

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

52
2ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DIABETES MELLITUS TIPO I

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. JUAN MARTINEZ IBARRA

FEBRERO 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

278917



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DR. MANUEL G. GONZALEZ VILLAN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL DI SILVIO
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

DR. EDUARDO ORDOÑEZ GUTIERREZ
ASESOR DE TESIS

DR. LEOPOLDO GOMEZ GUILLERMO PRIETO
ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DE PEDIATRIA

DR. JUAN MARTINEZ IBARRA
REALIZADOR DE LA TESIS



[Handwritten signature]

DIABETES MELLITUS TIPO I

INTRODUCCION:

La diabetes es un síndrome de homeostasis anormal de la energía debido al déficit de insulina o de su acción, que acarrea una alteración del metabolismo de los carbohidratos (1). Los avances logrados en el estudio de la diabetes mellitus según la investigación básica y clínica durante los últimos años obligan al pediatra a actualizar sus conocimientos en este campo, tanto para entender mejor el grupo de padecimientos heterogéneos llamados en lo general " DIABETES " como para brindar la mejor atención posible a sus pacientes.

Aunque la diabetes mellitus se descubrió desde antes de Cristo, no fue sino hasta 1895 en que Naunym hizo la distinción entre la llamada hasta hace unos años diabetes juvenil de la forma de presentación en el adulto. Asimismo, este autor se percató de la presencia de factores hereditarios en la naturaleza del padecimiento; a menos de un siglo de esta primera clasificación de dos tipos diferentes, el avance logrado en los conocimientos de esta enfermedad ha sido y continuará siendo abrumador (2).

La insulina descubierta por Banting y Best en 1922 fue considerada en su momento como cura para la diabetes, pues transformó una enfermedad terminal en otra tratable. Conforme los niños diabéticos vivieron hasta alcanzar una etapa adulta, al poco tiempo se descubrió que afrontaban diversas complicaciones degenerativas devastadoras, como las descritas originalmente en los riñones. En los adultos la diabetes mellitus insulino dependiente es la causa principal de ceguera, nefropatía terminal, neuropatía periférica y del comienzo temprano de enfermedades de vasos coronarios, cerebrales y periféricos(3). La prevalencia de la enfermedad es de un caso en 2500 niños a la edad de 5 años, hasta un caso en 300

niños a los 18 años de vida. La incidencia anual en Estados Unidos es de unos siete casos nuevos por 100,000 niños menores de 18 años, es decir, casi un caso en 14,000 niños menores de esa edad.

Las cifras de incidencia varían ampliamente en diversos países y se sabe incluso de 30 a 40 casos por 100,000 niños en Finlandia y Cerdeña e incluso hasta 1 caso por 100,000 niños o menos en Japón y China. En México como ocurre en casi todo el mundo, la diabetes en niños es insulino dependiente y, al contrario de lo que sucede con la diabetes no dependiente de insulina que es muy común, los estudios epidemiológicos publicados permiten señalar que su incidencia en el país es baja.

Desde 1984, en la ciudad de México y el área metropolitana se estableció un registro de incidencia al que posteriormente se unieron las ciudades de Victoria, León, y Veracruz, el que permite señalar que la incidencia es muy baja respecto a la de otros países del mundo (menor del 2% en la población de cero a 14 años). En la ciudad de México se reporta una incidencia del 2.2%, seguida de la ciudad de Veracruz con el 1.2%, y posteriormente la ciudad de León con el 0.6% (4).

En la diabetes insulino dependiente no existen en general diferencias prácticas en cuanto al sexo, aunque ocasionalmente podría haber alguna dependiendo de la institución que haga el estudio. La mayoría de los autores coinciden en que la frecuencia aproximada del total de los diabéticos insulino dependientes es menor del 5%, y en nuestro país el número total es de alrededor de 200,000 .

En la mayoría de los casos, el padecimiento se inicia entre los 9 y 13 años de edad. Es excepcional su presentación en el primer año de vida. El porcentaje en esta edad es menor del 1 %, relativamente rara entre los dos y siete años (menos del 20%) y ocurre en igual porcentaje o menor después de los 15 años.

Fuera de la edad pediátrica, algunos adultos jóvenes menores de 30 años pueden iniciar este tipo de diabetes, pero la frecuencia no está bien establecida (4).

La recopilación de datos acerca de la mortalidad de los niños con diabetes mellitus en los países en vías de desarrollo es deficiente. Esto puede deberse a dos cosas, primero a la relativa baja prevalencia de la enfermedad y segundo a los problemas inevitables de identificación de los sujetos así como de las causas de muerte (5).

En un estudio realizado para verificar la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en la población negra del Caribe con herencia africana se reportaron 10.09 casos por 100,000 habitantes; se considera que la alta incidencia en estas poblaciones es debido a las mezclas genéticas con europeos así como la exposición a los factores ambientales (6).

En Edmonton, Alberta, Canadá se reporta una incidencia de 9 casos por 100,000 habitantes y en Montreal de 10.1 casos por 100,000 habitantes (7).

El caso de diabetes neonatal reportada a más temprana edad es al primer día de vida del sexo femenino con un peso de 1,590 gr con 38 semanas de gestación nacida en 1980 y reportado por Belmonte (8).

FISIOLOGIA:

El páncreas además de sus funciones digestivas, secreta dos hormonas importantes, la *insulina* y el *glucagon*, las cuales se encargan de la regulación del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas (9). Cualquier alteración desde la unidad gluco reguladora, síntesis, secreción y efecto de la insulina en los tejidos blanco en los receptores hormonales y aún en el efecto posreceptor, puede alterar el equilibrio de la glucemia (2). El páncreas comprende dos tipos principales de tejidos. Los acini, que secretan jugos digestivos en el duodeno y los islotes de Langerhans, que no tienen manera alguna de vaciar su producción al exterior, sino que secretan insulina y glucagon directamente hacia la sangre. El páncreas del humano tiene casi un millón de islotes de Langerhans que contienen 3 principales tipos de células, denominadas alfa, beta y delta las cuales se distinguen unas de otras por su morfología y características tinteóreas. Las células beta producen insulina y constituyen aproximadamente el 60% de las células, las alfa constituyen el 25% de todas las células y secretan glucagon y las delta que representan el 10%, secretan somatostatina.

BIOQUIMICA DE LA INSULINA.

La insulina es una proteína pequeña con peso molecular de 5808. La insulina humana descubierta en 1922 por Banting y Best, está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes de disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas de aminoácidos, la actividad funcional de la insulina generalmente desaparece. El inicio de la

FISIOLOGIA:

El páncreas además de sus funciones digestivas, secreta dos hormonas importantes, la insulina y el glucagon, las cuales se encargan de la regulación del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas (9). Cualquier alteración desde la unidad gluco reguladora, síntesis, secreción y efecto de la insulina en los tejidos blanco en los receptores hormonales y aún en el efecto posreceptor, puede alterar el equilibrio de la glucemia (2). El páncreas comprende dos tipos principales de tejidos. Los acini, que secretan jugos digestivos en el duodeno y los islotes de Langerhans, que no tienen manera alguna de vaciar su producción al exterior, sino que secretan insulina y glucagon directamente hacia la sangre. El páncreas del humano tiene casi un millón de islotes de Langerhans que contienen 3 principales tipos de células, denominadas alfa, beta y delta las cuales se distinguen unas de otras por su morfología y características tintóreas. Las células beta producen insulina y constituyen aproximadamente el 60% de las células, las alfa constituyen el 25% de todas las células y secretan glucagon y las delta que representan el 10%, secretan somatostatina.

BIOQUIMICA DE LA INSULINA.

La insulina es una proteína pequeña con peso molecular de 5808. La insulina humana descubierta en 1922 por Banting y Best, está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes de disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas de aminoácidos, la actividad funcional de la insulina generalmente desaparece. El inicio de la

síntesis de insulina comienza con la traslación del RNA insulina por los ribosomas llevándola al retículo endoplásmico para formar la preprohormona insulina, esta hormona inicial tiene un peso molecular de 11500. En el retículo endoplásmico es transformada a proinsulina con un peso molecular de 9000; posteriormente en el aparato de Golgi es transformada a la forma insulina antes de que sea almacenada en los gránulos secretorios. Sin embargo, un sexto de la producción final se encuentra en la forma de proinsulina la cual no tiene actividad insulinogénica. Cuando la insulina es secretada al torrente sanguíneo, circula prácticamente en forma libre y tiene una vida media en el plasma de solo 6 minutos y rápidamente es depurada en un período de 10 a 15 minutos excepto por esa porción de insulina que es captada por las células blanco. El remanente es degradado por el hígado y una menor parte por el riñón. Inmediatamente después de una gran carga de carbohidratos, la glucosa es absorbida por el torrente sanguíneo provocando una rápida secreción de insulina iniciando un rápido almacenamiento y utilización de la glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente por hígado, músculo y tejido adiposo. La falta de insulina reduce el ingreso de glucosa en la mayor parte de las células corporales a la cuarta parte de su valor normal, por lo tanto cuando no hay insulina la mayor parte de los tejidos del cuerpo deben echar mano de otros principios metabólicos. Por otra parte un exceso de insulina provoca que la glucosa penetre abundantemente en las células, el exceso de glucosa se almacena en las células de dos formas como glucógeno o después de conversión como grasa. Cuando hay un exceso de insulina y glucosa, las reservas de glucógeno en el músculo esquelético aumentan mucho pero (o y) también hay estimulación moderada del glucógeno en piel, glándulas y algunos otros tejidos. Este almacenamiento de glucógeno resulta de varios efectos : 1) la abundancia de glucosa que penetra en las células, 2) la inhibición de algunas enzimas glucolíticas, que hace más lenta la utilización de

glucosa en la vía glucolítica; Esto depende especialmente de inhibición de fosfofructocinasa por ion citrato y ATP, ambos existentes en forma abundante en la célula cuando ésta dispone de un exceso de aporte energético. 3) La activación de sintetasa de glucógeno y 4) La inactivación de fosforilasa, enzima necesaria para la desintegración del glucógeno. Estos efectos resultan todos probablemente del exceso de glucosa y de productos del metabolismo de la glucosa en la célula. El resultado neto es un aumento considerable del almacenamiento del glucógeno en los tejidos, especialmente en el músculo. Durante la mayor parte del día el tejido muscular depende no solo de la glucosa para obtener energía sino que también de los ácidos grasos, la principal razón de esto es que la membrana celular del músculo es casi impermeable a la glucosa, excepto cuando la fibra muscular es estimulada por la insulina. Sin embargo, bajo dos condiciones el músculo utiliza grandes cantidades de glucosa. Una de estas es durante periodos de ejercicio pesado y la otra es durante las primeras horas después de una comida abundante. En estas horas en que las concentraciones sanguíneas de glucosa son altas, también el páncreas secreta grandes cantidades de insulina y la insulina extra provoca rápido transporte de glucosa dentro de la célula muscular.

FACILITACION DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR

Como ya mencionamos anteriormente con una ausencia completa de insulina se disminuye el transporte al interior de la célula hasta 4 veces y en exceso incrementa hasta 5 veces al valor normal. Ello significa que entre los límites de la falta total y gran aumento de insulina,

glucosa en la vía glucolítica; Esto depende especialmente de inhibición de fosfofructocinasa por ion citrato y ATP, ambos existentes en forma abundante en la célula cuando ésta dispone de un exceso de aporte energético. 3) La activación de sintetasa de glucógeno y 4) La inactivación de fosforilasa, enzima necesaria para la desintegración del glucógeno. Estos efectos resultan todos probablemente del exceso de glucosa y de productos del metabolismo de la glucosa en la célula. El resultado neto es un aumento considerable del almacenamiento del glucógeno en los tejidos, especialmente en el músculo. Durante la mayor parte del día el tejido muscular depende no solo de la glucosa para obtener energía sino que también de los ácidos grasos, la principal razón de esto es que la membrana celular del músculo es casi impermeable a la glucosa, excepto cuando la fibra muscular es estimulada por la insulina. Sin embargo, bajo dos condiciones el músculo utiliza grandes cantidades de glucosa. Una de estas es durante periodos de ejercicio pesado y la otra es durante las primeras horas después de una comida abundante. En estas horas en que las concentraciones sanguíneas de glucosa son altas, también el páncreas secreta grandes cantidades de insulina y la insulina extra provoca rápido transporte de glucosa dentro de la célula muscular.

FACILITACION DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR

Como ya mencionamos anteriormente con una ausencia completa de insulina se disminuye el transporte al interior de la célula hasta 4 veces y en exceso incrementa hasta 5 veces al valor normal. Ello significa que entre los límites de la falta total y gran aumento de insulina,

la intensidad de transporte de la glucosa para muchos tejidos puede modificarse hasta 20 veces. El transporte empieza al fijarse la glucosa a una proteína que en este caso es insulina llevándose a cabo por dos mecanismos, uno que es el menos importante es causado por la fosforilación de la glucosa bajo la influencia de la glucoquinasa y el otro que es el más importante es por difusión facilitada, la insulina al unirse a un transportador de membrana es liberada hacia el protoplasma de la célula, luego el transportador regresa a la superficie externa de la membrana para transportar otras moléculas de glucosa, este proceso puede producirse en cualquier dirección.

El transporte de glucosa no tiene lugar contra un gradiente de concentración, cuando la concentración de glucosa dentro de la célula alcanza el nivel de la concentración externa se detiene dicho transporte, por lo tanto, el transporte de glucosa obedece a un proceso de difusión facilitada.

La insulina estimula el transporte de glucosa penetrando en la célula, al aumentar este proceso de difusión facilitada. En resumen la insulina transporta glucosa a las células de casi todos los tejidos del cuerpo, la excepción más importante es el cerebro donde el transporte depende probablemente de difusión sencilla a través de la barrera hematoencefálica que atraviesa la membrana celular.

DEPOSITO DE GLUCOGENO EN EL HIGADO.

En presencia de insulina se depositan grandes cantidades de glucógeno, este depósito resulta de 2 cambios en las enzimas celulares 1) aumento de la sintetasa de glucógeno que provoca síntesis de glucógeno y 2) disminución de la fosforilasa que desintegra el glucógeno, así pues se forma una cantidad mayor y se desintegra una menor. Una vez que

la intensidad de transporte de la glucosa para muchos tejidos puede modificarse hasta 20 veces. El transporte empieza al fijarse la glucosa a una proteína que en este caso es insulina llevándose a cabo por dos mecanismos, uno que es el menos importante es causado por la fosforilación de la glucosa bajo la influencia de la glucoquinasa y el otro que es el más importante es por difusión facilitada, la insulina al unirse a un transportador de membrana es liberada hacia el protoplasma de la célula, luego el transportador regresa a la superficie externa de la membrana para transportar otras moléculas de glucosa, este proceso puede producirse en cualquier dirección.

El transporte de glucosa no tiene lugar contra un gradiente de concentración, cuando la concentración de glucosa dentro de la célula alcanza el nivel de la concentración externa se detiene dicho transporte, por lo tanto, el transporte de glucosa obedece a un proceso de difusión facilitada.

La insulina estimula el transporte de glucosa penetrando en la célula, al aumentar este proceso de difusión facilitada. En resumen la insulina transporta glucosa a las células de casi todos los tejidos del cuerpo, la excepción más importante es el cerebro donde el transporte depende probablemente de difusión sencilla a través de la barrera hematoencefálica que atraviesa la membrana celular.

DEPOSITO DE GLUCOGENO EN EL HIGADO.

En presencia de insulina se depositan grandes cantidades de glucógeno, este depósito resulta de 2 cambios en las enzimas celulares 1) aumento de la sintetasa de glucógeno que provoca síntesis de glucógeno y 2) disminución de la fosforilasa que desintegra el glucógeno, así pues se forma una cantidad mayor y se desintegra una menor. Una vez que

la cantidad de glucógeno almacenado alcanza el 5 - 6% de la masa del hígado, el propio glucógeno inhibe la enzima sintetasa de manera que ya no se depositará más.

FORMACION DE GRASA.

Bajo la influencia de la insulina y cuando simultáneamente se dispone de un exceso de glucosa en la sangre, gran parte de esta que penetra en el cuerpo es convertida por el hígado en grasa, esto resulta de varias acciones 1) por un exceso de acetil-CoA como producto terminal de la glucólisis 2) un exceso de iones citrato formado por el ciclo del ácido cítrico y 3) por formación de grandes cantidades de alfa-glicerofosfato que proporciona el núcleo de glicerol necesario para combinarse con ácidos grasos durante la formación de triglicéridos. Una vez formados los triglicéridos son transportados con las lipoproteínas de la sangre hacia los tejidos adiposos donde son almacenados.

DESINTEGRACION DEL GLUCOGENO.

En ausencia de insulina el glucógeno hepático disminuye por dos motivos, el primero es la fosforilasa activada y el segundo la sintetasa de glucógeno es inhibida, ambos efectos probablemente resulten de un aumento en la cantidad de AMP cíclico en las células hepáticas, efecto que se produce cuando falta insulina, el glucógeno es desintegrado en 6-fosfato de glucosa y éste a su vez es desintegrado en glucosa por la enzima glucosa 6-fosfatasa, cuya actividad aumenta por la presencia de glucosa 6-fosfato, finalmente, cuando la glucosa se halla en forma libre, fácilmente atraviesa la membrana de la célula hepática y difunde a la sangre circulante.

la cantidad de glucógeno almacenado alcanza el 5 - 6% de la masa del hígado, el propio glucógeno inhibe la enzima sintetasa de manera que ya no se depositará más.

FORMACION DE GRASA.

Bajo la influencia de la insulina y cuando simultáneamente se dispone de un exceso de glucosa en la sangre, gran parte de esta que penetra en el cuerpo es convertida por el hígado en grasa, esto resulta de varias acciones 1) por un exceso de acetil-CoA como producto terminal de la glucólisis 2) un exceso de iones citrato formado por el ciclo del ácido cítrico y 3) por formación de grandes cantidades de alfa-glicerofosfato que proporciona el núcleo de glicerol necesario para combinarse con ácidos grasos durante la formación de triglicéridos. Una vez formados los triglicéridos son transportados con las lipoproteínas de la sangre hacia los tejidos adiposos donde son almacenados.

DESINTEGRACION DEL GLUCOGENO.

En ausencia de insulina el glucógeno hepático disminuye por dos motivos, el primero es la fosforilasa activada y el segundo la sintetasa de glucógeno es inhibida, ambos efectos probablemente resulten de un aumento en la cantidad de AMP cíclico en las células hepáticas, efecto que se produce cuando falta insulina, el glucógeno es desintegrado en 6-fosfato de glucosa y éste a su vez es desintegrado en glucosa por la enzima glucosa 6-fosfatasa, cuya actividad aumenta por la presencia de glucosa 6-fosfato, finalmente, cuando la glucosa se halla en forma libre, fácilmente atraviesa la membrana de la célula hepática y difunde a la sangre circulante.

la cantidad de glucógeno almacenado alcanza el 5 - 6% de la masa del hígado, el propio glucógeno inhibe la enzima sintetasa de manera que ya no se depositará más.

FORMACION DE GRASA.

Bajo la influencia de la insulina y cuando simultáneamente se dispone de un exceso de glucosa en la sangre, gran parte de esta que penetra en el cuerpo es convertida por el hígado en grasa, esto resulta de varias acciones 1) por un exceso de acetil-CoA como producto terminal de la glucólisis 2) un exceso de iones citrato formado por el ciclo del ácido cítrico y 3) por formación de grandes cantidades de alfa-glicerofosfato que proporciona el núcleo de glicerol necesario para combinarse con ácidos grasos durante la formación de triglicéridos. Una vez formados los triglicéridos son transportados con las lipoproteínas de la sangre hacia los tejidos adiposos donde son almacenados.

DESINTEGRACION DEL GLUCOGENO.

En ausencia de insulina el glucógeno hepático disminuye por dos motivos, el primero es la fosforilasa activada y el segundo la sintetasa de glucógeno es inhibida, ambos efectos probablemente resulten de un aumento en la cantidad de AMP cíclico en las células hepáticas, efecto que se produce cuando falta insulina, el glucógeno es desintegrado en 6-fosfato de glucosa y éste a su vez es desintegrado en glucosa por la enzima glucosa 6-fosfatasa, cuya actividad aumenta por la presencia de glucosa 6-fosfato, finalmente, cuando la glucosa se halla en forma libre, fácilmente atraviesa la membrana de la célula hepática y difunde a la sangre circulante.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.

Con la glucemia en ayunas normal de 80 a 90mg/100ml la secreción de insulina es mínima, del orden de 10ng/k/min. Si la glucemia aumenta bruscamente la secreción de insulina aumenta en 3 etapas diferentes: Inicialmente aumenta hasta 10 veces la secreción al cabo de 5 minutos de producirse un incremento agudo de la glucemia, sin embargo este aumento inicial no persiste, por el contrario se disminuye aproximadamente a la mitad en dirección a la normalidad en otros 5 a 10 minutos, después de unos 15 minutos la secreción de insulina aumenta por segunda vez alcanzando una nueva meseta al cabo de 2 a 3 horas, esta vez generalmente con un ritmo de secreción mayor a la fase inicial y finalmente en el plazo de una semana el ritmo de secreción de insulina aumenta más a veces duplicando el valor logrado al final de las primeras horas. Estas 3 etapas de secreción de la insulina se cree que resulta de un vaciamiento inicial de la insulina preformada por los islotes de Langerhans, una activación de los sistemas enzimáticos para aumentar la producción de insulina e hipertrofia de las células beta durante la semana siguiente.

Cuando la glucemia aumenta por encima de 100mg/100ml de sangre, el ritmo de secreción de insulina aumenta rápidamente alcanzando un máximo que es 10 a 20 veces mayor que el valor basal de la glicemia con concentraciones sanguíneas entre 200 y 300mg.

El aumento de la glucemia aumenta la secreción de insulina y la insulina a su vez aumenta el transporte de glucosa penetrando en las células, con lo cual se reduce la glucemia alcanzando nuevamente valores normales (9).

ETIOLOGIA

Se han utilizado en un intento de predecir el inicio de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT-I) una combinación de tipos de antígenos leucocíticos humanos determinados molecularmente como antígenos de histocompatibilidad (HLA); poblaciones activadas de linfocitos T y el título de intensidad de diversos anticuerpos circulantes. Las asociaciones ó relaciones iniciales entre DM T-I y HLA sugirieron un exceso aproximado del doble al triple de personas que tenían las moléculas de clase I, B8 y BW15. Más tarde se demostró que tales asociaciones eran causadas por desequilibrio de ligamento o cercanía con los antígenos II DR3 y DR4, cuya presencia simultanea imponía un riesgo de unos 10 tantos mayor de diabetes sacarina en comparación con los testigos que no poseían tales marcadores. Todd y col. demostraron una relación notable con la sonda particular para DQ, la que en el análisis ulterior de aminoácidos indicó que la presencia homocigota del ácido aspártico en posición 57 de la cadena B-DQ brindaba prácticamente protección completa; sin embargo, la ausencia homocigota de dicho ácido en la posición comentada, independientemente de sí el aminoácido con carga negativa sustituido en dicha posición era serina, valina o alanina, confería un peligro relativo notable de unos 100 tantos de presentar la enfermedad.

En consecuencia se demostró que la presencia de arginina en la posición 52 de la cadena alfa-DQ también confería un mayor peligro de que surgiera diabetes mellitus y la combinación de la ausencia homocigota del ácido aspártico en posición 57 con presencia de arginina en la posición 52 de la cadena alfa-DQ al parecer es un fenómeno aditivo (4).

Aunado a la genética se encuentran otros factores que pueden intervenir en la presencia de Diabetes Mellitus como sucedió en un estudio realizado en la región de Lazio, Italia en

donde la comunidad presenta una alta incidencia en la presencia de este padecimiento y en donde se achacan factores ambientales además de los genéticos (10).

Se han identificado otros marcadores genéticos como 5 loci en el cromosoma 6q21 (HLA); 11p15 (gen de la insulina), 11q, 6q y 18 como marcadores genéticos de la enfermedad, sin embargo la presencia de los 5 marcadores dentro de una misma persona tal vez no explique más de la mitad de la susceptibilidad genética (4). También se han encontrado anticuerpos insulares (ICA),

dichos anticuerpos están dirigidos contra la superficie celular ó a componentes citoplasmáticos de los islotes que no son específicos de células beta insulinógenas es decir anticuerpos antiinsulina (IAA), aportó una nueva dimensión a la situación.

Los máximo niveles de IAA al parecer surgieron en niños de corta edad y por ello se pensó que los niveles mayores de dichos anticuerpos reflejarían una enfermedad más intensa y agresiva. La combinación de anticuerpos insulares, IAA y la pérdida de la respuesta insulínica de primera fase, permitieron crear modelos matemáticos para predecir la aparición de diabetes clínica. Otros autoantígenos identificados en pacientes con diabetes mellitus recién diagnosticada incluyen la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Se ha detectado GAD no sólo en diabetes del ser humano sino en diversos modelos animales. Aún más GAD es más prevalente en pacientes con diabetes mellitus que IAA y equivale a ICA. En parientes de primer grado de individuos con diabetes mellitus, GAD puede ser positivo cuando ICA son negativos. Todavía más GAD puede medirse por radioinmunovaloraciones exactas (4,11,12). Desde hace mucho se ha sospechado que los virus pudieran actuar como elementos desencadenantes del trastorno autoinmunitario que al final culmina con la diabetes, se sabe que algunos virus son pancreotrópicos, entre otros los de la parotiditis, Coxsackie B4 y enterovirus, hay pruebas de peso de que Coxsackie puede ser un agente

que destruya de manera aguda cantidades variables de células B insulinógenas, de este modo podría haber recuperación en sujetos que no están predispuestos genéticamente, pero los mecanismos autoinmunitarios quizás se inicien en los pacientes genéticamente predispuestos por virtud de los marcadores HLA que hemos señalado.

La demostración reciente de superantígenos que estimulan y la intervención de células T que infiltran los islotes de individuos con diabetes mellitus recién diagnosticados y que murieron desde el comienzo de la enfermedad ha renovado el interés por la posibilidad de que los virus ó agentes similares constituyan elementos desencadenantes de la diabetes mellitus. El análisis molecular detallado de los linfocitos T que infiltran los islotes de tales pacientes demostró una preponderancia de componentes VB del receptor de células T, lo cual es congruente con la presencia de un elemento superantigénico desencadenante como los virus, una toxina bacteriana u otros agentes no identificados (4,11,13). Se han hecho estudios con el fin de identificar los posibles efectos de la vacuna contra la tosferina en la presencia de diabetes mellitus, sin embargo estos no ofrecen ningún soporte para apoyar esta hipótesis (14). Además del daño viral otros agentes se sospecha pueden provocar lesión en las células beta como es la leche de vaca administrada a temprana edad (durante el primer año de vida), la exposición a la albúmina sérica bovina durante la alimentación temprana de lactantes puede desencadenar una respuesta autoinmunitaria, y a la alimentación con proteínas y en especial la albúmina sérica bovina sugiere que dicha albúmina es el producto lácteo patógeno con un epitopo neto de 17-aminoácidos (ABBOS) como sitio reactivo. Los anticuerpos contra dicho péptido reaccionan con algunas proteínas de la superficie de las células beta (p69) y ello sugeriría otro ejemplo de mimetismo molecular el cuál se explicará más adelante y podría ser la causa de inducción de la inmunidad específica de las células comentadas. Algunos estudios han aportado datos en

pro de tal padecimiento (4,15-19). Sin embargo otros estudios no han apoyado esta hipótesis y han demostrado que los anticuerpos contra albúmina sérica bovina no son más frecuentes en sujetos con diabetes mellitus de comienzo reciente que en personas normales o pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (12).

FISIOPATOLOGIA

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que se caracteriza por hiperglicemias y alteraciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y se acompaña de una notable propensión a desarrollar complicaciones renales, oculares, neurológicas, y cardiovasculares prematuras.

En este sentido la diabetes tipo I y tipo II comparten estas características, pero la patogénesis de ambas formas clínicas son diferentes (2). El defecto primario en la diabetes tipo I es la secreción inadecuada o casi nula de insulina por destrucción autoinmunitaria de células B, con participación genética a nivel de la inmunidad humoral y celular y también de factores ambientales, se piensa que la predisposición se hereda como un rango multigénico heterogéneo con baja penetrancia. Hasta la fecha se sabe que el gen afectado es el 6, además existe una clara asociación con la presencia de los antígenos de histocompatibilidad clase 2 del sistema HLA (20,21). De particular importancia es la serie QD, en sus cadenas beta y alfa. Los individuos susceptibles a desarrollar diabetes tienen en la posición 57 de la cadena beta un aminoácido neutro (valina, serina o alanina) en lugar del aspartato que confiere protección completa. En la cadena QD-alfa, la ausencia de arginina en la posición 52 también aumenta el riesgo. No queda muy claro el proceso de formación de anticuerpos y

pro de tal padecimiento (4,15-19). Sin embargo otros estudios no han apoyado esta hipótesis y han demostrado que los anticuerpos contra albúmina sérica bovina no son más frecuentes en sujetos con diabetes mellitus de comienzo reciente que en personas normales o pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (12).

FISIOPATOLOGIA

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que se caracteriza por hiperglicemias y alteraciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y se acompaña de una notable propensión a desarrollar complicaciones renales, oculares, neurológicas, y cardiovasculares prematuras.

En este sentido la diabetes tipo I y tipo II comparten estas características, pero la patogenesis de ambas formas clínicas son diferentes (2). El defecto primario en la diabetes tipo I es la secreción inadecuada o casi nula de insulina por destrucción autoinmunitaria de células B, con participación genética a nivel de la inmunidad humoral y celular y también de factores ambientales, se piensa que la predisposición se hereda como un rango multigénico heterogéneo con baja penetrancia. Hasta la fecha se sabe que el gen afectado es el 6, además existe una clara asociación con la presencia de los antígenos de histocompatibilidad clase 2 del sistema HLA (20,21). De particular importancia es la serie QD, en sus cadenas beta y alfa. Los individuos susceptibles a desarrollar diabetes tienen en la posición 57 de la cadena beta un aminoácido neutro (valina, serina o alanina) en lugar del aspartato que confiere protección completa. En la cadena QD-alfa, la ausencia de arginina en la posición 52 también aumenta el riesgo. No queda muy claro el proceso de formación de anticuerpos y

autoantígeno, los anticuerpos contra el islote suele ser de la clase IgG y se detectan en el laboratorio, mediante inmunofluorescencia directa por la unión de las células de los islotes en cortes de páncreas no fijados. En la gran mayoría de los pacientes diabéticos estos anticuerpos están presentes hasta nueve años antes de que aparezcan los síntomas y desaparecen en forma paulatina después del primer año del inicio clínico de la enfermedad. Estos autoanticuerpos son de tres tipos: citoplasmáticos, de superficie y fijadores de complemento. En los últimos años ha tenido especial relevancia la detección de anticuerpos contra la enzima descarboxilasa del ácido glutámico que también se encuentra positiva en el Sx. del hombre rígido, de manera inespecífica en la diabetes T-1 es frecuente no encontrar anticuerpos no pancreáticos (antitiroideos, anticélulas parietales gástricas, y menos a menudo contra la suprarrenal).

Así es común hallar tiroiditis de Hashimoto y en forma más rara falla poliglandular. Los anticuerpos contra insulina son frecuentes antes del padecimiento (20-60%) la combinación de títulos altos de anticuerpos contra los islotes, alteraciones de la secreción de insulina en la curva de tolerancia oral a la glucosa intravenosa y el compartir antígenos HLA con un hermano o familiar detectado permite predecir la aparición de la diabetes, hasta 5 años antes de la presencia del cuadro clínico (2). Los mecanismos por los cuales ocurre la destrucción de las células beta son diversos, uno de ellos es la acción viral como ya se comentó con anterioridad, otro es el mimetismo molecular ya que otros agentes pueden simular la lesión a las células beta. Los autoanticuerpos contra una o las dos formas de GAD (65 y 67) pueden tener la capacidad de reconocimiento específico de algunos epítomos. Los investigadores han observado una extraordinaria semejanza en la secuencia entre GAD y el virus coxsackie, lo cual sugiere que el mimetismo molecular pudiera intervenir en la patogenia de la diabetes mellitus es decir, los anticuerpos producidos en respuesta a una

infección por coxsackie puede reaccionar con GAD en las células beta y por consiguiente participar en la destrucción autoinmunitaria de ellas. Un segundo ejemplo de mimetismo es el de la leche de vaca en la alimentación temprana (4).

La mayor parte de los hallazgos patológicos de la diabetes mellitus puede atribuirse a uno de los siguientes efectos principales de la falta de insulina: 1) disminución de la utilización de la glucosa por las células del organismo, 2) un notable aumento de la movilización de grasas de las zonas de almacenamiento provocando un metabolismo anormal, además del depósito de colesterol en las paredes arteriales, que causan arteriosclerosis y 3) reducción de proteínas de los tejidos corporales.

PERDIDA DE GLUCOSA POR LA ORINA EN LA DIABETES

Siempre que la cantidad de glucosa que penetra en los tubulos renales con el filtrado glomerular se eleva por encima de un nivel crítico, una proporción significativa del exceso de glucosa no puede ser reabsorbido y se vierte a la orina. Esto ocurre normalmente cuando la concentración sanguínea de glucosa se eleva por encima de 180mg/dl, un nivel que se denomina *umbral sanguíneo de aparición de glucosa en orina*. Cuando la glucemia se eleva a niveles de entre 300 y 500mg/dl, valores frecuentes en personas con diabetes grave no tratada, pueden perderse diariamente 100gr. de glucosa o más por la orina.

EFFECTO DESHIDRATANTE DE LA GLUCEMIA ELEVADA EN LA DIABETES

En casos extremos de diabetes no tratada, se sabe que se alcanzan niveles muy elevados de glucosa sèrica hasta 12 veces lo normal y son frecuentes cifras de 300 a 500mg/dl. Sin embargo el único efecto significativo de la elevación de la glucosa es la deshidratación de las células de los tejidos. Esto ocurre en parte debido a que la glucosa no se difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular, y el aumento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares causa transferencia osmótica de agua al exterior de las células. Además del efecto deshidratante directo del exceso de la glucosa, la pérdida de la glucosa en orina ocasiona diuresis osmótica. Es decir, el efecto osmótico de la glucosa en los túbulo renales disminuye mucho la reabsorción tubular del líquido. El efecto de conjunto es la pérdida masiva de líquido en la orina que causa pérdida de líquido extracelular, lo que a su vez provoca deshidratación compensadora del líquido intracelular pudiendo llegar a provocar shock circulatorio.

ACIDOSIS Y COMA EN LA DIABETES

Cuando el organismo depende casi exclusivamente de la grasa para obtener energía en la ausencia de insulina, el nivel de los cetoácidos, ácido acetoacético y ácido beta hidroxibutírico, puede elevarse de un 1 meq/lt. a 10 meq/lt o más. Todo este ácido adicional puede llegar a provocar acidosis, un segundo efecto, es una disminución de la concentración de sodio causada por los cetoácidos que tienen un bajo umbral de excreción renal; por tanto cuando se incrementa la concentración de cetoácidos pueden eliminarse por la orina de 100 a 200gr por día. Debido a que son ácidos fuertes con un promedio de Pk de 4 o menos solo una pequeña parte puede ser excretada en forma de ácido; por el contrario,

En casos extremos de diabetes no tratada, se sabe que se alcanzan niveles muy elevados de glucosa sèrica hasta 12 veces lo normal y son frecuentes cifras de 300 a 500mg/dl. Sin embargo el único efecto significativo de la elevación de la glucosa es la deshidratación de las células de los tejidos. Esto ocurre en parte debido a que la glucosa no se difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular, y el aumento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares causa transferencia osmótica de agua al exterior de las células. Además del efecto deshidratante directo del exceso de la glucosa, la pérdida de la glucosa en orina ocasiona diuresis osmótica. Es decir, el efecto osmótico de la glucosa en los túbulo renales disminuye mucho la reabsorción tubular del líquido. El efecto de conjunto es la pérdida masiva de líquido en la orina que causa pérdida de líquido extracelular, lo que a su vez provoca deshidratación compensadora del líquido intracelular pudiendo llegar a provocar shock circulatorio.

ACIDOSIS Y COMA EN LA DIABETES

Cuando el organismo depende casi exclusivamente de la grasa para obtener energía en la ausencia de insulina, el nivel de los cetoácidos, ácido acetoacético y ácido beta hidroxibutírico, puede elevarse de un 1 meq/lt. a 10 meq/lt o más. Todo este ácido adicional puede llegar a provocar acidosis, un segundo efecto, es una disminución de la concentración de sodio causada por los cetoácidos que tienen un bajo umbral de excreción renal; por tanto cuando se incrementa la concentración de cetoácidos pueden eliminarse por la orina de 100 a 200gr por día. Debido a que son ácidos fuertes con un promedio de P_k de 4 o menos solo una pequeña parte puede ser excretada en forma de ácido; por el contrario,

se excretan combinados con sodio procedente de líquido extracelular. Como consecuencia la concentración de sodio del líquido extracelular disminuye, y la parte del sodio es substituido por el aumento de la cantidad de hidrogeniones, lo que contribuye notablemente a la acidosis. Todas las reacciones fisiológicas habituales que se producen en la acidosis metabólica tienen lugar en la acidosis diabética, entre ellas se incluye una respiración rápida y profunda denominada respiración de Kussmaul, que provoca una espiración excesiva de dióxido de carbono y un notable descenso del contenido de bicarbonato de los líquidos extracelulares. Aunque estos efectos extremos solo se dan en los casos de diabetes no controlada, pueden provocar un coma acidótico y la muerte en unas horas, cuando el PH sanguíneo cae por debajo de siete (9) .

RELACION DE OTROS SINTOMAS CON LA FISIOPATOLOGIA DE LA FALTA DE INSULINA

Como se ha explicado, la poliuria se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los tubulos renales. A su vez, la polidipsia se debe a la deshidratación secundaria, el fracaso del metabolismo de la glucosa y las proteínas en el organismo causa pérdida de peso y una tendencia a la polifagia. Aparentemente la causa principal de la astenia es la pérdida de proteínas corporales, pero también la disminución de la utilización de carbohidratos para obtener energía (9).

CUADRO CLINICO

En nuestro medio en mas del 75% de los niños con diabetes ingresan en el hospital con cuadro de cetoacidosis diabética debido a la cultura médica deficiente. A diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo II, en los niños la evolución es de unos días a unas semanas;

se excretan combinados con sodio procedente de líquido extracelular. Como consecuencia la concentración de sodio del líquido extracelular disminuye, y la parte del sodio es substituido por el aumento de la cantidad de hidrogeniones, lo que contribuye notablemente a la acidosis. Todas las reacciones fisiológicas habituales que se producen en la acidosis metabólica tienen lugar en la acidosis diabética, entre ellas se incluye una respiración rápida y profunda denominada respiración de Kussmaul, que provoca una espiración excesiva de dióxido de carbono y un notable descenso del contenido de bicarbonato de los líquidos extracelulares. Aunque estos efectos extremos solo se dan en los casos de diabetes no controlada, pueden provocar un coma acidótico y la muerte en unas horas, cuando el PH sanguíneo cae por debajo de siete (9) .

RELACION DE OTROS SINTOMAS CON LA FISIOPATOLOGIA DE LA FALTA DE INSULINA

Como se ha explicado, la poliuria se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los tubulos renales. A su vez, la polidipsia se debe a la deshidratación secundaria, el fracaso del metabolismo de la glucosa y las proteínas en el organismo causa perdida de peso y una tendencia a la polifagia. Aparentemente la causa principal de la astenia es la perdida de proteínas corporales, pero también la disminución de la utilización de carbohidratos para obtener energía (9).

CUADRO CLINICO

En nuestro medio en mas del 75% de los niños con diabetes ingresan en el hospital con cuadro de cetoacidosis diabética debido a la cultura médica deficiente. A diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo II, en los niños la evolución es de unos días a unas semanas;

se excretan combinados con sodio procedente de líquido extracelular. Como consecuencia la concentración de sodio del líquido extracelular disminuye, y la parte del sodio es substituido por el aumento de la cantidad de hidrogeniones, lo que contribuye notablemente a la acidosis. Todas las reacciones fisiológicas habituales que se producen en la acidosis metabólica tienen lugar en la acidosis diabética, entre ellas se incluye una respiración rápida y profunda denominada respiración de Kussmaul, que provoca una espiración excesiva de dióxido de carbono y un notable descenso del contenido de bicarbonato de los líquidos extracelulares. Aunque estos efectos extremos solo se dan en los casos de diabetes no controlada, pueden provocar un coma acidótico y la muerte en unas horas, cuando el PH sanguíneo cae por debajo de siete (9) .

RELACION DE OTROS SINTOMAS CON LA FISIOPATOLOGIA DE LA FALTA DE INSULINA

Como se ha explicado, la poliuria se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los tubulos renales. A su vez, la polidipsia se debe a la deshidratación secundaria, el fracaso del metabolismo de la glucosa y las proteínas en el organismo causa perdida de peso y una tendencia a la polifagia. Aparentemente la causa principal de la astenia es la perdida de proteínas corporales, pero también la disminución de la utilización de carbohidratos para obtener energía (9).

CUADRO CLINICO

En nuestro medio en mas del 75% de los niños con diabetes ingresan en el hospital con cuadro de cetoacidosis diabética debido a la cultura médica deficiente. A diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo II, en los niños la evolución es de unos días a unas semanas;

se presentan polidipsia, poliuria o nicturia, con enuresis en niños que ya tenían control de esfínteres; hay manifestaciones de ataque al estado general como astenia, adinamia y pérdida del interés o de aprovechamiento escolar. Por la rápida evolución a la cetoacidosis, la pérdida de peso quizás no sea importante, y algunos pediatras sospechan infección de vías urinarias. Cuando se establece el diagnóstico en el hospital, los niños presentan diversos grados de deshidratación, por lo general mayor del 5% con acidosis metabólica (2). También estos pacientes con gran frecuencia presentan sintomatología abdominal como dolor de moderada intensidad, náuseas, vómitos que frecuentemente van acompañados de los diversos grados de cetosis que se presentan así como la hiperglicemia, por lo que se deben diferenciarse de otros padecimientos tales como úlcera gástrica, apendicitis aguda por lo que se sugiere en presencia de duda tratar de investigar en forma más extensa otras alteraciones orgánicas para no cometer errores en el diagnóstico (22). Continuando con la sintomatología que con cierta frecuencia encontramos, el estado de conciencia se conserva, al menos en las primeras fases solo se encuentra estupor o sopor; es poco frecuente el estado de coma.

En menos del 25% de los casos el cuadro es menos acentuado, y por los datos de ataque al estado general y los síntomas urinarios se piensa en infecciones de vías urinarias; en tales casos la glucosuria en el examen de orina establece el diagnóstico antes de llegar a la cetoacidosis (2).

Existen reportes de manifestaciones oculares como catarata como una manifestación de inicio en niños diabéticos, se encuentra un reporte de una niña de 9 años con presencia de manifestaciones oculares atribuibles a la diabetes con hiperglicemia persistente, se cree que este es el primer reporte de cataratas como manifestación inicial sin presentarse la triada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia o de antecedentes de cetoacidosis, la formación de

estas lesiones puede ser debido a que la conversión de monosacáridos al azúcar alcohol sorbitol crea una carga osmótica dentro del cristalino, causando edema, ruptura de fibras y opacidad, explicando la presencia de las cataratas transitorias que pueden verse durante el periodo de rehidratación en pacientes tratados con cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar, si este efecto se torna en forma crónica puede llevar a opacificación permanente del cristalino (23).

Otra de la sintomatología presente en estos pacientes es la presencia de cuadros de hipoglicemia, que con un alto índice se presentan sobretodo en pacientes tratados con esquemas de insulina continuos como sucede con las bombas de infusión o bien en aquellos pacientes en que los padres no han llevado un adecuado asesoramiento acerca del manejo del medicamento, por lo que es muy importante tener un adecuado control de los pacientes así como de las dosis que se administran de insulina (24). Algunos estudios mencionan que los pacientes diabéticos tipo I así como la gran mayoría de los pacientes con enfermedades crónicas presentan mayor sintomatología de estrés o de alteraciones en la personalidad así como de la presencia de desordenes psiquiátricos tomando en cuenta alteraciones en la sociabilidad, en poco cuidado en el aspecto físico y bajo nivel de competencia en comparación con otras personas (25). Otro punto importante en este rubro es como afecta la estatura la presencia de la diabetes mellitus, sin embargo no hay acuerdo en cuanto a la fase de crecimiento que se encuentra afectada. El comienzo temprano de la diabetes se acompaña de disminución del crecimiento. Datos de estudio longitudinales no indican efecto alguno de la diabetes en el crecimiento prepuberal de niños diabéticos no se cuenta con explicación alguna de este dato con base en los mayores niveles de factor de crecimiento insulinoforme F-I (IGF-I) o la menor resistencia a la insulina. Los niveles de dicho factor disminuyen notablemente en niños diabéticos prepuberes y las proteínas que ligan IGF y los

niveles de IGFBP-I e IGFBP-III todas ellas proteínas ligadoras son semejantes a los de los testigos. En la pubertad los niveles altos de hormona del crecimiento causan resistencia de insulina, y es necesario aumentar en grado significativo la dosis de dicha hormona para conservar la euglicemia. En niños diabéticos, a pesar de que los niveles IGF-I son comparativamente menores en la fase de crecimiento máximo de la talla en las mujeres, dicha fase de crecimiento acelerado en la pubertad es normal. El crecimiento con la máxima velocidad de aumento de talla disminuye de modo considerable en niñas diabéticas. Salardi y colaboradores advirtieron que en fase de crecimiento puberal acelerado disminuía en niñas especialmente cuando el comienzo se producía para la fecha de la pubertad. En otros estudios, el crecimiento puberal fue subóptimo solo en niñas. Algunos autores advierten una correlación entre el control de la glicemia y la velocidad máxima o para alcanzar la talla en niños y niñas; no hubo correlación alguna entre la velocidad mencionada y la concentración de IGF-I o entre la dosis total de insulina y la velocidad antes señalada. Al parecer las concentraciones de IGF-I en niños diabéticos prepuberes y puberales no constituyen un elemento para predecir la velocidad de crecimiento. No se ha explicado la presencia de dismorfismo sexual en el crecimiento puberal (26). Un estudio realizado en 634 pacientes diabéticos tipo I se encontró un desarrollo normal hasta la pubertad, cuando estos pacientes se presentaban con sobrepeso tenían percentilas mayores a las normales de crecimiento o por arriba de las esperadas (27).

DIAGNOSTICO

Los niños en los que es preciso plantearse el diagnóstico de diabetes, se pueden clasificar con fines prácticos en tres categorías generales:

- 1) Aquellos que presentan una historia sugestiva de diabetes en especial poliuria, polidipsia y sin aumento de peso o con pérdida del mismo a pesar de tener un apetito voraz.
- 2) Aquellos que presentan glucosuria transitoria y persistente.
- 3) Aquellos que presentan manifestaciones clínicas de acidosis metabólica con o sin estupor o coma.

En todos los casos, el diagnóstico de diabetes depende de la demostración de hiperglucemia junto con glucosuria con o sin cetonuria. Cuando los síntomas clásicos de poliuria y polidipsia se acompañan de hiperglucemia y glucosuria, no es necesaria la prueba de tolerancia a la glucosa para apoyar el diagnóstico.

Dado que estas circunstancias pueden indicar una capacidad limitada de secreción de insulina desenmascarada por las elevadas concentraciones plasmáticas de hormonas de estrés, en estos pacientes se debe realizar una nueva comprobación en una fecha posterior para descartar la posibilidad de hiperglucemia o la presencia de manifestaciones clínicas de diabetes mellitus. En estas circunstancias una prueba de tolerancia a la glucosa, puede resultar útil para establecer un diagnóstico, dicha prueba se debe realizar varias semanas después de la recuperación de la enfermedad aguda, utilizando una dosis de glucosa ajustada al peso. Existen datos de que la prueba tiene más probabilidades de ser anormal en los pacientes con HLA-DR3 y DR4, así como en aquellos en los que se detectan anticuerpos frente a las células de los islotes o autoanticuerpos antiinsulina. Los métodos de detección selectiva, tales como las determinaciones postprandiales de glucemia o las pruebas de tolerancia oral a la glucosa han arrojado tasas bajas de detección en la infancia, incluso entre aquellos sujetos considerados de riesgo como son los hermanos de niños diabéticos. En consecuencia no se recomiendan tales métodos en la infancia. La cetoacidosis diabética debe ser diferenciada de la acidosis y del coma debido a otras

causas, tales como hipoglucemia, uremia, gastroenteritis con acidosis metabólica, acidosis láctica, intoxicación por salicilatos, encefalitis y otras lesiones intracraneales. Existe cetoacidosis diabética cuando hay hiperglucemia (glucosa superior a 300mg/dl), cetonemia (cetonas fuertemente positivas a diluciones de suero superiores a 1:2), acidosis (PH inferior a 7.30 y HCO₃ inferior a 15meq/l), glucosuria y cetonuria además de las manifestaciones clínicas descritas. Los factores desencadenantes incluso para la presencia inicial, son situaciones de estrés tales como traumáticos, infecciones, vómitos y alteraciones psicológicas. Los episodios recurrentes de los diabéticos diagnosticados representan a menudo errores deliberados en la dosis recomendada de insulina o respuestas desacostumbradas al estrés, indicativo de alteraciones psicológicas y, en ocasiones, pretextos para alejarse del ambiente familiar percibido como estresante o intolerable. También es preciso diferenciar la cetoacidosis diabética del coma hiperosmolar no cetosico. El coma hiperosmolar no cetosico es un síndrome caracterizado por hiperglucemia intensa (glucemia superior a 600 mg/dl), cetosis muy leve o nula, acidosis no cetosica, deshidratación intensa, sensorio deprimido o coma franco, y diversos signos neurológicos que pueden comprender convulsiones del tipo gran mal, hipertermia, hemiparesias y signo de Babinsky positivo. La respiración suele ser superficial aunque la acidosis metabólica coexistente (láctica) puede manifestarse con respiración de Kussmaul. La osmolaridad serica suele ser igual o superior a 350mosm/kg. Este proceso puede aparecer en individuos de mediana edad o en ancianos con diabetes leve, las tasas de mortalidad en estos pacientes ha sido hasta un 40 a 70%, posiblemente debido en parte al retraso en el diagnostico y en la instauración de un tratamiento adecuado. En los niños esta situación es rara; entre los casos descritos había una elevada incidencia de lesiones neurológicas preexistentes. La hiperglucemia intensa se puede desarrollar en un periodo de días, e

inicialmente la obligada poliuria osmótica y la deshidratación puede estar parcialmente compensadas con un mayor consumo de líquidos. Al progresar la enfermedad se altera el mecanismo de la sed, posiblemente debido a una alteración del centro hipotalámico de la sed por la hiperosmolaridad y, posiblemente en algunos casos, por un defecto preexistente en el mecanismo hipotalámico de osmorregulación. La baja producción de cetonas se atribuye principalmente a la hiperosmolaridad, la cual amortigua in vitro el efecto lipolítico de la adrenalina y el efecto antilipolítico de la insulina; el amortiguamiento de la lipólisis por la utilización terapéutica de betabloqueadores adrenérgicos puede contribuir al síndrome. La depresión de la conciencia está estrechamente relacionada con el grado de hiperosmolaridad tanto en esta situación como en la cetoacidosis diabética; la hemoconcentración puede predisponer también a trombosis cerebral, arteriales y venosas (1).

Podemos encontrar alteraciones en las pruebas básicas y otras en pruebas especiales que a continuación mencionamos.

HEMOGRAMA

En los casos de acidosis, desviación hacia la izquierda y leucocitosis aún en ausencia de proceso infeccioso. Fuera de esto por regla general, ninguna alteración especial de la sangre, tan solo si es que se llega a una fase de deshidratación puede hallarse la consiguiente hemoconcentración como ya se mencionó anteriormente.

QUIMICA HEMATICA

Es típica, aunque no índice de la gravedad de la afección, la hiperglucemia basal, es decir, en ayunas y su consecuente elevación en la ingesta. En ninguna otra enfermedad se encuentran cifras tan altas de glucosa en sangre (más de 3gr por 1000) como en la diabetes

sacarina ya constituida. La proporción de hemoglobina glucocilada indica la media de la glucemia en el último mes por lo que esta prueba no sirve para utilizarse como diagnóstica.

Está igualmente elevada la cifra de cuerpos cetónicos llamado hiperosmolar por el aumento de osmolaridad plasmática, debido a la gran hiperglucemia, hipernatremia y urea alta.

La hipercolesteronemia es un índice más exacto de la gravedad del proceso que la propia hiperglucemia. En diabéticos en los que ha remitido la hiperglucemia, pero persiste la hipercolesterinemia, es más fácil encontrar recaídas a la más mínima infracción de la dieta y resistencia a la insulina. En los raros casos de diabetes avanzada con colesterol bajo, el pronóstico es sumamente grave. En general se incrementan proporcionalmente el colesterol libre y la fracción esterificada. También aumenta la cifra global de lípidos. En el proteinograma de los casos con hiperlipemia suelen aumentar las globulinas alfa 2 y beta. En comas por hiperhemesis la hipocloremia es acentuada.

HORMONAS

Insulina alta en diabéticos adultos y obesos, pero con respuesta tardía y exagerada al estímulo con glucosa. Es baja la insulina basal y sin respuesta a la glucosa en la diabetes tipo I y en las pancreatitis crónicas atrofiadas.

ORINA

Poliuria con orina de densidad elevada (1030) y de color normal o ligeramente oscuro.

Es casi constante el hallazgo de glucosuria que puede oscilar entre 2 a 30 gr por litro. Algunos investigadores hacen notar que es preferible para el diagnóstico precoz el análisis de la orina nocturna tras las tres comidas del día. Puede existir una hiperglucemia sin

sacarina ya constituida. La proporción de hemoglobina glucosilada indica la media de la glucemia en el último mes por lo que esta prueba no sirve para utilizarse como diagnóstica.

Está igualmente elevada la cifra de cuerpos cetónicos llamado hiperosmolar por el aumento de osmolaridad plasmática, debido a la gran hiperglucemia, hipernatremia y urea alta.

La hipercolesteronemia es un índice más exacto de la gravedad del proceso que la propia hiperglucemia. En diabéticos en los que ha remitido la hiperglucemia, pero persiste la hipercolesterinemia, es más fácil encontrar recaídas a la más mínima infracción de la dieta y resistencia a la insulina. En los raros casos de diabetes avanzada con colesterol bajo, el pronóstico es sumamente grave. En general se incrementan proporcionalmente el colesterol libre y la fracción esterificada. También aumenta la cifra global de lípidos. En el proteinograma de los casos con hiperlipemia suelen aumentar las globulinas alfa 2 y beta. En comas por hiperhemesis la hipocloremia es acentuada.

HORMONAS

Insulina alta en diabéticos adultos y obesos, pero con respuesta tardía y exagerada al estímulo con glucosa. Es baja la insulina basal y sin respuesta a la glucosa en la diabetes tipo I y en las pancreatitis crónicas atrofiantes.

ORINA

Poliuria con orina de densidad elevada (1030) y de color normal o ligeramente oscuro. Es casi constante el hallazgo de glucosuria que puede oscilar entre 2 a 30 gr por litro. Algunos investigadores hacen notar que es preferible para el diagnóstico precoz el análisis de la orina nocturna tras las tres comidas del día. Puede existir una hiperglucemia sin

sacarina ya constituida. La proporción de hemoglobina glucocilada indica la media de la glucemia en el último mes por lo que esta prueba no sirve para utilizarse como diagnóstica.

Está igualmente elevada la cifra de cuerpos cetónicos llamado hiperosmolar por el aumento de osmolaridad plasmática, debido a la gran hiperglucemia, hipernatremia y urea alta.

La hipercolesteronemia es un índice más exacto de la gravedad del proceso que la propia hiperglucemia. En diabéticos en los que ha remitido la hiperglucemia, pero persiste la hipercolesterinemia, es más fácil encontrar recaídas a la más mínima infracción de la dieta y resistencia a la insulina. En los raros casos de diabetes avanzada con colesterol bajo, el pronóstico es sumamente grave. En general se incrementan proporcionalmente el colesterol libre y la fracción esterificada. También aumenta la cifra global de lípidos. En el proteinograma de los casos con hiperlipemia suelen aumentar las globulinas alfa 2 y beta. En comas por hiperhemesis la hipocloremia es acentuada.

HORMONAS

Insulina alta en diabéticos adultos y obesos, pero con respuesta tardía y exagerada al estímulo con glucosa. Es baja la insulina basal y sin respuesta a la glucosa en la diabetes tipo I y en las pancreatitis crónicas atrofiadas.

ORINA

Poliuria con orina de densidad elevada (1030) y de color normal o ligeramente oscuro.

Es casi constante el hallazgo de glucosuria que puede oscilar entre 2 a 30 gr por litro. Algunos investigadores hacen notar que es preferible para el diagnóstico precoz el análisis de la orina nocturna tras las tres comidas del día. Puede existir una hiperglucemia sin

glucosuria o con falsa disminución de la glucosuria, en los diabéticos antiguos por glomeruloesclerosis renal, que puede acompañarse de albuminuria y síndrome nefrótico.

En las fases descompensadas se encuentra cetonuria.

Debe investigarse la eliminación de cuerpos nitrogenados para determinar el grado de catabolismo proteico.

En el coma diabético se halla cilindruria.

PRUEBAS ESPECIALES:

- 1) Tolerancia a la glucosa: la curva de glicemia tras la ingesta es más elevada que en el sujeto normal, con acentuación tardía y mayor persistencia.
- 2) Prueba de Exton-Rose: es más alta la glucemia tras la segunda toma después de la primera por fallo del efecto Staub (pero no basta para ello la separación de media hora).
- 3) La elevación de los piruvatos en sangre tras la administración de la glucosa que es sensible en los sujetos normales, no se registra en los diabéticos, a menos que a la par se administre insulina.

RESERVA ALCALINA

Disminuida en las graves fases de acidosis metabólica (coma acidótico). Puede coexistir una acidosis láctica a parte de la cetosis.

L.C.R. : Hiperglucoorraquia frecuente (28)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La glucosuria renal puede ser un trastorno congénito aislado o una manifestación del síndrome de Fanconi y de otros trastornos tubulares y renales debido a intoxicación grave

glucosuria o con falsa disminución de la glucosuria, en los diabéticos antiguos por glomeruloesclerosis renal, que puede acompañarse de albuminuria y síndrome nefrótico.

En las fases descompensadas se encuentra cetonuria.

Debe investigarse la eliminación de cuerpos nitrogenados para determinar el grado de catabolismo proteico.

En el coma diabético se halla cilindruria.

PRUEBAS ESPECIALES:

- 1) Tolerancia a la glucosa: la curva de glicemia tras la ingesta es mas elevada que en el sujeto normal, con acmè tardíos y mayor persistencia.
- 2) Prueba de Exton-Rose: es mas alta la glucemia tras la segunda toma después de la primera por fallo del efecto Staub (pero no basta para ello la separación de media hora).
- 3) La elevación de los piruvatos en sangre tras la administración de la glucosa que es sensible en los sujetos normales, no se registra en los diabéticos, a menos que a la par se administre insulina.

RESERVA ALCALINA

Descendida en las graves fases de acidosis metabólica (coma acidotico). Puede coexistir una acidosis láctica a parte de la cetosis.

L.C.R. : Hipergluorraquia frecuente (28)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La glucosuria renal puede ser un trastorno congénito aislado o una manifestación del síndrome de Fanconi y de otros trastornos tubulares y renales debido a intoxicación grave

glucosuria o con falsa disminución de la glucosuria, en los diabéticos antiguos por glomeruloesclerosis renal, que puede acompañarse de albuminuria y síndrome nefrótico.

En las fases descompensadas se encuentra cetonuria.

Debe investigarse la eliminación de cuerpos nitrogenados para determinar el grado de catabolismo proteico.

En el coma diabético se halla cilindruria.

PRUEBAS ESPECIALES:

- 1) Tolerancia a la glucosa: la curva de glicemia tras la ingesta es más elevada que en el sujeto normal, con acentuados tardíos y mayor persistencia.
- 2) Prueba de Exton-Rose: es más alta la glucemia tras la segunda toma después de la primera por fallo del efecto Staub (pero no basta para ello la separación de media hora).
- 3) La elevación de los piruvatos en sangre tras la administración de la glucosa que es sensible en los sujetos normales, no se registra en los diabéticos, a menos que a la par se administre insulina.

RESERVA ALCALINA

Disminuida en las graves fases de acidosis metabólica (coma acidótico). Puede coexistir una acidosis láctica a parte de la cetosis.

L.C.R. : Hiperglucoorraquia frecuente (28)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La glucosuria renal puede ser un trastorno congénito aislado o una manifestación del síndrome de Fanconi y de otros trastornos tubulares y renales debido a intoxicación grave

glucosuria o con falsa disminución de la glucosuria, en los diabéticos antiguos por glomeruloesclerosis renal, que puede acompañarse de albuminuria y síndrome nefrótico.

En las fases descompensadas se encuentra cetonuria.

Debe investigarse la eliminación de cuerpos nitrogenados para determinar el grado de catabolismo proteico.

En el coma diabético se halla citindruria.

PRUEBAS ESPECIALES:

- 1) Tolerancia a la glucosa: la curva de glicemia tras la ingesta es mas elevada que en el sujeto normal, con acmé tardíos y mayor persistencia.
- 2) Prueba de Exton-Rose: es mas alta la glucemia tras la segunda toma después de la primera por fallo del efecto Staub (pero no basta para ello la separación de media hora).
- 3) La elevación de los piruvatos en sangre tras la administración de la glucosa que es sensible en los sujetos normales, no se registra en los diabéticos, a menos que a la par se administre insulina.

RESERVA ALCALINA

Descendida en las graves fases de acidosis metabólica (coma acidótico). Puede coexistir una acidosis láctica a parte de la cetosis.

L.C.R. : Hiperglucoorraquia frecuente (28)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La glucosuria renal puede ser un trastorno congénito aislado o una manifestación del síndrome de Fanconi y de otros trastornos tubulares y renales debido a intoxicación grave

por metales pesados, ingestión de ciertos fármacos (tetraciclinas caducadas) errores innatos del metabolismo. Cuando aparecen vómitos, diarrea o ingesta inadecuada de alimentos como factores complicantes en cualquiera de estos procesos puede aparecerse cetosis por inanición, simulando una cetosis diabética. La ausencia de hiperglicemia elimina la posibilidad de diabetes, también es importante darse cuenta de que no todos los azúcares urinarios son glucosa, en raros casos habrá que valorar como posibilidades diagnósticas la galactosemia, la pentosuria y las fructosurias. El descubrimiento de glucosuria con o sin hiperglicemia ligera durante el ingreso hospitalario por traumatismo o infección, o incluso por el sobresalto emocional, puede anunciar, aunque habitualmente no se hace la existencia de diabetes; en casi todos estos casos la glucosuria remite durante la recuperación (1).

TRATAMIENTO

El manejo del paciente diabético es muy variado por lo que se han hecho una serie de estudios para tratar de encontrar la forma de ahorrar costos en el cuidado de los pacientes, así como tratar de encontrar el menor tiempo de hospitalización para ellos.

Para lograr lo antes mencionado se han realizado estudios en el manejo de pacientes extrahospitalarios para compararlos con los pacientes manejados intrahospitalariamente, sin embargo aún contamos con grandes desventajas en el manejo de pacientes externos lo cual impide un control adecuado de las glicemias y por ende fracaso en los tratamientos (29).

por metales pesados, ingestión de ciertos fármacos (tetraciclinas caducadas) errores innatos del metabolismo. Cuando aparecen vómitos, diarrea o ingesta inadecuada de alimentos como factores complicantes en cualquiera de estos procesos puede aparecerse cetosis por inanición, simulando una cetosis diabética. La ausencia de hiperglicemia elimina la posibilidad de diabetes, también es importante darse cuenta de que no todos los azúcares urinarios son glucosa, en raros casos habrá que valorar como posibilidades diagnósticas la galactosemia, la pentosuria y las fructosurias. El descubrimiento de glucosuria con o sin hiperglicemia ligera durante el ingreso hospitalario por traumatismo o infección, o incluso por el sobresalto emocional, puede anunciar, aunque habitualmente no se hace la existencia de diabetes; en casi todos estos casos la glucosuria remite durante la recuperación (1).

TRATAMIENTO

El manejo del paciente diabético es muy variado por lo que se han hecho una serie de estudios para tratar de encontrar la forma de ahorrar costos en el cuidado de los pacientes, así como tratar de encontrar el menor tiempo de hospitalización para ellos.

Para lograr lo antes mencionado se han realizado estudios en el manejo de pacientes extrahospitalarios para compararlos con los pacientes manejados intrahospitalariamente, sin embargo aún contamos con grandes desventajas en el manejo de pacientes externos lo cual impide un control adecuado de las glicemias y por ende fracaso en los tratamientos (29).

NUTRICIONAL

Como ya se dijo la dieta exenta de carbohidratos fue durante muchos años el único tratamiento para los niños diabéticos insulino dependientes. Con la aparición de la insulina se libero la administración de carbohidratos complejos aunque persistió la dieta de no administrar azucares refinados.

En 1994, la American Diabetes Association publico las nuevas normas terapéuticas. Básicamente, los niños diabéticos deben tener los mismos requerimientos calóricos y nutricionales que los no diabéticos, el método más sencillo es el de calcular, para 0 a 12 años, 1000 Kcal basales mas 100 Kcal por cada año después del primero. Para los adolescentes del sexo femenino se estiman entre 1500 y 2000 Kcal mas 100 Kcal por año después de los 12, y para los niños, 2000 a 2500 Kcal mas 200 Kcal por año después de los 12. En cuanto a los nutrimentos, estos se dividen en macro y micronutrimentos. Los macronutrimentos más importantes son carbohidratos, grasas y proteínas. Respecto a los carbohidratos no existen pruebas científicas que justifique en prohibir en forma absoluta la ingestión de pequeñas cantidades de azúcar siempre y cuando estén dentro del porcentaje de carbohidratos al día, se sabe que el porcentaje recomendado es del 60% de las calorías totales. En cuanto a los edulcorantes artificiales estos pueden usarse cuando se deseen pero no representan ninguna ventaja real en lo que se refiere al control de la glicemia.

También como carbohidratos no absorbibles se encuentran los productos conocidos como fibra dietética, la fibra se divide en soluble e insoluble, la primera ha resultado ser más eficaz para reducir las concentraciones de lípidos totales en el colesterol LDL en diabéticos y no diabéticos. También tiene un efecto sobre el control de la glucemia y se ha recomendado así mismo para prevenir el Ca de colon en dosis de 10 a 25 gr por día.

En cuanto a la ingesta de grasas el contenido de las dietas previas era superior al 40%. Existen varias razones para disminuir la ingestión a menos del 30% de las calorías totales. Las grasas saturadas son altamente arterogénicas y tienen mayor impacto en el colesterol sérico que el colesterol de los alimentos, la cantidad de colesterol de la dieta no debe exceder a 300mg por día, por otro lado la recomendación para la ingesta de proteínas no debe exceder de 20% de las calorías totales, los requerimientos proteínicos varían de 2.2gr por Kg por día en niños hasta 0.9gr /Kg/d. en adolescentes varones hasta los 18 años.

MEDICO

La administración de insulina es el punto más importante en el tratamiento de la diabetes mellitus T-I. Antes de 1985 todas las insulinas eran de origen animal, después la tecnología del DNA recombinante logró la obtención de insulina humana producida por bacterias mutadas (2). Al comienzo de la diabetes la dosis diaria total de insulina es de 0.5-1ui/Kg, las insulinas de acción prolongada no son utilizadas en la infancia, en casi todos los casos se utilizan insulinas de acción rápida e intermedia. A fin de evitar hipoglicemia, el régimen de una sola dosis diaria con insulinas combinadas de acción intermedia y corta se calcula inicialmente sobre la base de dos terceras partes de la dosis diaria total, o unos 0.5ui/kg, a continuación se pueden realizar incrementos o disminuciones diarias del 10 al 15% durante la fase inicial en el hospital, hasta alcanzar el grado de control deseado, en algunos casos las necesidades de insulina durante los primeros días pueden ser superiores a 1 ui/Kg/d. la manera de aplicación de la dosis total es de 2/3 partes del total por la mañana 30 minutos antes del desayuno y la otra tercera parte por la noche antes de la cena (1). Algunos estudios sugieren el empleo de insulina humana recombinante junto con el factor de crecimiento, en estos estudios se ha logrado confirmar que el empleo de este régimen

En cuanto a la ingesta de grasas el contenido de las dietas previas era superior al 40%. Existen varias razones para disminuir la ingestión a menos del 30% de las calorías totales. Las grasas saturadas son altamente arterogénicas y tienen mayor impacto en el colesterol sérico que el colesterol de los alimentos, la cantidad de colesterol de la dieta no debe exceder a 300mg por día, por otro lado la recomendación para la ingesta de proteínas no debe exceder de 20% de las calorías totales, los requerimientos proteínicos varían de 2.2gr por Kg por día en niños hasta 0.9gr /Kg/d. en adolescentes varones hasta los 18 años.

MEDICO

La administración de insulina es el punto más importante en el tratamiento de la diabetes mellitus T-I. Antes de 1985 todas las insulinas eran de origen animal, después la tecnología del DNA recombinante logró la obtención de insulina humana producida por bacterias mutadas (2). Al comienzo de la diabetes la dosis diaria total de insulina es de 0.5-1ui/Kg, las insulinas de acción prolongada no son utilizadas en la infancia, en casi todos los casos se utilizan insulinas de acción rápida e intermedia. A fin de evitar hipoglicemia, el régimen de una sola dosis diaria con insulinas combinadas de acción intermedia y corta se calcula inicialmente sobre la base de dos terceras partes de la dosis diaria total, o unos 0.5ui/kg, a continuación se pueden realizar incrementos o disminuciones diarias del 10 al 15% durante la fase inicial en el hospital, hasta alcanzar el grado de control deseado, en algunos casos las necesidades de insulina durante los primeros días pueden ser superiores a 1 ui/Kg/d. la manera de aplicación de la dosis total es de 2/3 partes del total por la mañana 30 minutos antes del desayuno y la otra tercera parte por la noche antes de la cena (1). Algunos estudios sugieren el empleo de insulina humana recombinante junto con el factor de crecimiento, en estos estudios se ha logrado confirmar que el empleo de este régimen

reporta adecuados controles de glucemia así como ha marcado la utilización de menores dosis de insulina en comparación con grupos control en los que solo se utilizó insulina con un placebo, sin embargo es necesario un mayor estudio de estos regímenes para poder ser utilizados en el futuro (30). De la misma manera se han estudiado el uso de análogos de insulina humana llamados LYs (B28) y Pro (B29) conocidos también como insulina Lispro, estos regímenes han arrojado resultados muy interesantes acerca de los adecuados controles en los pacientes utilizados, así como disminución de las dosis de insulina que ellos manejaban con anterioridad, por lo que es imprescindible continuar con el estudio de estos regímenes ya que se considera son los manejos que más ventajas nos brindaran en el futuro (31). La insulina humana puede ser menos alergénica y tiene menos probabilidades de inducir la formación de anticuerpos. La insulina humana producida sistemáticamente mediante técnica de ADN recombinante o mediante modificación química de insulina porcina, es probable que se convierta en la única insulina disponible en el futuro (1).

MANEJO DE CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética es la endocrinopatía más frecuente en la población pediátrica y la complicación aguda más común de la diabetes mellitus insulino dependiente, se presenta como consecuencia del déficit absoluto o relativo de insulina. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia (mayor de 300mg/dl), cetonemia (mayor de 4mmol/lit) y acidosis metabólica (PH<7.2, HCO₃ < 15meq/lit). Tiene un alto riesgo de mortalidad cuando no es atendida oportunamente o cuando el tratamiento de la misma es inadecuado. Con la finalidad de unificar criterios se han revisado los diversos manejos llegando a un acuerdo acerca de las prioridades del mismo. El tratamiento lo podemos englobar en 4 puntos básicamente.

1) Mejorar volumen circulatorio.

reporta adecuados controles de glucemia así como ha marcado la utilización de menores dosis de insulina en comparación con grupos control en los que solo se utilizó insulina con un placebo, sin embargo es necesario un mayor estudio de estos regímenes para poder ser utilizados en el futuro (30). De la misma manera se han estudiado el uso de análogos de insulina humana llamados LYs (B28) y Pro (B29) conocidos también como insulina Lispro, estos regímenes han arrojado resultados muy interesantes acerca de los adecuados controles en los pacientes utilizados, así como disminución de las dosis de insulina que ellos manejaban con anterioridad, por lo que es imprescindible continuar con el estudio de estos regímenes ya que se considera son los manejos que más ventajas nos brindaran en el futuro (31). La insulina humana puede ser menos alergénica y tiene menos probabilidades de inducir la formación de anticuerpos. La insulina humana producida sistemáticamente mediante técnica de ADN recombinante o mediante modificación química de insulina porcina, es probable que se convierta en la única insulina disponible en el futuro (1).

MANEJO DE CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética es la endocrinopatía más frecuente en la población pediátrica y la complicación aguda más común de la diabetes mellitus insulino dependiente, se presenta como consecuencia del déficit absoluto o relativo de insulina. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia (mayor de 300mg/dl), cetonemia (mayor de 4mmol/l) y acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.2$, $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ meq/l}$). Tiene un alto riesgo de mortalidad cuando no es atendida oportunamente o cuando el tratamiento de la misma es inadecuado. Con la finalidad de unificar criterios se han revisado los diversos manejos llegando a un acuerdo acerca de las prioridades del mismo. El tratamiento lo podemos englobar en 4 puntos básicamente.

1) Mejorar volumen circulatorio.

- 2) Disminuir la glucemia.
- 3) Corregir alteraciones electrolíticas.
- 4) Eliminar cetoácidos séricos y urinarios

REHIDRATACION

La prioridad es corregir la deshidratación e hiperosmolaridad que son directamente responsables de la mortalidad en la cetoacidosis. Se considera que una adecuada restitución de líquidos se logra al corregir al rededor de la mitad del déficit en las primeras 5-6 horas y completar la rehidratación en 36-48 horas. La expansión de volumen se logra administrando solución isotónica que en realidad es hipotónica respecto a la tonicidad sérica que presenta en ese momento el paciente. Además este tipo de solución se limita al espacio extracelular por lo que más rápidamente corrige el volumen plasmático (32). Algunos autores comentan que la solución que debe utilizarse en primera instancia son los coloides y no los cristaloides como la albúmina la cual debe ser administrada lo más rápidamente posible y repetir las dosis cuantas veces sea necesario para restaurar la circulación (33). Sin embargo la mayoría de la literatura recomienda iniciar con cristaloides, se sugiere solución salina isotónica al 0.9% a una velocidad de 300ml/m²sc/hr. Como carga rápida inicial, máximo en dos ocasiones, de persistir con datos de insuficiencia circulatoria se debe valorar la administración de coloides como plasma o albúmina que serán retenidos exclusivamente en el espacio intravascular, la dosis de plasma que se sugiere es de 10-15ml/kg y de albúmina de .5-1 g/kg a pasar en una hora (32,34,35). Una vez restablecido el volumen circulatorio deberá continuarse soluciones cristaloides a 3000 ml/m²sc por día, es

- 2) Disminuir la glucemia.
- 3) Corregir alteraciones electrolíticas.
- 4) Eliminar cetoácidos séricos y urinarios

REHIDRATACION

La prioridad es corregir la deshidratación e hiperosmolaridad que son directamente responsables de la mortalidad en la cetoacidosis. Se considera que una adecuada restitución de líquidos se logra al corregir al rededor de la mitad del déficit en las primeras 5-6 horas y completar la rehidratación en 36-48 horas. La expansión de volumen se logra administrando solución isotónica que en realidad es hipotónica respecto a la tonicidad sérica que presenta en ese momento el paciente. Además este tipo de solución se limita al espacio extracelular por lo que más rápidamente corrige el volumen plasmático (32). Algunos autores comentan que la solución que debe utilizarse en primera instancia son los coloides y no los cristaloides como la albúmina la cual debe ser administrada lo más rápidamente posible y repetir las dosis cuantas veces sea necesario para restaurar la circulación (33). Sin embargo la mayoría de la literatura recomienda iniciar con cristaloides, se sugiere solución salina isotónica al 0.9% a una velocidad de 300ml/m²sc/hr. Como carga rápida inicial, máximo en dos ocasiones, de persistir con datos de insuficiencia circulatoria se debe valorar la administración de coloides como plasma o albúmina que serán retenidos exclusivamente en el espacio intravascular, la dosis de plasma que se sugiere es de 10-15ml/kg y de albúmina de .5-1 g/k a pasar en una hora (32,34,35). Una vez restablecido el volumen circulatorio deberá continuarse soluciones cristaloides a 3000 ml/m²sc por día, es

recomendable administrar el 50% del calculo en las primeras 8 horas, conforme mejora el estado de hidratación y conjuntamente con el uso de insulina se logra mejorar la osmolaridad y por ende disminuir la hiperglucemia. Cuando la glucosa sanguínea esta alrededor de 250mg/dl es el momento en que se debiera cambiar la solución por una mixta, con una proporción de 1:1 (fisiológica sobre glucosa), la administración de solución salina ahora hipotónica es similar al fluido perdido durante la diuresis osmótica y llega a un reemplazo gradual de los compartimentos intra y extracelular. Al agregar glucosa se evitan caídas bruscas del nivel de glucemia que es crítico entre los 200 y 250mg/dl, cuando el paciente este en condiciones de tolerar la vía oral, podrá continuarse la rehidratación por este medio.

La mayor ventaja de la rehidratación temprana y agresiva es la restauración del volumen circulatorio normal; sin embargo se ha propuesto que una velocidad de administración superior a los 4000ml/m²sc/d sea factor predisponente para el desarrollo de edema cerebral, complicación rara pero de mortalidad muy elevada (70%) por lo que se debe evitar exceder dicho límite.

Otra ventaja de la terapia de rehidratación es que disminuye la concentración de hormonas contrarreguladoras y por lo tanto incrementa la sensibilidad a la insulina, además la rehidratación por si sola disminuye las concentraciones de glucosa en sangre al permitir su dilución en mayor volumen de espacio extracelular y aumentar su excreción por orina una vez que mejora el volumen circulatorio y la función renal. Respecto al manejo de sodio, deberá calcularse el sodio corregido mediante la formula $Na_{real} + 1.6 (glucosa \times 100)$, en la inmensa mayoría de los casos el sodio resultante es menor de 140meq/lt en esa situación la concentración de sodio en el liquido a administrar debe ser de 145meq/lt, en caso de hipernatremia la mayoría de los autores sugieren utilizar soluciones hipotonicas con sodio

entre 75 y 110meq/lit. Otros autores sugieren utilizar solución mixta, fisiológica y glucosada al 5% en proporción de 2:1 o 3:1 para una concentración de sodio similar a la sugerida que se utilizara después de las cargas, únicamente en las soluciones de mantenimiento.

La administración de potasio deberá indicarse una vez que se confirme una adecuada función renal por medio de la diuresis, la dosis recomendada es de 3-4meq/k/d que se administrara en forma de cloruro de potasio o como fosfato de potasio según los niveles séricos de cloruro sérico.

El uso de bicarbonato solo está justificado en casos de acidosis grave (Ph sérico < 7.1) y de preferencia deberá valorarse una vez que se ha recuperado el estado de choque, en caso de ameritar deberá calcularse el déficit y pasar la mitad de este en 2-3 horas, efectuar nuevo control gasometrico y de ser necesario pasar el resto en 6 horas.

La terapia con insulina debe ser simultanea al manejo de líquidos, administrando insulina de acción rápida en microdosis por vía intravenosa continua, o en forma de bolos calculados a 0.1-0.2 ui/k/hr hasta alcanzar una glucemia de alrededor de 250mg/dl y después continuar con dosis de 0.2 a 0.5 ui/k cada 4 horas por vía subcutánea de acuerdo a monitoreo de la glucemia capilar. Una vez que la glucemia se ha controlado puede volverse al régimen habitual de control (32).

COMPLICACIONES

La supervivencia cada vez mas prolongada del niño diabético se acompaña de una creciente prevalencia de complicaciones que afectan a la microcirculación del ojo (retinopatía), del riñón (nefropatía), de los nervios (neuropatía), de los grandes vasos (arteriosclerosis) y del cristalino (cataratas) (1,36). Se han realizado estudios acerca del crecimiento puberal en estos pacientes, llegando a la conclusión de que el inicio de la pubertad es normal con

entre 75 y 110meq/lt. Otros autores sugieren utilizar solución mixta, fisiológica y glucosada al 5% en proporción de 2:1 o 3:1 para una concentración de sodio similar a la sugerida que se utilizara después de las cargas, únicamente en las soluciones de mantenimiento.

La administración de potasio deberá indicarse una vez que se confirme una adecuada función renal por medio de la diuresis, la dosis recomendada es de 3-4meq/k/d que se administrara en forma de cloruro de potasio o como fosfato de potasio según los niveles séricos de cloruro sérico.

El uso de bicarbonato solo está justificado en casos de acidosis grave (Ph sérico < 7.1) y de preferencia deberá valorarse una vez que se ha recuperado el estado de choque, en caso de ameritar deberá calcularse el déficit y pasar la mitad de este en 2-3 horas, efectuar nuevo control gasometrico y de ser necesario pasar el resto en 6 horas.

La terapia con insulina debe ser simultanea al manejo de líquidos, administrando insulina de acción rápida en microdosis por vía intravenosa continua, o en forma de bolos calculados a 0.1-0.2 ui/k/hr hasta alcanzar una glucemia de alrededor de 250mg/dl y después continuar con dosis de 0.2 a 0.5 ui/k cada 4 horas por vía subcutánea de acuerdo a monitoreo de la glucemia capilar. Una vez que la glucemia se ha controlado puede volverse al régimen habitual de control (32).

COMPLICACIONES

La supervivencia cada vez mas prolongada del niño diabético se acompaña de una creciente prevalencia de complicaciones que afectan a la microcirculación del ojo (retinopatía), del riñón (nefropatía), de los nervios (neuropatía), de los grandes vasos (arteriosclerosis) y del cristalino (cataratas) (1,36). Se han realizado estudios acerca del crecimiento puberal en estos pacientes, llegando a la conclusión de que el inicio de la pubertad es normal con

maduración sexual normal, aunque la estatura cae muchas veces por abajo de los percentiles normales, presentando muchas veces recuperación parcial de la estatura (37). Otros estudios han tratado de relacionar la presencia de la enfermedad en la etapa puberal con la presencia de complicaciones como la retinopatía y nefropatías y los resultados son similares en cuanto a que hay un discreto incremento en la presencia de retinopatía en los grupos de estudio de pacientes prepúberes que en los púberes, sin embargo aun faltan más datos y estudios para apoyar esta hipótesis (38). La retinopatía esta presente en el 45-60% de los diabéticos insulín dependientes transcurridos 20 años de enfermedad conocida y 20% a los 10 años; las opacidades del cristalino están presentes en el 5% como mínimo en los menores de 19 años de edad. La nefropatía diabética es así mismo común, esta se encuentra presente en el 40% aproximadamente de los pacientes con diabetes T-I de mas de 25 años de evolución y de comienzo en la infancia; esta complicación es la responsable del 50% de los fallecimientos de los diabéticos de larga evolución (1).

Otra de las complicaciones frecuentes es la presencia de hipoglucemia, se ha reportado incidencia de 4.5% de cuadros severos y de 13.1% de cuadros moderados en un grupo de 657 pacientes, estas complicaciones generalmente se encuentran asociadas a falta de preparación por parte de los padres principalmente para el manejo del medicamento en este caso la insulina, o bien la dosis no es la adecuada para el paciente (39). En realidad se considera que la hipoglucemia no es una complicación del padecimiento sino del tratamiento, ya que lo más frecuente es que la dosis no esta ajustada a las necesidades del paciente (2). La catarata diabética aunque teóricamente solo se presenta en adultos, en los niños diabéticos, puede desarrollarse en semanas o meses de descontrol grave con tratamiento irregular, estos pacientes tienen cifras de hemoglobina glucosilada superior a 10%. Se considera que esta complicación es la mas frecuente en edad pediátrica, cuando la

catarata se desarrolla y madura, el tratamiento es quirúrgico, con implantación de lente intraocular (2). El incremento en la tensión arterial en los niños y adolescentes con diabetes T-I es el principal factor de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular y arterial, es conocido que la hipertensión acelera las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes T-I, la presencia de factores de riesgo junto a la microalbuminuria son factores determinantes para la aparición de la nefropatía (40,41). En un reciente estudio se vio que la presencia de productos finales de la glucólisis avanzada como la albúmina sérica bovina tiene que ver en la patogénesis de la lesión vascular, sin embargo es necesario realizar más estudios prospectivos para determinar con certeza el papel de estas sustancias (42). Desde el tercer año del trastorno puede ser evidente la lesión renal, resultando afectados por glomeruloesclerosis el glomerulo, el tubulo, y el intersticio así como la microcirculación, la nefropatía ha sido clasificada en 5 etapas según Mogensen, y van desde la hiperfiltración con hipertrofia, la normalización de la filtración para pasar por la etapa 3 al inicio de la microalbuminuria renal ($+ 300\text{mg/d}$) aun sin cambios en la depuración de creatinina. La enfermedad macrovascular es la causa de al menos el 25% de la mortalidad, y es 11 veces más frecuente que en los no diabéticos. Es la principal causa de amputación no traumática y discapacidad. En todo niño deben evaluarse los factores de riesgo como son la hiperlipidemia y el tabaquismo. La neuropatía se divide en periférica y autonómica, en toda consulta deben revisarse los pies en busca intencionada de cambios anatómicos como pie plano u otras deformidades, alteraciones en la coloración de la piel, callosidades o cambios ungueales, reflejos especialmente el aquileo, palpación de los pulsos pedios y tibiales posteriores, sensibilidad dolorosa con filamento de nylon y profunda a la vibración del diapason, infecciones por hongos y bacterias y uso de zapatos adecuados. Los datos de neuropatía autonómica se buscan como sigue: a nivel cardiovascular hay

hipotensión ortostática, maniobra de Valsalva anormal, a nivel gastrointestinal trastornos de la motilidad, estreñimiento o diarrea, a nivel genitourinario impotencia o eyaculación retrograda, vejiga neurogénica y neuropatía pseudomotora como sudoración facial, intolerancia al calor y sudoración gustatoria (2).

Por último la cetoacidosis diabética es una de las complicaciones más frecuentes, antiguamente se relacionaba con una mortalidad del 100%, para 1960 disminuyó alrededor del 15% y en la actualidad se considera que en los países desarrollados esta cifra se encuentra entre el 2 y 6% siendo en los países en vías de desarrollo del 6 al 14%. Las anomalías en el metabolismo del agua, electrolitos y ácido base observados en la cetoacidosis son consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina, las causas más comunes de esta deficiencia son:

Infecciones: Son responsables del 30% de los casos, la causa es el incremento en el requerimiento del metabolismo celular.

Tratamiento Inadecuado: por falta de aplicación de insulina o dosis subóptimas.

Debut de la diabetes: Como manifestación inicial de la inadecuada formación y secreción de insulina. Representa el 25% de los casos de cetoacidosis.

Estrés: quirúrgico, traumático, emocional etc. como consecuencia del incremento en la actividad de hormonas contrarreguladoras.

Sobreinsulinización crónica: Las reacciones hipoglucémicas repetidas pueden llevar a una deglicogenación hepática con cetosis grave concomitante.

Medicamentos: disminuyen la secreción de insulina como el alcohol, hidroclorotiazida, dilantín, agentes bloqueadores de los canales del calcio, agentes betabloqueadores. Incrementan la resistencia a la insulina: el cortisol e hidroclorotiazida. Como resultado de la deficiencia de insulina las células se tornan relativamente impermeables a la glucosa,

provocando un acumulo en el liquido extracelular produciendo hiperglucemia, por otra parte la carencia de material energético en el interior de las células, conjuntamente con la producción de hormonas de contraregulación estimulan los mecanismos de glucogenolisis y gluconeogenesis que incrementan aún mas la hiperglucemia con elevaciones progresivas en la presión osmótica efectiva del liquido extracelular provocando deshidratación y la consiguiente cetosis (32).

PRONOSTICO

El pronostico de la diabetes mellitus era fatal hasta antes del descubrimiento y uso de la insulina. Por razones genéticas desconocidas, entre 20 y 30% de los pacientes no desarrollan o desarrollan muy tardíamente las complicaciones no agudas, pero 60 a 70% de los niños diabéticos con el tratamiento no intensivo que se empleaba hasta el decenio pasado presentaban complicaciones que provocaban la muerte 15 a 25 años después de iniciado el trastorno. La causa principal de muerte en estos pacientes es insuficiencia renal producida por nefropatia diabética. También en este lapso de 15 a 20 años de evolución muchos niños quedaban ciegos por complicaciones de la retinopatía diabética. Menos frecuentes eran las complicaciones vasculares del tipo de insuficiencia coronaria o infartos al miocardio fatales.

Este panorama se ha venido modificando por múltiples factores.

Los factores de mal pronostico son:

- 1) Educación en diabetes nula o deficiente para el niño y su familia.
- 2) Desajustes familiares y dinámica familiar alterada.
- 3) Incumplimiento de las citas.

provocando un acumulo en el liquido extracelular produciendo hiperglucemia, por otra parte la carencia de material energético en el interior de las células, conjuntamente con la producción de hormonas de contraregulación estimulan los mecanismos de glucogenolisis y gluconeogenesis que incrementan aún mas la hiperglucemia con elevaciones progresivas en la presión osmótica efectiva del liquido extracelular provocando deshidratación y la consiguiente cetosis (32).

PRONOSTICO

El pronostico de la diabetes mellitus era fatal hasta antes del descubrimiento y uso de la insulina. Por razones genéticas desconocidas, entre 20 y 30% de los pacientes no desarrollan o desarrollan muy tardíamente las complicaciones no agudas, pero 60 a 70% de los niños diabéticos con el tratamiento no intensivo que se empleaba hasta el decenio pasado presentaban complicaciones que provocaban la muerte 15 a 25 años después de iniciado el trastorno. La causa principal de muerte en estos pacientes es insuficiencia renal producida por nefropatia diabética. También en este lapso de 15 a 20 años de evolución muchos niños quedaban ciegos por complicaciones de la retinopatía diabética. Menos frecuentes eran las complicaciones vasculares del tipo de insuficiencia coronaria o infartos al miocardio fatales.

Este panorama se ha venido modificando por múltiples factores.

Los factores de mal pronostico son:

- 1) Educación en diabetes nula o deficiente para el niño y su familia.
- 2) Desajustes familiares y dinámica familiar alterada.
- 3) Incumplimiento de las citas.

- 4) Cuadros frecuentes de descontrol metabólico agudo o crónico como cetoacidosis de repetición, hiperglucemias o glucohemoglobinas la mayor parte del tiempo elevadas.
- 5) Crecimiento y desarrollo alterados.
- 6) Problemas psicológicos o desmotivación recurrentes.
- 7) El pesimismo de que no tiene caso hacer todo lo necesario si de todas maneras se va a morir.
- 8) Complicaciones tardías; por ejemplo nefropatía diabética establecida, determinada por la presencia de microalbuminuria o depuración de creatinina alterada.
- 9) Desarrollo de hipertensión arterial.
- 10) Embarazo no planeado no deseado sin control metabólico

Las encuestas nacionales de salud revelan una sobrevida en los diabéticos hasta principios de 1990 de 25 años. Hay certeza de que esta cifra se puede y debe incrementar por una mejor calidad de vida si todos quienes participan en el equipo de salud contribuyen a una verdadera educación de los pacientes y sus familias.

La información que deben recibir los padres sobre el pronóstico, por tanto, no debe ser pesimista sino razonadamente optimista a la luz de los conocimientos y avances científicos y tecnológicos a la fecha. La solución no es trasplante de páncreas. Seguramente con el tiempo se conocerán mejor los marcadores de riesgo para complicaciones tardías y será posible prevenir estas mas adecuadamente (2).

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE. Diabetes mellitus insulinodependiente. Nelson Tratado de Pediatría, 15ª Edición, Madrid, Vol. 1, 1995;468-90.
- 2.-Robles VC, Altamirano BN, Loredó AA. Diabetes mellitus en niños. Medicina Interna Pediátrica, 4ª Edición, México, 1997;67-92.
- 3.-Tamborlane WV, Ahern J. Consecuencias y resultados del diabetes control and complications trial. Clin Ped NA, 1997;303-19.
- 4.-Sperling MA. Aspectos de etiología, predicción y prevención de la diabetes insulinodependiente en niños. Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1997;285-301.
- 5.-Collado MF, Díaz DO, Melian TR. Mortality of childhood-Onset IDDM patients. Diabetes Care 1997;20:1237-41.
- 6.-Tull ES, Jordan OW, Simon L. Incidence of childhood-onset IDDM in black african-heritage populations in the caribbean. Diabetes Care 1997;20:309-10.
- 7.-Toth EL, Lee KC, Couch RM. High incidence of IDDM over 6 years in Edmonton, Alberta, Canada. Diabetes Care 1997;20:311-13.
- 8.-Von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med, 1995;333:704-8.
- 9.-Guyton AC. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. Tratado de Fisiología médica, 10ª Edición, Madrid, 1996;1063-77.
- 10.-Muntoni SA, Fonte MT, Stoduto S. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among sardinian heritage children born in Lazio region, Italy. Lancet 1997;349:160-2.
- 11.-Robert HS, George SE. Prevention of type I diabetes and recurrent B-cell destruction of transplanted islets. Endocrine Review 1997;18:241-57.
- 12.-manou RB, Pina M, Quan J. Fluctuations in GAD 65 antibodies after clinical diagnosis of IDDM in young children. Diabetes Care 1997;20:642-4.
- 13.-Rotwell PM, Staines A, Smail P. Seasonality of patients with childhood diabetes in Britain. BMJ 1996;312:1456-7.
- 14.-Heijbel H, Chen TR, Dahlquits G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. Diabetes Care 1997;20:894-6.

- 15.-Hammond D, Dosch H. Cow's milk, bovine serum albumin, and IDDM: can we settle the controversies?. *Diabetes Care* 1997;20:897-901.
- 16.-Schatz DA, Maclaren NK. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus innocent until proven guilty. *JAMA* 1996;276:647-8.
- 17.-Norris MJ, Beaty B, Klingensmith G. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and B-cell autoimmunity. *JAMA* 1996;276:609-14.
- 18.-van Beresteijn CH E, Meijer JR. Detection by competitive enzyme-linked immunosorbent assay of bovine serum albumin peptide (ABBOS) in infant formulas based on hydrolyzed cow's milk protein. *Diabetes Care* 1996;19:1364-9.
- 19.-Scott WF. AAP recommendations on cow's milk, soy and early infant feeding. *Pediatrics* 1995;20:515-7.
- 20.-Guerra VJ, Damiano RA. Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente). Aspectos etiopatogénicos (I). *Rev Clin Esp*, 1995;195:479-84.
- 21.-Guerra VJ, Damiano RA. Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente). Aspectos etiopatogénicos (II). *Rev Clin Esp*, 1995;195:485-91.
- 22.-Vigiati MG, Gunn KS, Sherman DL. Gastrointestinal symptoms and diabetes mellitus in children and adolescents. *Clinical Pediatrics* 1996;70:343-7.
- 23.-Alouf B, Pascual A. Cataracts as the presenting feature of diabetes mellitus in a child. *Clinical Pediatrics* 1996;76:37-9.
- 24.-Beregszaszi M, Tubiana N, Benail K. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*, 1997;131:27-33.
- 25.-Jacobson MA, Hauser TS, Willett BJ. Psychological adjustment to IDDM: 10-year follow-up of an onset cohort of child and adolescent patients. *Diabetes Care* 1997;20:811-7.
- 26.-Connors MH. Crecimiento del niño diabético. *Clin Ped NA*, 1997;321-7.
- 27.-Danne T, Kordonouri O, Enders I. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:281-5.
- 28.-Balcells GA. Patología de la nutrición. La clínica y el laboratorio. 1997; 16ª Edición, Madrid: 506-7.

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

- 29.-Charron PD, Maihle T, Simineiro L. Outpatient versus inpatient care of children newly diagnosed with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:657-60.
- 30.-Quattrin T, Thrailkill K, Baker L. Dual hormonal replacement with insulin and recombinant human insulin-like growth factor I in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:374-80.
- 31.-Jacobs AM, Kaulen TE, Kanc K. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1279-86.
- 32.-Gloriaq QM, Dorantes AL. Cetoacidosis diabética. Fisiopatología y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:582-7.
- 33.-Edge JA. Management of diabetic ketoacidosis in childhood. *BJHM* 1996;55:508-12.
- 34.-Rosebloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. *Clin Pediatr* 1996, May;26:1-6.
- 35.-Klekamp J, Churshwell B. Diabetic ketoacidosis in children: initial clinical assessment and treatment. *Ped Annals* 1996;25:387-93.
- 36.-Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescent with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:803-9.
- 37.-Salerno M, Argenziano A, Maio S. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:721-4.
- 38.-Donaghue KC, Fung TA, Hing S. The effect of pubertal diabetes duration on diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:77-80.
- 39.-Davis EA, Keating B, Byrne GC. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care* 1997;20:22-5.
- 40.-Theocari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1996;129:667-70.
- 41.-Matthys D, Craen M, de Wolf D. Reduced decrease of peripheral vascular resistance during exercise in young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:1286-8.
- 42.-Berg TJ, Dahl-Jorgensen K, Torjensen PA. Increased serum levels of advanced glycation end products (AGEs) in children and adolescent with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1006-8.