación de insulina por la glucosa requiere su penetración en las células B y en su metabolismo (Meglasson y Matschinsky, 1986).

DISTRIBUCION Y DEGRADACION DE LA INSULINA. La insulina circula en la sangre como monómero libre y su volumen de distribución es aproximadamente el volumen del líquido extracelular. En condiciones de ayuno, el páncreas secreta alrededor de 40 ug (1 unidad, U.) de insulina por hora en la vena porta alcanzando una concentración de 2 a 4 ng/ml (50 a 100 uU/ml) en la sangre portal y de 0.5 ng/ml (12 uU/ml) o aproximadamente 0.1 nM en la circulación periférica. Luego de la ingestión de una comida se produce un rápido aumento en la concentración de insulina en la sangre portal seguido de una elevación paralela, pero menor, en la circulación periférica. Un objetivo de la terapia con insulina es imitar este comportamiento (Sohado y col., 1983).

La vida media plasmática de la insulina es de 5 a 6 minutos en

individuos normales y en diabéticos sin complicaciones (Sodoyez y col., 1983). Este valor puede ser más prolongado en los diabéticos que desarrollan anticuerpos anti-insulina (Hachiya y col., 1984). La vida media de la proinsulina es más prolongada que la correspondiente a la insulina (alrededor de 17 minutos) y esta proteína constituye entre el 10 y el 25% de la "insulina inmunorreactiva" en el plasma (Robbins y col., 1984). En pacientes con insulinoma, la proporción de proinsulina en la circulación usualmente está aumentada y puede llegar al 80%. Dado que la proinsulina tiene solo el 2% de la potencia de la insulina, la concentración biológicamente efectiva de ésta última es algo más baja que la estimada por inmunoanálisis. El péptido C es secretado en cantidades equimolares con la insulina; sin embargo, su concentración molar en el plasma es mayor por su vida media mucho más prolongada (alrededor de 30 minutos), (Robbins. y col., 1984).

La degradación de la insulina se produce principalmente en el hígado, el riñón y el músculo (Duckworth, 1988). Alrededor del 50% de la insulina que alcanza el hígado a través de la vena porta es destruida y nunca llega a la circulación general. La insulina es filtrada por los glomérulos renales y reabsorbida por los túbulos, que también la degradan. La alteración grave de la función renal afecta el índice de desaparición de la insulina circulante en mayor grado que la enfermedad hepática (Rabkin y col., 1984). La degradación hepática de la insulina opera próxima a su capacidad máxima y no puede compensar la menor degradación renal de esta hormona. La

administración oral de glucosa reduce la extracción hepática de la insulina (Hanks y col., 1984); este efecto está mediado por las hormonas intestinales como el péptido inhibidor gástrico. También la arginina, la colecistoquinina y una dieta rica en proteínas alteran la extracción hepática de insulina en animales (Duckworth, 1988). Los tejidos periféricos como la grasa también inactivan la insulina, pero esto tiene menos importancia desde el punto de vista cuantitativo. La degradación proteolítica de la insulina en el hígado se produce luego de la internalización de la hormona y su receptor y, en menor grado, en la superficie celular (Berman y col., 1980). La internalización se cumple principalmente por endocitosis mediada por receptores. El complejo insulina-receptor es internalizado en pequeñas vesículas denominadas endosomas donde se inicia la degradación (Duckworth, 1988). Parte de la insulina es entregada a los lisosomas para su degradación.

El grado de degradación de la insulina internalizada varía considerablemente según el tipo celular. En los hepatocitos más del 50% de la insulina internalizada es degradada, mientras que las células endoteliales liberan la mayor parte como insulina intacta. Esto último está relacionado con la función de estas células en la transcitosis de las moléculas de insulina desde el espacio intravascular al extravascular (King y Johnson, 1985). La transcitosis desempeña un papel importante en la entrega de la insulina a sus células efectoras en los tejidos donde las células endoteliales están estrechamente unidas, incluyendo el músculo esquelético y el tejido

adiposo. En la degradación de la insulina intervienen varias enzimas, las más importantes de ellas es una tiol-metaloproteinasa localizada sobre todo en los hepatocitos (Shii y Roth, 1986), pero también se han aislado moléculas relacionadas inmunológicamente en músculo, riñón y cerebro (Duckworth, 1988). La mayor parte de la actividad enzimática que degrada la insulina se localiza en el citosol, lo cual plantea el problema de como se asocia la insulina internalizada dentro de las vesículas con la enzima que la degrada. Esta enzima también puede intervenir en la degradación de otras hormonas, incluyendo el glucagón.

ACCIONES CELULARES DE LA INSULINA. La insulina induce una notable serie de respuestas biológicas. Los tejidos efectores más importantes en la regulación de la homeostásis de la glucosa por la insulina son el hepático, el muscular, y el adiposo, pero además, esta hormona ejerce efectos reguladores potentes sobre otros tipos celulares. La insulina es la principal hormona responsable de controlar el almacenamiento y la utilización de los nutrientes celulares. Activa los sistemas de transporte y las enzimas que intervienen en la utilización y el depósito intracelular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, a la vez que inhibe procesos catabólicos como la degradación del glucógeno, lípidos y proteínas.

Las acciones de la insulina se clasifican tradicionalmente en tres grupos sobre la base de su genética. Los efectos inmediatos o rápidos se producen en segundos o minutos e incluyen la activación de los sistemas de transporte de la glucosa y de iones, y la modifi

cación covalente de enzimas (fosforilación y desfosforilación). Los efectos intermedios, como la inducción de ornitina descarboxilada y tirosina aminotransferasa, se producen en 3 a 6 horas y se deben a la regulación de la expresión genética. Los efectos tardíos de la insulina requieren muchas horas o varios días e incluyen la estimulación de la proliferación y diferenciación celular; los diversos efectos de la insulina, se deben a distintos mecanismos, y las acciones importantes pueden ser ejercidas mediante receptores para insulina y FCI.

EL RECEPTOR DE INSULINA. Las acciones de la insulina se inician con su fijación a un receptor presente en la superficie celular que se encuentra en casi todas las células de mamíferos (Kahn y White, 1988). Entre ellas se incluyen las clásicas células efectoras de la acción de la insulina (hígado, músculo y tejido adiposo) y otros efectores no clásicos como células sanguíneas circulantes, cerebro y células gonadales. El número de receptores varía desde algo unos 40 por célula en los eritrocitos hasta 300 000 por célula en los adipocitos y hepatocitos.

El receptor de insulina es una gran lipoproteína de transmembrana, compuesta por dos subunidades de 135 kDa y dos subunidades de B de 95 kDa unidas por el enlace disulfuro para formar un heterotetrámero con cadenas B- α -B (Coch, Ebina, Ulrich y col., 1985; Kahn y White, 1988).

E P I D E M I O L O G I A D E L A D I A B E T E S .

La epidemiología es una ciencia médica que estudia la distribución y las determinantes de la enfermedad dentro de una población. Tales estudios son esenciales para el entendimiento de la historia natural, etiología y patogénesis de una enfermedad y junto con la clínica y la investigación por laboratorio se puede elucidar las causas del desorden. Algunos conocimientos de la epidemiología de la diabetes son necesarios para una apropiada investigación diagnóstica y manejo clínico, así como, para basar científicamente programas de prevención y cuidado de la salud.

En los ochentas se representa una nueva era en la epidemiología de la diabetes; previamente la epidemiología de la diabetes fue llenada con problemas surgidos de diferencias en los criterios diagnósticos y en la clasificación de la diabetes. En los setentas ya se hacía cada vez más aparente que los dos tipos principales de diabetes insulino dependiente y no insulino dependiente eran totalmente diferentes. Varias características distintivas en la diabetes insulino dependiente se hicieron aparentes en los setentas, y fue reconocido que la enfermedad puede ocurrir en cierta edad y otras características tales como la propensión a la cetoacidosis, niveles bajos de insulina y péptido C, asociaciones específicas con el complejo HLA, anticuerpos contra las células de los islotes en una alta proporción de casos para el tiempo de inicio y más recientemente una

alta frecuencia de autoanticuerpos contra insulina que sirvieron para distinguir la diabetes insulino-dependiente de la no insulino-dependiente. Además de estas características clínicas también se hizo aparente que la relativa frecuencia de la diabetes insulino-dependiente (DMID) varía apreciablemente de una ciudad a otra ciudad y de un grupo étnico a otro grupo étnico. Aún en poblaciones donde la DMID es frecuente, tales como en Escandinavia y otras partes del norte de Europa, la prevalencia de DMID es relativamente baja comparada con la de diabetes no insulino-dependiente (DMNID).

FACTORES GENÉTICOS. Estudios en gemelos idénticos mostraron un porcentaje de concordancia del 100%, así, si uno de los gemelos monocigóticos tuviera la enfermedad el otro también la tendría. Estos porcentajes son tan altos para establecerse en gemelos no idénticos o hermanos indicando que la susceptibilidad genética representa un importante componente en la causa de la enfermedad y en menor proporción también los factores ambientales. La enfermedad muestra enormes variaciones geográficas, las explicaciones para estas diferencias en el riesgo en varias partes del mundo y entre diferentes grupos étnicos son actualmente inciertas.

RELACIONES HLA. En ciertas poblaciones, la DMID es asociada con HLA específicos; las asociaciones específicas aparecieron para variar de una población a otra. En los caucásicos el riesgo de DMID es grande en aquellos con HLA-A8 y B15 que en aquellos con otros HLA A y B; mientras que en japoneses con HLA-B54 mostraron una fuerte asociación, más que en aquellos con HLA A y B, sin embargo, tu-

vieron que ser establecidos con el HLA-DR locus. Los sujetos que son HLA-DR4 o HLA-DR3, 5 a 8 años después llegan a desarrollar DMID más que la población general, mientras que aquellos con HLA-DR2 tienen un riesgo menor. Individuos heterocigotos con HLA-DR3, 4 tienen un riesgo excepcionalmente mayor, 20 a 40 veces más que la población general y también más alto que en aquellos que son homocigotos para uno u otro de estos locus únicos. Otra evidencia de la importancia del locus HLA surgió de examinar las similitudes genéticas de dos o más casos de DMID dentro de la misma familia. También se mostró en hermanos afectados, de tales familias un 25% de los casos mostró el mismo tipo de HLA, 50% mostró uno de los tipos (haplotípico) y 25% ninguno. También en hermanos afectados cerca del 60% son HLA idénticos y menos del 10% no son idénticos.

Estos resultados indican que los genes que confieren la especificidad HLA son iguales a aquellos que predisponen a DMID, y que la predisposición a la DMID no se adecua a un simple gen o modo de herencia. Mientras un modo de herencia autosómico recesivo es compatible con la ocurrencia de DMID en aquellos con una porción HLA haplotipos, no puede explicar el excesivo riesgo asociado con DR3/DR4 en el estado heterocigoto. Modelos más complejos de susceptibilidad genética para DMID tuvieron que ser propuestos y también para localizar genes en otros cromosomas que pudieran influenciar la susceptibilidad. Las diferencias en la relativa frecuencia por sexos es pequeña:

INICIO DE LA DIABETES INSULINODEPENDIENTE. La DMID es una enfermedad de inicio abrupto, con un período prodromico prolongado. La hiperglicemia y síntomas relativos frecuentemente ocurren varios meses o años después. Mientras que la DMID puede iniciarse a cualquier edad, también se ha visto que ocurre más frecuentemente en niños y adolescentes; en todo el mundo este es un patrón característico, la edad específica de incidencia asciende de bajos niveles en los primeros meses de la vida, hasta un máximo alrededor de los 12 a 13 años de edad en las niñas y 1 a 2 años después en niños. Subsecuentemente en los siguientes años de la adolescencia declina, pero también existe la posibilidad de presentarse posteriormente, el dato de aparición de la DMID después de los 20 años de edad, es cerca de la mitad, por arriba de esta edad; el riesgo de aparecer permanece relativamente constante por el resto de la vida. Las características de aquellos que desarrollan DMID en la vida adulta, así como sus relaciones con anticuerpos contra células de los islotes, tipos de HLA, o con los marcadores genéticos, son igualmente inciertos para los jóvenes. Sin embargo, también en los niños es evidente que la edad de inicio varía extendiéndose acorde con el tipo de HLA.

INICIO ESTACIONAL. El inicio clínico de la enfermedad muestra variaciones estacionales, pero con incremento en los meses de invierno en ambos hemisferios, el norte y el sur.

VARIACION GEOGRAFICA Y ETNICA. Son muy marcadas las variaciones en el riesgo de desarrollar DMID relacionada con la etnicidad o geografía, estas variaciones continúan inciertas.

VARIACION ETHICA. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia e incidencia de DMID en Colorado y San Diego en hispanos es significativamente menor que en niños blancos. La frecuencia de DMID entre indios americanos es también baja, y ocurre primariamente en aquellos con herencia mixta. En Nueva Zelanda niños de origen europeo tuvieron un alto porcentaje con respecto a los de Maori o descendientes de Polinesios. Estas diferencias entre niños de diferentes grupos étnicos viviendo en la misma ciudad sugieren que la susceptibilidad genética para la DMID presenta una importante variación de una población a otra. En Montreal, la incidencia de DMID entre niños de origen inglés y judío fué de cerca del 50% más que en los niños de origen francés o italiano. Este porcentaje y las diferencias son aproximadamente de la misma magnitud que las reportadas para la incidencia de DMID en Inglaterra y Francia, y ellos sugieren que las diferencias en la susceptibilidad genética pueden sumarse con las diferencias étnicas entre grupos de gente.

VARIACION GEOGRAFICA. La variación geográfica en la incidencia de DMID es enorme. En Finlandia, Suecia, Escocia y Noruega tuvieron una alta incidencia de riesgo para desarrollar sus niños diabetes, aproximadamente 30 veces más que en Japón. Sin embargo, el porcentaje en Dinamarca es menos de la mitad del encontrado en Finlandia; en Inglaterra es solo una tercera parte del que aparece en Escocia. Algunos autores correlacionan el alto porcentaje de incidencia con estatus socioeconómico bajo, pero esto también es incierto.

INTERACCION GENETICA-AMBIENTE. Para la descripción epidemiológica apareció que la DMID es el resultado de la interacción: genética-ambiente. La importancia de los factores genéticos es claro en los estudios de gemelos y de múltiples casos familiares. En otro estudio, quizás el 85% de los casos de DMID ocurrieron en familias en donde no hay un afectado de primer grado.

Algunos casos de DMID pueden ocurrir como resultado directo de factores ambientales en ausencia de una específica susceptibilidad genética. En otros estudios se reportaron casos asociados a ingestión accidental con raticidas o con rubeola congénita.

FACTORES AMBIENTALES. Mientras los factores ambientales son claramente importantes en la aparición de la DMID, la naturaleza de estos factores en la mayoría de los casos es incierta. Se han propuesto agentes infecciosos en la etiología de DMID en varios estudios sin embargo, algunos continúan hasta el momento inconclusos. La DMID ocurre raramente como una complicación de una infección viral: niños con rubeola congénita tuvieron una incidencia de diabetes que es quizás 50 veces mayor que en la población general; esto no implica totalmente a la rubeola como causante de DMID en la mayoría de los casos. La infección con virus Coxsackie también fue implicada, así como el virus de la parotiditis, pero sin confirmarse nada.

La exposición a N-3-pyridylmethyl, N-p-nitrophenyl (raticida) fué asociada con el desarrollo de DMID; las personas que ingirieron estos agentes desarrollaron diabetes aguda y cetoacidosis diabética;

estos agentes son claramente tóxicos para las células beta y se describieron como análogos del alloxan y del estreptocin, los cuales causan destrucción de las células beta en animales de experimentación.

La DMID se reporta como extraordinariamente rara durante los primeros meses de la vida; esta observación guió la hipótesis de que los infantes son protegidos del desarrollo de DMID, como resultado de la acción de los anticuerpos maternos, debido a la alimentación al seno materno. Sin embargo, esta hipótesis no se confirmó.

MORTALIDAD. Posterior a la introducción de la insulina, la mortalidad asociada con DMID disminuyó dramáticamente de una situación en donde el niño moría dentro del primer año de vida de inicio de la enfermedad, usualmente de cetoacidosis diabética, a la situación común en donde, quizás, solo cerca del 1% sufre ésto último. Sin embargo, las personas con DMID tuvieron una marcada reducción en las expectativas de la vida, primeramente como resultado de las complicaciones vasculares de la enfermedad. Las personas con DMID tuvieron un incremento en la mortalidad, con respecto a personas de similar edad, en la población general.

Este excesivo porcentaje de muerte es principalmente el resultado de enfermedad renal y vascular; y más aún, en aquellos con proteinuria. En otro estudio, se demostró que solo un 40% de las personas con DMID desarrollaron proteinuria, lo cual es más frecuente entre los 15 y 30 años después de iniciar la diabetes, siendo las complicaciones determinantes no bien dilucidadas. La mortalidad en la

DMID también apareció relacionada con hipertensión arterial, como determinante crítico en el desarrollo de proteinuria.

P I S I O P A T O L O G I A D E L A D I A B E T E S .

El término diabetes no solo denota una simple entidad nosológica, sino un síndrome clínico. La diabetes acompaña muchas enfermedades etiológicamente no relacionadas y también está incluida en numerosos y diferentes disturbios de tolerancia a la glucosa. Fundamentalmente en todo tipo de diabetes hay una dificultad para la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. Excepcionalmente la pérdida de células beta que resulta de la acción de toxinas conocidas, tales como, estreptozin, alloxan, y de la pancreatitis por pancreatectomía quirúrgica, se sigue sin entender totalmente los mecanismos patogénicos que conllevan a este daño.

HISTORIA NATURAL. El conocimiento de la historia natural de la diabetes tipo I es cambiante, por lo agudo y dramático del inicio de los síntomas en los pacientes. El primer dato que sugirió fuertemente un período clínico anterior al inicio de DMID, fué la observación de anticuerpos contra las células de los islotes (ACI) encontrados en la sangre antes de que desarrollen hiperglicemia. Por lo menos un 80 o 90% de las células beta funcionales, son destruidas antes de que ocurra hiperglicemia, es decir, un páncreas normal tiene una capacidad de reserva muy grande antes de desarrollar un cuadro clínico de DMID. La presencia de anticuerpos contra los antígenos de las células beta en el proceso destructivo no habla de una naturaleza autoinmune; este proceso destructivo autoinmune ocurre

solo en individuos genéticamente susceptibles, esta susceptibilidad es conferida por los genes en el complejo HLA del cromosoma 6. En gemelos idénticos hay un porcentaje de concordancia del 30 al 40 % en cuanto a la acción de virus y agentes químicos, así como, de un factor ambiental en la patogénesis de la DMID.

La mayor controversia dentro de la historia natural de la DMID, se centra alrededor de si el proceso destructivo diabotogénico de las células beta, es inexorablemente progresivo y siempre culmina clínicamente en DMID. Los anticuerpos contra las células de los islotes son reportados como fluctuantes en algunos estudios, pero otros investigadores dicen que no hay tal fluctuación de anticuerpos, y que la inexorable destrucción y disfunción de las células beta es lineal. Igual se propuso, que el tiempo clínico para desarrollar DMID también es variable como para hacer predicciones. Se estableció que el daño en la función de las células beta es común en idénticos HLA, de hermanos de pacientes con DMID. La hiperproinsulinemia se presentó irrespectivamente del tipo de HLA. En por lo menos 20% de los individuos se espera una progresión hacia el desarrollo clínico de DMID, esto sugiere, que en muchos de estos sujetos el proceso de destrucción también puede remitir. En algunos individuos el proceso destructivo de las células beta puede ser progresivo antes de iniciado, y probablemente estos individuos se caracterizan por la persistente presencia de títulos altos de anticuerpos contra las células de los islotes, autoanticuerpos contra insulina y posiblemente otros marcadores, sin llegar a desarrollar

la enfermedad. Qué proporción de individuos genéticamente susceptibles siguen cada curso, y que curso siguiente es en parte genéticamente determinado, aún es desconocido.

La enfermedad puede manifestarse por sí misma asociada con HLA-DR3 y/o DR4, con o sin autoanticuerpos contra insulina o con anticuerpos contra las células de los islotes durante el primer año de vida, por otra parte, la enfermedad puede ser diagnosticada a los 60 u 80 años de edad, con los mismos criterios que en los niños.

ASOCIACION DE GENES CON INMUNOGLOBULINAS. Los mecanismos por los cuales las inmunoglobulinas son genéticamente codificadas y sintetizadas, son conocidos. Antes de detallar el análisis de la genética molecular de los genes de las inmunoglobulinas tales como Km (cadena de luz) y Gm (cadena fuerte), estaban asociados con la diabetes tipo I, o tenían conexión con la enfermedad en familias estudiadas; los resultados fueron controvertidos. Retomando el dato, se sugiere que aunque los alotipos Gm y Km no provocan directamente la susceptibilidad a la enfermedad, ellos pueden interactuar con los genes del sexo, edad, o el HLA, para influir en la susceptibilidad. Se refiere la observación del sistema Gm, como un marcador constante de la región de los genes, y que la región denominada, variable en los genes, ahora está disponible para detectar el hipotético polimorfismo asociado con la diabetes tipo I, y con otros desordenes autoinmunes.

ASOCIACION CON OTROS MARCADORES GENETICOS. Otros marcadores genéticos incluyen el grupo de células sanguíneas de Lewis, el grupo

de células de Kidd el cual es una unión desequilibrada entre la cadena leve de las inmunoglobulinas en el cromosoma 2 y la secuencia lateral del gen de la insulina humana en el cromosoma 11; esporádicamente se reporta asociado en poblaciones basado en controles de pacientes; finalmente ambos se complican por efectos de variables, como son los antecedentes étnicos de la enfermedad y la heterogeneidad. La posible importancia de estos marcadores de genes en la diabetes tipo I, permanecen inciertos.

MECANISMOS INMUNO-HUMORALES ASOCIADOS EN LA DESTRUCCION DE CELULAS. Varios sistemas de análisis son utilizados actualmente para determinar la presencia de anticuerpos que reaccionan con antígenos en las células de los islotes pancreáticos. Los anticuerpos reaccionan contra los antígenos, fueron inicialmente descritos en 1974, y proporcionaron una fuerte evidencia de una etiología autoinmune en la patogénesis de la DMID. En estudios indirectos con inmunofluorescencia, con secciones de páncreas humano congelado, los anticuerpos contra las células de los islotes son positivos y tomados en una reacción fluorescente que usualmente cubre todas las células endocrinas de los islotes. Los antígenos determinantes son así localizados en el citoplasma de las células. Los antígenos se presentan en todas las células endocrinas de los islotes, ellos pueden representar componentes que al involucrarse participan en la formación y/o secreción de hormonas en las células de los islotes. Aunque los anticuerpos específicos contra las células pueden ser presentados, el total de la reactividad sugeriría que los anticuerpos contra las

células primariamente marcan una destrucción previa. La descripción inicial de los anticuerpos contra las células de los islotes trajo consigo más investigaciones, pero aún se desconocen los antígenos.

La descripción selectiva de una sección congelada de páncreas humano sugirió que un antígeno mayor en la reacción, es una sialo-glucoproteína conjugada, y que existen anticuerpos (AC) contra la proinsulina y el receptor de insulina.

Los anticuerpos contra las células de los islotes son detectados en 0,1% a 3% de la población con antecedentes de diabetes, y en 15% a 30% de los pacientes con DMID; también se indica que pacientes con títulos de anticuerpos contra células de los islotes persistentes por 2 años, también tuvieron títulos altos antes del diagnóstico de diabetes. Una pérdida específica de células beta en la DMID sería explicada si la reacción inmune, incluye la formación de autoanticuerpos dirigida contra antígenos (AG) específicos de las células beta. Los autoanticuerpos contra insulina se reportaron en 28% a 50% de los pacientes con DMID; se refiere que la presencia de autoanticuerpos contra insulina aumenta el poder predictivo del futuro desarrollo de la DMID, sin embargo, la prevalencia de autoanticuerpos contra insulina varía de un estudio a otro. Finalmente decir que la posibilidad de que algunos de los métodos comúnmente disponibles para detectar anticuerpos contra las células de los islotes, o complejos inmunes, son de valor para predecir el inicio de la diabetes, continua siendo incierto.

MECANISMOS INMUNES MEDIADOS POR CELULAS. La presencia de células inflamatorias en el páncreas diabético fué primeramente demostrado en este siglo. Se especula la presencia de un antígeno específico que atrae a las células inflamatorias contra las células beta. Los linfocitos T y B, los macrófagos, los granulocitos y las células NK fueron vistos, pero la secuencia de eventos por los cuales los inmunocitos forman una insulinitis, es desconocida.

El rol preciso de las células inmunes en el proceso de desaparición de las células beta del páncreas endócrino, falta por determinarse; varias posibilidades existen: 1, que los linfocitos T citotóxicos específicos contra antígenos de células beta pueden ser presentados, pero estos todavía no se demuestran; 2, que los macrófagos o células NK en cercano contacto con células beta pueden causar destrucción por elaboración localizada de altos niveles de citoquinas, tales como interleuquinas-1, y/o TNF o interferon que mostró in vitro ser tóxico para las células beta; 3, que los anticuerpos contra células de los islotes pueden iniciar la formación de un complemento-dependiente o anticuerpo-dependiente que provoca citotoxicidad celular in vitro. Los anticuerpos-mediadores de citotoxicidad pueden por eso también ser involucrados en la erradicación de células beta en páncreas de pacientes con DMID de reciente inicio; mostrando además depósitos de IgG dentro de los islotes.

Infecciones virales y posiblemente también modificaciones químicas pueden alterar antígenos de superficie de las células de los islotes, tales antígenos modificados pueden activar clones de lin-

focitos T con la consiguiente destrucción de células beta.

El uso de antígenos específicos de células beta son importantes en el intento por determinar la relevancia de funciones celulares inmunes en la patogénesis de la DMID.

Los primeros estudios sugirieron una reacción de hipersensibilidad celular contra las células de los islotes usando preparaciones de antígenos de especies y otras de humanos.

A la vez de un diagnóstico clínico, la reacción inmune tiene un carácter crónico que involucra casi cada mecanismo efector del sistema inmune. Esto puede explicar por que se realizan intentos comunes para tratar la DMID con drogas inmunosupresoras del tipo de la ciclosporina, prednisona, azatioprina, nicotinamida y terapias combinadas, las cuales se saben pueden agravar al paciente.

CITOQUINAS. un gran número de factores, primariamente polipéptidos, son secretados por las células inmunes, durante la reacción inmune hacia un antígeno. Aunque, nuevos factores siguen sin descubrirse, varias de estas moléculas fueron anteriormente establecidas como causantes del daño a los islotes. Los efectos de las interleuquinas 1, fueron más importantes en los islotes aislados y no directamente en las células beta. Las interleuquinas 1, fueron mostradas para excitar en los islotes parte de la inhibición de liberación de insulina en asociación con marcados cambios en la morfología de las células beta. Una baja concentración de interleuquina 1, fué estimulatoria, mientras que los efectos inhibitorios fueron observados con altas concentraciones.

Aunque hay controversias entre los investigadores, ellos observaron citoquinas individuales, interleuquinas 1, factor de necrosis tumoral (FNT), y gammainterferon cuando administrados en combinación inhibían o mostraban efectos tóxicos en las células beta. Esto ocurre con concentraciones de citoquinas por abajo de aquellos niveles que evocan respuestas inmunológicas reconocidas.

El factor de necrosis tumoral apareció para medir la citotoxicidad de las células naturales asesinas (Killer), contra otros tipos de células; las citoquinas pueden actualmente ser un componente integral de una inmunidad normal que media citotoxicidad. Estos efectos potentes in vitro son muy interesantes para el entendimiento de la patogénesis de la diabetes insulino dependiente.

D I A G N O S T I C O D E D I A B E T E S .

La diabetes mellitus es un desorden genéticamente determinado del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, asociado con una relativa o absoluta insuficiencia en la secreción de insulina y con variaciones en el grado de resistencia a la insulina. Esto es plenamente desarrollado por la expresión clínica caracterizada por ayuno, hiperglicemia, y en los pacientes crónicos, complicaciones de microangiopatía vascular. Aunque hay mayores diferencias fenotípicas en los tipos de diabetes (del tipo de inicio juvenil y del tipo de inicio en la madurez), es en los últimos 12 años que se ha incrementado el conocimiento en la etiología y patogénesis de la diabetes, indicándose que no es una simple entidad sino un grupo de desordenes. La heterogenicidad implica que hay diferencias entre diversos grupos de pacientes en términos de etiología y patogénesis (genética, factores inmunológicos y ambientales) en la historia natural y en la respuesta al tratamiento de la diabetes; por ello se dice que no es una simple enfermedad, sino un síndrome. Una clasificación ideal de diabetes puede ser basada en etiología y patogénesis solamente; en 1979 un grupo de trabajo internacional expuso para el Diabetes Data Group del Instituto Nacional de Salud, su clasificación de la Diabetes Mellitus y Otras Categorías de Intolerancia a la Glucosa; la cual fué adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Incluye 3 tipos clínicos. (1) Diabetes mellitus carac-

terizada por ayuno e hiperglicemia o por niveles de glucosa en plasma por arriba de los límites normales, en una curva de tolerancia a la glucosa. (2) En una curva de tolerancia a la glucosa, cuando es por debajo de los límites normales, se define como diabetes. (3) el tercer tipo clínico se refiere a la diabetes gestacional.

DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE. Ocurre en aproximadamente 10% de todos los diabéticos del mundo occidental, los factores genéticos son importantes, y son expresados por incremento o decremento en la frecuencia de cierta histocompatibilidad en el locus antigénico (HLA) del cromosoma número 6. En grupos de pacientes diabéticos occidentales el porcentaje prevalente de HLA B2, BW15, B18, A1, CW3, DW4, y particularmente DR3 y DR4 establecieron un incremento comparado con controles en poblaciones en donde la frecuencia de B7 y DW2 tuvieron un decremento. Creemos de la diabetes mellitus insulino dependiente que tiene más de un gen responsable de la unión desequilibrada con antígenos HLA, que confieren una susceptibilidad aumentada y daño a las células B, al permitir la interacción de un factor ambiental con antígenos específicos de la membrana celular. En unos estudios la DMID quedó relacionada con factores ambientales adquiridos, como ciertas infecciones virales y agentes químicos, como condicionantes de la destrucción autoinmune de las células beta; circulando en el citoplasma de las células de los islotes se encontraron anticuerpos anti-insulina, mediante inmunofluorescencia, de los que se observó desaparecer años después.

Clásicamente, este tipo de enfermedad ocurre en niños y adoles

centes, y se reconoce con una sintomatología abrupta: por una insuficiencia severa de insulina (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y fatiga) que los hace propensos a una cetosis, aún más si el paciente es delgado. La dependencia a la insulina implica que su administración es esencial para prevenir la cetosis, coma y muerte. En un estudio prospectivo en diabéticos insulino-dependientes y en sus familiares asintomáticos, se pudieron descubrir pacientes asintomáticos con curvas de tolerancia a la glucosa y glucosa sérica anormal; también en pacientes gemelos no diabéticos (con alta proporción de HLA-DR3 y DR4) les circulaban linfocitos T activados, anticuerpos celulares contra los islotes, y autoanticuerpos contra la insulina, y en el estudio durante 8 años se observó una disfunción progresiva beta celular, antes de darse un decremento en la secreción de insulina y de aparecer hiperglicemia en ayuno.

El diagnóstico de la diabetes insulino-dependiente en niños suele sospecharse por poliuria, polidipsia y pérdida de peso; sin embargo, muchas veces estos síntomas no son reconocidos y el niño es visto por primera vez, cuando ya presenta cetoacidosis diabética; esto es más posible en niños menores de 3 años de edad, porque la nicturia/poliuria pasa inadvertida en niños sin control de sus esfínteres o con enuresis, o infecciones de vías urinarias.

Los criterios para confirmar el diagnóstico de DMID se resumen en: la mayoría de los niños con diabetes reciente tendrán glucemias superiores a 200 mg/dl, además de los síntomas clásicos y cetonuria. En este caso no se hace la curva de tolerancia a la glucosa porque

podría precipitarse la cetoacidosis.

CLASIFICACION DE LA DIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

Clasificación	Criterios Síntomas típicos:
Diabetes sacarina dependiente de insulina (tipo I).	Glucosuria Cetonuria PG al azar 200 mg/dl solo.
No dependiente de insulina.	FPG 140 mg/dl con 2 horas valores 200 mg/dl con OGTT que ocurren más de 1 vez y en ausencia de factores precipitantes.
Otros tipos.	Criterios tipos I ó II con síndrome genético, Tx. con fármacos, enfermedad pancreática u otras causas conocidas.
Tolerancia a la glucosa.	FPG 140 mg/dl con 2 horas 140 mg/dl en la OGTT.
Diabetes gestacional.	Dos o más anomalías de: FPG 105 mg/dl Primera hora 190 mg/dl Segunda hora 165 mg/dl Tercera hora 145 mg/dl en OGTT.

PG/glucosa plasmática; FPG/glucosa plasmática en ayuno; OGTT/prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral: 1.75 g por kg. de peso corporal hasta un máximo de 75 g. Adaptado de Rosenbloom AL, Korman, Sperling MA. Clasificación tomada de: Pediatrics 99: 320-23, 1981.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES.

La diabetes en el niño afecta la manera de vivir de la familia; los niños y adolescentes generalmente se manejan como pacientes externos, cuando el diagnóstico es reciente, deben manejarse en el hospital. Las metas son básicamente corregir el trastorno metabólico, resolver los problemas emocionales y psicológicos relacionados con esta enfermedad; educar al niño ó adolescente y a su familia sobre el tratamiento diario insulínico, planear las comidas, vigilar la glucosa sérica y urinaria, los síntomas de hiper e hipoglucemia.

El tratamiento inicial depende de la presencia o ausencia de cetoacidosis diabética.

La estabilización metabólica es un fin inmediato del tratamiento, mediante la expansión del volumen intravascular, la corrección de las carencias de líquidos, electrolitos y bases, la terapia con insulina para corregir el metabolismo intermediario. El grado de descompensación metabólica, traducido como cetoacidosis diabética debe valorarse clínicamente calculando el grado de deshidratación vigilando la respiración de Kussmaul, y el grado de conciencia del niño. Se deberá analizar rápidamente la glicemia sérica y el nivel acidobásico, los electrolitos séricos y azoados. Frecuentemente en la acidosis metabólica, también se detecta agregado un proceso infeccioso, atribuyéndosele un carácter de desencadenante de la en-

fermedad. El plan de tratamiento de la cetoacidosis debe ser individualizado. El manejo del paciente deberá hacerse preferentemente en una Terapia Intensiva Pediátrica, para llevar a cabo una vigilancia estrecha y un meticoloso tratamiento bien coordinado, con un control estricto de ingresos y egresos. Se harán determinación de glucosa sérica repetidos y de niveles del estado acido-básico, y de electrolitos séricos a intervalos de 2 horas, en las primeras 8 horas; y de cada 4 horas para las siguientes 16 horas; posteriormente cada 6 horas hasta la resolución de la acidosis.

La cantidad total de líquidos por administrarse es la suma de los líquidos de sostenimiento y de deshidratación estimada, agregándose las pérdidas. Los líquidos de sostén dependen de la edad pediátrica, si son de menos de 10 kg se maneja a 150 cc/kg/día y si son mayores de 10 kg se maneja a 1500 cc/M2SC/día. La deshidratación se expresa en porcentaje del peso corporal; es decir, una deshidratación de 10%, significa una pérdida del 10% del peso corporal como agua; generalmente los pacientes llegan con éste grado de deshidratación. La administración de líquidos de sustitución debe ser por un período de 36 horas para reducir la posibilidad de una caída demasiado rápida de la osmolaridad plasmática, factor que predispone al edema cerebral. El líquido ideal de sustitución es la solución fisiológica al 0.9%, la cual disminuye progresivamente la osmolaridad plasmática. La velocidad de reposición de líquidos, debe proporcionar solo el 50% del total calculado en las primeras 8 horas, el restante 50% se administra en las siguientes 20 a 30 horas.

La administración de glucosa (sol. glucosada al 5%) se inicia cuando la concentración sérica de ésta se aproxima a 300 mg/dl. La administración de potasio se debe iniciar pronto, ya que el potasio corporal disminuye durante la acidosis (aún cuando séricamente se reporte normal o aumentado); después de una primera reposición de líquidos con solución isotónica de 20 ml/kg, se debe añadir potasio a las soluciones siguientes, vigilando la presencia de diuresis.

El método de tratamiento insulínico recomendado es: se usa una dosis masiva de 0.1 U/kg de insulina soluble regular intravenosa, y luego por venoclisis continua: 0.1 U/kg/hora de insulina regular, empezando con la segunda hora. Como la insulina se fija a las paredes de los equipos de venoclisis, antes de utilizarlo se debe lavar con una solución preparada con 50 U de insulina regular en 500 ml. de solución isotónica, y se pasan 50 ml a través del equipo de venoclisis, para saturar los sitios de adherencia de la insulina.

Muchas veces las concentraciones de glucosa alcanzan niveles de 200 a 300 mg/dl antes de que ocurra la resolución completa de la acidosis. Sin embargo, se deberá continuar la administración de insulina a 0.1U/kg/hora, mientras se agrega glucosa al 5% ó 10% individualizando a cada paciente, tratando de mantener la glucemia entre 200 y 300 mg/dl, la razón es evitar una caída rápida de la osmolaridad sérica. Continúa siendo controvertido el uso de Bicarbonato; sin embargo, la mayoría acepta que el uso de líquidos e insulina es suficiente para corregir la cetoacidosis metabólica, y que se aumenta el pH sanguíneo. Algunos autores administran 40 meq/M2SC cuando el

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

pH es de 7.1 ó menos, durante 2 horas, y cuando el pH es de 7.0 se dan 80 meq/M28C, también en 2 horas, valorando cuidadosamente al paciente. El bicarbonato no debe administrarse en bolo, pues produce arritmias.

La cetoacidosis diabética generalmente se corrige en 36 a 43 horas, con lo descrito. Antes de enumerar las medidas que siguen en la fase post-acidótica, se mencionará que la principal complicación del manejo de la cetoacidosis, está el edema cerebral, el cual se presenta varias horas después de haber iniciado el tratamiento, cuando clínica y paraclínicamente se aprecia mejoría, pero, inexplicablemente, hay hipertensión intracraneana, cefalea, alteraciones del estado de alerta, midriasis y poliuria (que en ocasiones se confunde con una diuresis osmótica por la hiperglicemia); éste estado clínico se asocia con altos índices de morbi-mortalidad. Solo en algunos casos se ha explicado por trombos o infartos cerebrales detectados en la tomografía axial computarizada. La teoría más aceptada para explicar el edema cerebral dice: que hay un desequilibrio osmótico entre el SNC y el líquido extracelular durante el tratamiento de la cetoacidosis, que provoca el desplazamiento de agua siguiendo un gradiente osmótico y penetrando en el cerebro; durante periodos de hipertonía sistémica el tono osmótico del cerebro aumenta paralytamente, debido a la formación de moléculas osmóticamente activas desconocidas dentro del cerebro. En estudios recientes se dice que es debido a la insulina, lo que si es cierto es que se debe manejar rápidamente al paciente con edema cerebral, comatoso, intubandolo

e hiperventilándolo, para disminuir la presión intracraneana al hacer vasoconstricción cerebral. También se reporta el uso de manitol, pero debe utilizarse con precaución, porque puede empeorar la hipertensión, desencadenar lesión renal y provocar un efecto de rebote con hipertensión intracraneana. La dosis de 0.25 g/kg basta para disminuir la hipertensión intracraneana.

Una vez que la concentración de glucosa es cercana a 300 mg/dl y la acidosis ha sido resuelta, se interrumpe la venoclisis de insulina para dar el tratamiento con insulina subcutánea a 0.2 ó 0.4 U/kg a intervalos de 6 hrs, monitorizando la glucosa sérica.

TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES SIN CETOACIDOSIS. En niños sin datos clínicos de hiperglicemia, sin acidosis, con un pH de 7.3 y el bicarbonato de 15 meq/l. Estos pacientes pueden manejarse con líquidos por vía oral e insulina subcutánea a 0.25 U/kg cada 4 a 6 horas con determinaciones de glucosa sérica. La insulina ideal para usar es la regular de acción rápida. Ya estabilizado el paciente se da el manejo dietético.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE EXTERNO. El tratamiento ambulatorio del niño con DMID se reporta en varios estudios, y coinciden en que se puede lograr el desarrollo y crecimiento normales y que el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo pueden reducirse teniendo un control metabólico eficaz, es decir, una glicemia controlada. Los valores de glucosa sérica en lactantes de 2 años de edad y de menos, deben sostenerse entre 150 y 200 mg/dl; en los niños de 2 a 6 años, con niveles de 100 y 200 mg/dl; y en niños mayores entre 80 y 180 mg/dl. Estas recomendaciones varían de acuerdo

do a cada paciente; haciendo énfasis en el reforzamiento de los principios del tratamiento, se puede esperar una calidad de vida mejor en los pacientes con DMID. El tratamiento con insulina trata de imitar la naturaleza normal del páncreas y la insulina endógena, al administrarse 2 inyecciones diarias de insulina, una antes del desayuno y otra antes de la cena, combinando una insulina de acción intermedia, con insulina regular de acción rápida; de la dosis total diaria de insulina, $2/3$ se administran antes del desayuno y el $1/3$ restante antes de la cena. Al principio se puede calcular los requerimientos diarios entre 0.5 y 1.0 U/kg/día de insulina. La llamada fase "de luna de miel" en el paciente con DMID, representa el surgimiento de una secreción de insulina endógena residual, que puede condicionarle hipoglicemia, manifestada por sudoración y debilidad lo cual condiciona que en el primer año de tratamiento los requerimientos por día disminuyan a 0,25/kg/día inclusive. Después de un año de tratamiento de la diabetes, la dosis tiende a aumentar a 1 U/kg/día, aunque esto también es variable, y debe ajustarse la dosis. En la adolescencia hay un incremento del 40 al 50% en la dosis total diaria, administrándose entonces hasta 1.5 U/kg/día. En pacientes que reciben 2 U/kg/día deberá vigilarse, que no se presente el fenómeno de Somogyi, el cual es debido a hiperglicemia, a consecuencia de hormonas contrarreguladoras que aumentan la producción de glucosa después de haber hipoglicemia por sobredosis de insulina, manifestándose con sudoración y pesadillas nocturnas, se corrobora por variaciones rápidas de la glucosa sérica y de la cetonuria: pre

sencia de cetonuria antes del desayuno sin glucosuria; ya corroborado, el manejo consiste en ajustar la dieta para llevar al paciente a niveles de glucosa de 100 ó 200 mg/dl por la noche (colación nocturna) y con respecto a la insulina intermedia nocturna, esta se disminuye, y se ajusta a la respuesta del paciente.

El plan dietético debe ser individualizado y adaptado a las necesidades del paciente, estilo de vida y costumbres étnicas de la familia. Deben hacerse ajustes especiales en aquellos que realizan ejercicio vigoroso. La alimentación en los niños debe considerar sus etapas de crecimiento, lo cual no difiere de los requerimientos de niños normales. En aquellos con 1 a 10 kg se proporcionan 100 cal./kg/día; de 10 a 20 kg 1000 cal. de base más 50 cal/k/día; de los 20 a 70 kg, son 1500 cal de base más 20 cal./kg/día. La distribución en porcentaje para carbohidratos es de 55 a 60%, de proteínas 15 a 20% y de grasas 30%; procurando que los carbohidratos en un 70% sean polisacáridos como el almidón, limitando la ingesta de azúcares refinados y sacarosa. La fibra vegetal retrasa la absorción de carbohidratos, se recomienda 50 g diarios en la dieta. En cuanto a grasas, son mejores los ácidos grasos poli-insaturados y sin colesterol. Actualmente se recomienda un régimen de alimentos en quintos y una colación nocturna. La vigilancia del paciente diabético implica una tarea ardua, un reto para los especialistas de la Salud, lo mismo que para su familia, debido a los complejos problemas médicos, psicológicos, económicos, idiosincráticos y sociales que rodean a estos pacientes,

B I B L I O G R A F I A.

- 01.- Minkowski, O. Historical development of the theory pancreatic diabetes. *Diabetes*. 1989; 38: 1-6.
- 02.- Poulis, A. K.; McGill, M. Insulinitis in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in man- macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. *J. Pathol.* 1991; 165: 91-103.
- 03.- Czech, M. P. The nature and regulation of the insulin receptor: structure and function. *Annu. Rev. Physiol.* 1985; 47: 357-381.
- 04.- Kahn, C. R.; and White, M. F. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 1151-1156.
- 05.- Iodd, J.A. A prospective role of the environment in the development of type I diabetes?. *Diabetic. Med.* 1991; 8: 906-910.
- 06.- Yoon, J. W.; Austin, M.; Onodera, T.; and Notkins, A. L. Virus-induced diabetes mellitus; isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 1173-1179.

- 07.- Yoon, J. W. Role of viruses in the pathogenesis of IDDM. *Ann-Med.* 1991; 23: 437-445.
- 08.- Deschamps, I.; Beressi, J. P. et al. The role of genetic predisposition to type I (insulin-dependent) diabetes. *Ann-Med.* 1991; 23: 427-435.
- 09.- Greene, M. I.; Inheritance of type I diabetes mellitus. *Clin-Obstet-Gynecol.* 1991; 34: 572-578.
- 10.- Rosenbloom, A. L.; Kohrman, A.; Sperling, M. A. Classification and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics.* 1981; 99: 320-323.
- 11.- Lernmark, A.; Barmeler, H.; et al. Autoimmunity of diabetes. *Endocrinol-Metab-Clin-North-Am.* 1991; 20: 598-91.
- 12.- Maclaren, N. Immunology of diabetes mellitus. *Ann. Allergy.* 1992; 68: 5-9.
- 13.- Rodger, W. Insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Can-Med-Assoc-J.* 1991; 145: 1227-1237.
- 14.- Bach, J. P. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr-Opin-Immunol.* 1991; 3: 902-905.
- 15.- Amiel, S. A.; Tamborlane, W. V.; Simonson, D. L.; Sherwin, R. S. Defective glucose counterregulation after strict glycaemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1376-1383.

- 16.- Perriello, G.; De Peo, P.; and Torlone, E.; The effect of asymptomatic nocturnal hypoglycemia on glycemic control in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1233-1236.
- 17.- Bergada, F.; Suissa, S.; Dufresne, J.; Shiffrin, A. Severe hypoglycemia in IDDM children. *Diabetes Care.* 1989; 12: 239-244.
- 18.- Daneman, D.; Franck, M.; Perlman, K.; Tamm, J.; Ehrlich, R. Severe hypoglycemia in child hood diabetes: frequency and predisposing factor. *J. Pediatr.* 1989; 115: 681-685.
- 19.- Burghen, G. A.; Etteldorf, J. N.; Fisher, J. N.; et al. Comparison of high dose and low dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1981; 3: 15-20.
- 20.- Morris, L. R.; Murphy, M. B.; Kitabchi, A. E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 836-840.
- 21.- Hillman, K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies: Areappraisal. *Intensive. Care. Med.* 1987; 13: 4-8.
- 22.- Cryer, P. E. Human insulin and hypoglycemia unawareness. *Diabetes Care.* 1990; 13: 536-538.
- 23.- Vijayalakshmi Bhatia, M. D.; Joseph, Wolfendorf. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors. *Pediatrics.* 1991; 88: 1187-1191.