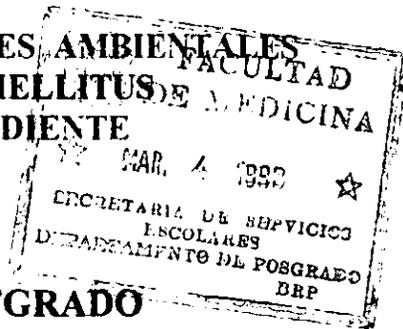


11237
2ej
98

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

FACTORES PREDISPONENTES AMBIENTALES
PARA DIABETES MELLITUS DEPENDIENTE
INSULINO



TESIS DE POSTGRADO

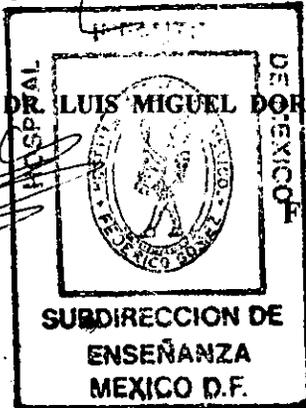
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DR. MANUEL GUAJARDO JÁQUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ÁLVAREZ

Manuel Guajardo Jáquez



FEBRERO DE 1998

259654

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES: SRA. MANUELA JÁQUEZ ROSAS SR. JULIAN GUAJARDO CHAIREZ

Por ésta vida que me dieron llena de bendiciones y satisfacciones, por enseñarme a vivir la vida con honestidad, humildad y respeto a los valores morales, por enseñarme a sobrevivir aún en las condiciones más adversas, por creer en mi y apoyarme en las decisiones importantes de mi vida, por haber dedicado su vida entera a nuestro bienestar y por darnos a mi y a mis hermanos su amor inmenso y su protección incondicionada. Dedico mi carrera y mi vida a ellos que se han ganado todo lo bueno de este mundo.

A MI HIJA: KARLA ELIZABETH GUAJARDO LÓPEZ

Por ser el aliciente más importante de mi vida para superarme día con día. Sólo con su sonrisa domina mi existencia

A MI ESPOSA DRA. ROSA ELIZABETH LÓPEZ CAMPUZANO

Por el amor que me ha brindado, apoyo incondicional, por compartir conmigo momentos buenos y malos lo más importante por haberme dado una hija bella y sana que hoy nos une más.

**A MIS HERMANOS: EULALIO
OCTAVIANO
JUAN
JULIAN
JOSÉ ÁNGEL
GERARDO**

**MARÍA ASUNCIÓN
SUSANA
MARÍA IGNACIA
MARÍA MAGDALENA
LORENZA
MARÍA INÉS**

Cada uno de ellos sabe por experiencia propia lo que nos ha costado sobrellevar siempre. Por la unión de hermanos que nuestros padres nos han enseñado y espero en Dios que dure para siempre y que nadie ni nada la altere. A mi hermano Julian que con Dios este, mi compañero y amigo en muchas aventuras y un ejemplo de bondad.

A MIS CUÑADOS De forma incondicional me tendieron la mano en momentos difíciles.

A MIS SOBRINOS Por el apoyo moral que siempre me manifestaron y por ser además mis amigos.

A MIS MAESTROS Porque no es maestro el que imparte clases, sino el que enseña con el ejemplo. En el difícil arte de la medicina son muchos los que saben, pero pocos los que tienen el Don de enseñar a los demás.

A LOS NIÑOS Porque no hay palabras para describir lo que vivimos a su lado, por las cosas buenas y malas que compartimos durante 5 años. Es a ellos a quien debo lo que aprendí en éste hospital

HAZLO BIEN

Puede que sea necesario gastar 5 minutos más, que haya llegado la hora de cerrar y que vivas muy lejos, es posible que creas que cosas más importantes te están obligando a correr, puede ser que sea más fácil (y más vergonzoso también) hacerlo mal hecho.... Pero mejor tomate todo el tiempo necesario para que quede bien hecho.

Una cosa que se ha hecho bien queda para siempre, es por lo tanto económico. Hacerlo bien requiere hoy más tiempo tal vez, pero menos molestias mañana.

Hay dos formas de hacer las cosas, una hacerlo bien y otra nada más para salir del paso.

Por propia estimación debe pensarse que todo aquello que vale la pena hacerse, vale la pena hacerlo bien.

desconocido.

Si quieres darle de comer a un hombre un día, dale un pescado; si quieres darle de comer toda su vida enséñale a pescar.

KUAN-TSEU
Proverbio Chino

INDICE

PÁGINA

INTRODUCCIÓN.....	1
EMBRIOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	1
ANATOMÍA DEL PÁNCREAS.....	2
ANATOMÍA MICROSCÓPICA Y FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	3
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	6
DEFINICIÓN.....	9
CLASIFICACIÓN.....	9
DIAGNÓSTICO.....	12
PROPÓSITO.....	15
EPIDEMIOLOGÍA.....	15
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	16
CUADRO CLÍNICO.....	19
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	27
RECOMENDACIONES.....	27

FACTORES PREDISPONENTES AMBIENTALES PARA DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE

INTRODUCCIÓN

La diabetes sacarina clínica es un síndrome que se caracteriza por metabolismo alterado, con hiperglucemia inadecuada debida ya sea a deficiencia absoluta o relativa en la secreción de insulina, reducción de la actividad biológica de ésta o ambas⁽¹⁾. La insulina es una proteína de 51 aminoácidos que es sintetizada en las células *beta* del páncreas^(1,2,3).

El páncreas está constituido por dos órganos funcionalmente distintos: el páncreas exócrino, la principal glándula digestiva del cuerpo y el páncreas endocrino, lugar donde se origina la insulina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático, mientras que la acción primordial de los productos del páncreas exócrino (enzimas digestivas), es el procesamiento de los alimentos ingeridos con la finalidad de que estén disponibles para su absorción. Las hormonas del páncreas endocrino modulan los otros aspectos de la nutrición, desde el índice de absorción de alimentos hasta el almacenamiento celular y el metabolismo de nutrientes. La disfunción del páncreas endocrino o respuestas anormales de sus hormonas en tejido blanco, dan como resultado trastornos graves en la homeostasis de nutrientes, incluso síndromes clínicos importantes agrupados con el nombre de diabetes sacarina o diabetes mellitus^(1,2,3).

EMBRIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas se forma por dos brotes originados del epitelio endodérmico del duodeno. El brote pancreático dorsal está situado frente al divertículo hepático y algo por arriba del mismo; en cambio el brote pancreático ventral, que consiste en porciones derecha e izquierda, se presenta en el ángulo que forma hacia abajo el primordio hepático y guardan íntima relación con el conducto colédoco. Cuando el duodeno gira hacia la derecha y adquiere la forma de "C" la yema pancreática ventral, con sus dos componentes fusionados, emigran dorsalmente de manera análoga al desplazamiento de la desembocadura del colédoco. El páncreas ventral se sitúa inmediatamente por debajo y detrás del páncreas dorsal. En etapa más avanzada ocurre fusión del parénquima y el sistema de conductos dorsal y ventral. El conducto pancreático común así formado desemboca en el duodeno junto con el conducto colédoco. En el 10% de los casos no hay fusión de los conductos y persiste en la forma doble original. Los islotes pancreáticos o de Langerhans se desarrollan a partir del tejido pancreático parenquimatoso en el tercer mes de vida intrauterina y están dispersos en la glándula. La secreción de insulina comienza en el quinto mes de la gestación aproximadamente⁽⁴⁾.

FACTORES PREDISPONENTES AMBIENTALES PARA DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE

INTRODUCCIÓN

La diabetes sacarina clínica es un síndrome que se caracteriza por metabolismo alterado, con hiperglucemia inadecuada debida ya sea a deficiencia absoluta o relativa en la secreción de insulina, reducción de la actividad biológica de ésta o ambas⁽¹⁾. La insulina es una proteína de 51 aminoácidos que es sintetizada en las células *beta* del páncreas^(1,2,3).

El páncreas está constituido por dos órganos funcionalmente distintos: el páncreas exócrino, la principal glándula digestiva del cuerpo y el páncreas endocrino, lugar donde se origina la insulina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático, mientras que la acción primordial de los productos del páncreas exócrino (enzimas digestivas), es el procesamiento de los alimentos ingeridos con la finalidad de que estén disponibles para su absorción. Las hormonas del páncreas endocrino modulan los otros aspectos de la nutrición, desde el índice de absorción de alimentos hasta el almacenamiento celular y el metabolismo de nutrientes. La disfunción del páncreas endocrino o respuestas anormales de sus hormonas en tejido blanco, dan como resultado trastornos graves en la homeostasis de nutrientes, incluso síndromes clínicos importantes agrupados con el nombre de diabetes sacarina o diabetes mellitus^(1,2,3).

EMBRIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas se forma por dos brotes originados del epitelio endodérmico del duodeno. El brote pancreático dorsal está situado frente al divertículo hepático y algo por arriba del mismo; en cambio el brote pancreático ventral, que consiste en porciones derecha e izquierda, se presenta en el ángulo que forma hacia abajo el páncreas y guardan íntima relación con el conducto colédoco. Cuando el duodeno gira hacia la derecha y adquiere la forma de "C" la yema pancreática ventral, con sus dos componentes fusionados, emigran dorsalmente de manera análoga al desplazamiento de la desembocadura del colédoco. El páncreas ventral se sitúa inmediatamente por debajo y detrás del páncreas dorsal. En etapa más avanzada ocurre fusión del parénquima y el sistema de conductos dorsal y ventral. El conducto pancreático común así formado desemboca en el duodeno junto con el conducto colédoco. En el 10% de los casos no hay fusión de los conductos y persiste en la forma doble original. Los islotes pancreáticos o de Langerhans se desarrollan a partir del tejido pancreático parenquimatoso en el tercer mes de vida intrauterina y están dispersos en la glándula. La secreción de insulina comienza en el quinto mes de la gestación aproximadamente⁽⁴⁾.

ANATOMÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es un órgano intraabdominal, su cabeza está dentro de la concavidad del duodeno y su cuerpo se extiende hacia el bazo, que la cola llega a tocar⁽²⁾. Se fija sólidamente al duodeno por medio de tractos conjuntivos; también contribuyen a su fijación los vasos y los canales excretores de la glándula. Se encuentra situado por delante de los gruesos vasos abdominales y corresponde a la segunda y tercera vértebras lumbares. Por medio del peritoneo se fija a la pared posterior del abdomen, sobre todo la cabeza y el cuerpo, pues la cola queda relativamente móvil y unida al bazo por los vasos esplénicos y el epiplón pancreaticoesplénico. Tiene una longitud de 15 cm, siete centímetros de altura y dos a tres centímetros de espesor. Se distinguen tres porciones *cabeza* (extremidad derecha), *cola* (extremidad izquierda), *cuerpo* (porción intermedia). Las vías excretoras del páncreas se hallan formadas por los finos conductos intralobulares (conductos intercalares), estos conductos convergen entre sí para formar los conductos interlobulares que caminan en los tabiques conjuntivos interlobulares y desembocan en el conducto de Wirsung y en el conducto accesorio. *El conducto de Wirsung* ocupa el eje longitudinal del páncreas y se extiende de la cola a la cabeza de la glándula, se adosa a la extremidad del colédoco, con el cual atraviesa la pared del duodeno para desembocar en la ampolla de Vater. *El conducto accesorio* nace del conducto principal al nivel del cuello de la glándula y atraviesa la cabeza del páncreas y la pared del duodeno para desembocar en la carúncula menor de Santorini, situada a dos o tres centímetros por arriba de la ampolla de Vater. El páncreas recibe sangre de la arteria pancreaticoduodenal derecha superior e inferior, ramas de la gastroduodenal, que se anastomosan en la cara posterior del páncreas con la pancreaticoduodenal izquierda, rama de la mesentérica superior. El cuerpo y la cola reciben sangre arterial de la esplénica y de la pancreática inferior, rama de la mesentérica superior. El drenaje venoso es a la vena porta, mesentérica superior y la vena esplénica. Los linfáticos nacen de redes cerradas en el interior del tejido pancreático, desembocan en la cadena esplénica, cadena mesentérica superior, cadena pancreaticoduodenal y pancreaticoesplénica. Los nervios proceden del plexo solar⁽⁷⁾.

ANATOMÍA MICROSCÓPICA Y FISIOLÓGICA DEL PÁNCREAS

La cápsula de tejido conectivo que separa el tejido pancreático de las estructuras adyacentes es extraordinariamente fina, desde ésta penetran tabiques de tejido conectivo que dividen al páncreas en lobulillos (tabique interlobulillar), suele haber notable condensación de tejido conectivo denso alrededor del conducto de Wirsung o principal de la glándula y de sus ramas más inmediatas (conducto interlobulillar). Tienen la función de sostén interno⁽²⁾. La mayor parte de sus células están dispuestas en acinos, que son los encargados de la secreción exócrina. Los acinos están dispuestos en forma irregular y entre ellos existe poco tejido conectivo laxo o areolar que contiene capilares, de tal forma que un corte muestra los acinos en todos los planos imaginables, un fino retículo de tejido conectivo llena los espacios entre acinos individuales y transporta capilares y fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo. El páncreas endocrino consta de 0,7 a 1 millón de pequeñas glándulas endocrinas (islotos de langerhans). El volumen de los islotos comprende 1 a

ANATOMÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es un órgano intraabdominal, su cabeza está dentro de la concavidad del duodeno y su cuerpo se extiende hacia el bazo, que la cola llega a tocar(7). Se fija sólidamente al duodeno por medio de tractos conjuntivos; también contribuyen a su fijación los vasos y los canales excretores de la glándula. Se encuentra situado por delante de los gruesos vasos abdominales y corresponde a la segunda y tercera vértebras lumbares. Por medio del peritoneo se fija a la pared posterior del abdomen, sobre todo la cabeza y el cuerpo, pues la cola queda relativamente móvil y unida al bazo por los vasos esplénicos y el epiplón pancreaticoesplénico. Tiene una longitud de 15 cm, siete centímetros de altura y dos a tres centímetros de espesor. Se distinguen tres porciones *cabeza* (extremidad derecha), *cola* (extremidad izquierda), *cuerpo* (porción intermedia). Las vías excretoras del páncreas se hallan formadas por los finos conductos intralobulares (conductos intercalares), estos conductos convergen entre sí para formar los conductos interlobulares que caminan en los tabiques conjuntivos interlobulares y desembocan en el conducto de Wirsung y en el conducto accesorio. *El conducto de Wirsung* ocupa el eje longitudinal del páncreas y se extiende de la cola a la cabeza de la glándula, se adosa a la extremidad del colédoco, con el cual atraviesa la pared del duodeno para desembocar en la ampolla de Vater. *El conducto accesorio* nace del conducto principal al nivel del cuello de la glándula y atraviesa la cabeza del páncreas y la pared del duodeno para desembocar en la carúncula menor de Santorini, situada a dos o tres centímetros por arriba de la ampolla de Vater. El páncreas recibe sangre de la arteria pancreaticoduodenal derecha superior e inferior, ramas de la gastroduodenal, que se anastomosan en la cara posterior del páncreas con la pancreaticoduodenal izquierda, rama de la mesentérica superior. El cuerpo y la cola reciben sangre arterial de la esplénica y de la pancreática inferior, rama de la mesentérica superior. El drenaje venoso es a la vena porta, mesentérica superior y la vena esplénica. Los linfáticos nacen de redes cerradas en el interior del tejido pancreático, desembocan en la cadena esplénica, cadena mesentérica superior, cadena pancreaticoduodenal y pancreaticoesplénica. Los nervios proceden del plexo solar(7).

ANATOMÍA MICROSCÓPICA Y FISIOLÓGICA DEL PÁNCREAS

La cápsula de tejido conectivo que separa el tejido pancreático de las estructuras adyacentes es extraordinariamente fina, desde ésta penetran tabiques de tejido conectivo que dividen al páncreas en lobulillos (tabique interlobulillar), suele haber notable condensación de tejido conectivo denso alrededor del conducto de Wirsung o principal de la glándula y de sus ramas más inmediatas (conducto interlobulillar). Tienen la función de sostén interno(2). La mayor parte de sus células están dispuestas en acinos, que son los encargados de la secreción exócina. Los acinos están dispuestos en forma irregular y entre ellos existe poco tejido conectivo laxo o areolar que contiene capilares, de tal forma que un corte muestra los acinos en todos los planos imaginables, un fino retículo de tejido conectivo llena los espacios entre acinos individuales y transporta capilares y fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo. El páncreas endocrino consta de 0,7 a 1 millón de pequeñas glándulas endocrinas (islotos de langerhans). El volumen de los islotos comprende 1 a

1,5% de la masa total del páncreas y pesa alrededor de 1 a 2 gramos en el adulto, contienen cordones o cúmulos irregulares de células y capilares⁽²⁾. Las fibras reticulares en relación con los capilares son los que brindan el sostén interno a los islotes, sin embargo no hay demasiado tejido conectivo en los islotes, pues si lo hubiera, la secreción de las células difícilmente podría penetrar en los capilares. El conducto principal del páncreas (de Wirsung), con epitelio cilíndrico con células caliciformes intercaladas, está recubierto de tejido conectivo que le forma una especie de esqueleto y a partir de él salen ramas laterales regularmente formando un ángulo, éstas transcurren entre los lobulillos (interlobulillares) cubiertos de epitelio cilíndrico bajo que dan origen a los conductos intralobulillares con epitelio cilíndrico, bajo o cúbico que penetran dentro de los lobulillos, de estos se originan los conductos intercalados, finísimos conductillos, recubiertos de epitelio cúbico aplanado y que llegan a penetrar en la parte central de los acinos y se les identifica en forma de células centroacinares.⁽⁶⁾ En los islotes se han identificado al menos cuatro tipos celulares (*A, B, D, F*), los cuales no están distribuidos en forma uniforme a través del páncreas. Los islotes del área del lóbulo posterior (porción posterior de la cabeza), que tiene su origen en el brote ventral primordial embrionario, consisten en 80 a 85% de células *F* productoras de *polipéptido pancreático* (36 a.a., PM 4,200), su acción fisiológica general es aún desconocida, poco se sabe de su biosíntesis, los valores circulantes aumentan en respuesta a una comida mixta, pero la vagotomía inhibe ésta respuesta. El valor basal promedio de 24 ± 4 pmol/L y pueden elevarse debido a diversos factores (envejecimiento, abuso de alcohol, diarrea, insuficiencia renal crónica, hipoglucemias o trastornos inflamatorios). La mayoría de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos se encuentran valores plasmáticos mayores de 300 pmol/L. Células *D* productoras de *somatostatina* (14 a.a., PM 1640), el gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 13, que codifica un péptido de 116 a.a. (preprosomatostatina), identificada por primera vez en el hipotálamo y debe su nombre a su capacidad para inhibir la secreción de hormona de crecimiento, se ha identificado además en diversos tejidos que incluyen muchas áreas del cerebro, tubo digestivo y páncreas. Cerca del 5-10% de la inmunoreactividad semejante a somatostatina se debe a prosomatostatina de 28 a.a. (predomina en el intestino), es 10 veces más poderoso que la somatostatina -14 para inhibir GH e insulina. Casi cualquier estimulante de la liberación de insulina también libera somatostatina (incluye glucosa, arginina, hormonas gastrointestinales y tolbutamida). Aparentemente su función más importante es parácrina en los islotes pancreáticos y los tejidos del tubo digestivo. Actúa de varias formas para restringir el desplazamiento de nutrientes desde el tubo digestivo hacia la circulación (prolonga el tiempo de vaciamiento, disminuye la producción de ácido gástrico y gastrina, reduce la secreción pancreática exócrina, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y retrasa la absorción de xilosa). Células *A* productoras de *glucagon* secretagogo insulínico (29 a.a., PM 3,485), cuyo gen se localiza en el cromosoma 2 humano, deriva de una gran molécula precursora de 160 a.a. dentro de ésta molécula hay otros péptidos conectados en tándem: Péptido semejante a glicentina, glucagon, péptido 1 semejante al glucagon 8 péptido 2 semejante al glucagon (GLP-1 y GLP-2). Los valores promedio del glucagon inmunoreactivo en humanos en ayuno es de 75 pg/ml (25 pmol/L), solo 30-40% de esto es realmente glucagon pancreático el resto son moléculas con inmunoreactividad al glucagon (proglucagon, glicentina, GLP 1 y GLP 2). La vida media en la circulación del glucagon pancreático es de 3-6 minutos, se elimina principalmente por hígado y riñón. La glucosa inhibe la secreción de glucagon (se encuentra en discusión si tal inhibición es directa o a través de liberación de insulina y somatostatina que se sabe inhiben de manera directa las células *A*). Muchas sustancias estimulan la liberación de glucagon como arginina, alanina, catecolaminas, hormonas gastrointestinales (colecistocinina, gastrina y PIG), estimulación simpática y parasimpática y glucocorticoides. Los valores altos de ácidos grasos circulantes se relacionan con supresión de la secreción de glucagon. El glucagon participa en un mecanismo humoral para hacer disponible la energía de los tejidos entre comidas, cuando no hay alimento disponible para absorción (estimula la degradación de glucógeno almacenado, mantiene la

formación hepática de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogénesis) y estimula la salida por el hígado de cuerpos cetónicos a partir de precursores de ácidos grasos (cetogénesis)⁽²⁾. En contraste los islotes localizados en la porción anterior de la cabeza, cuerpo y cola, son originarios del brote embrionario dorsal, contiene principalmente células *B*, 70 a 80% de las células de los islotes, secretoras de *insulina* y un *polipéptido amiloide (amilina)*. Éste último es un péptido recientemente identificado compuesto de 37 a.a. que se almacena con la insulina en las células beta pancreáticas (una molécula de amilina por 100 de insulina). Es cosecretado con la insulina en respuesta a la glucosa y otros estímulos, no se ha determinado la función, pero, parece producir depósitos de material amiloide (proteínas fibrilares insolubles) en los islotes pancreáticos de la mayoría de los pacientes diabéticos tipo II de larga evolución, que pueden presentarse dentro de las células beta pancreáticas. Algunos informes mencionan que puede producir resistencia a la insulina cuando se administra por vía intravenosa a dosis suprafisiológicas. La *Insulina* (proteína de 51 a.a., contenida en dos cadenas: cadena *a* con 21 a.a. y una cadena *b* con 30 a.a. unidas por dos puentes disulfuro, con un puente disulfuro más, que enlaza las posiciones 6 y 11 de la cadena *a*, PM 5,808), cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 11, inicialmente sintetizado como preproinsulina (PM 11,500), desdoblado por enzimas microsomales en proinsulina (86 aminoácidos, PM 9,000), posteriormente fragmentado por enzimas proteolíticas en los gránulos secretores en *péptido C* (31 a.a.), sin actividad biológica conocida, liberado en cantidades equimolares con la insulina. La secreción estimulada de insulina es la que ocurre en respuesta a estímulos exógenos, in vivo ésta es la respuesta de las células beta a la ingestión de alimentos, la glucosa es el estimulante directo más poderoso para la secreción de insulina cuyo mecanismo no es bien conocido, otros estimulantes directos son: leucina, estimulación vagal y sulfonilureas, otros factores amplifican la liberación inducida por insulina como: hormonas entéricas (péptido intestinal similar al glucagon, péptido inhibidor de gastrina, colecistocinina, secretina, gastrina), neuronales (estimulación beta adrenérgica) y aminoácidos (arginina). Los inhibidores de la liberación de insulina como: Neuronal (estimulantes alfa adrenérgicos), Humoral (somatostatina) y Medicamentos (diazóxido, fenitoína, vinblastina, colchicina), los efectos en el metabolismo se discuten mas adelante^(2,3). La insulina de cerdo difiere solo en un aminoácido (alanina en lugar de treonina, posición *b* 30) en el carboxilo terminal de la cadena *b*. La insulina de res difiere en tres aminoácidos (alanina en lugar de treonina en *a* 8 y *b* 30 y valina en lugar de isoleucina en *a* 10)^(1,2,3,7). La insulina humana tiene una vida media en la circulación de 3-5 minutos, se cataboliza principalmente por insulinasas en hígado, riñón y placenta, cerca del 50% de la insulina se elimina por un solo paso a través del hígado. La concentración basal de insulina en sangre de humanos en ayuno tiene como promedio 10 MU/ml (0.4 ng/ml o 69 pmol/l), en controles normales rara vez se eleva mas de 100 MU/ml (690 pmol/l) después de una comida normal. El aumento en la concentración de insulina se inicia 8-10 minutos después de la alimentación y llega al máximo a los 30-45 minutos⁽²⁾. La acción de la insulina se inicia con la fijación de ésta al receptor en la superficie de la membrana de la célula blanco, muchas células del cuerpo parecen tener receptores específicos de superficie para insulina (tejido adiposo, hígado, y células musculares principalmente), se ha demostrado que estos receptores son glucoproteínas que fijan insulina con rapidez, con alta especificidad y afinidad bastante alta para fijar cantidades picomolares. Después de que la insulina se une a su receptor, se internalizan varios complejos insulina-receptor, sin embargo aún se desconocen los efectos de estos complejos. Las anomalías de los receptores de insulina (en concentración, afinidad o ambos) afectan la acción de la insulina. La "regulación a la baja" es un fenómeno en el cual el número de receptores para insulina está disminuido en respuesta a los valores de insulina crónicamente elevados, quizá por aumento en la degradación intracelular, las enfermedades relacionadas incluyen obesidad, alta ingesta de carbohidratos y quizá sobreinsulinización exógena crónica. Por otro lado, cuando los valores de insulina son bajos, la fijación al receptor tiene regulación a la alta, las condiciones asociadas con éste fenómeno incluyen ejercicio y ayuno. La presencia de

cantidades elevadas de cortisol disminuyen la fijación de insulina al receptor, aunque no está claro si esto es un efecto directo de la hormona o uno que está mediado a través de los aumentos concomitantes en el valor de insulina(2).

La función principal de la insulina es promover el almacenamiento de los nutrientes ingeridos. Aunque directa o indirectamente interviene en la función de casi todos los tejidos del cuerpo, nos enfocaremos a los tres principales de almacenamiento de energía: hígado, músculo y tejido adiposo. El efecto paracrino de la insulina sobre las células A disminuye la secreción de glucagón. La somatostatina que se libera a partir de las células D en respuesta a la mayor parte de los mismos estímulos que provocan la liberación de insulina, también actúan para inhibir la secreción de glucagón. La glucosa estimula solo a las células B y D (cuyos productos inhiben a las células A), mientras que los aminoácidos estimulan al glucagón así como a la insulina, el tipo y cantidad de hormona liberada de los islotes durante una comida depende de la relación de carbohidratos y proteínas ingerida. El efecto endocrino de la insulina alcanza en primer lugar al **HÍGADO** a través del flujo sanguíneo, ejerciendo su acción en dos formas principales. 1).- Promueve el anabolismo: Promueve la síntesis y almacenamiento de glucógeno, al mismo tiempo que inhibe su degradación. El hígado tiene una capacidad de almacenamiento de glucógeno de 100-150 gr. de glucógeno o aproximadamente 440 kcal de energía. Aumenta la síntesis de proteínas y triacilglicérols, y la formación de VLDL. Inhibe la gluconeogénesis y promueve la glucólisis a través de sus efectos sobre las enzimas de la vía glucolítica. 2).- Inhibe el catabolismo: Revierte los sucesos catabólicos del estado postabsortivo al inhibir la glucogenólisis, cetogénesis y gluconeogénesis hepática(2,3).

A nivel de **MÚSCULO**, promueve la síntesis de proteínas al aumentar el transporte de aminoácidos, así como estimular la síntesis de proteínas ribosomales. Además estimula la síntesis de glucógeno para reemplazar el utilizado por la actividad muscular, esto se logra al incrementar el transporte de glucosa hacia la célula muscular y facilitar la actividad de la glucógeno sintetasa e inhibir la actividad de la glucógeno fosforilasa. Aproximadamente 500-600 gr. de glucógeno se almacenan en el tejido muscular de un varón de 70 kg., pero debido a la carencia de glucosa 6-fosfatasa en este tejido, no puede utilizarse como fuente de glucosa sanguínea, excepto al aportar lactato indirectamente al hígado, para su conversión en glucosa(2,3).

TEJIDO GRASO: La grasa, en forma de triacilglicérols, es la forma más eficiente para almacenar energía. proporciona 9 kcal. por gramo de sustancia almacenada, en oposición a las 4 kcal/gr. proporcionadas por las proteínas o carbohidratos. En el varón típico de 70 kg., el contenido de energía del tejido adiposo es cercano a 100,000 Kcal.. Promueve el almacenamiento de triacilglicérols en los adipocitos mediante diversos mecanismos: a).- Induce producción de lipoproteinlipasa que lleva a hidrólisis de triacilglicérol de las lipoproteínas circulantes. b).- Aumenta el transporte de glucosa hacia los adipocitos, incrementa la disponibilidad de alfa-glicerofosfato, sustancia utilizada en la esterificación de los ácidos grasos libres a triacilglicérols. c).- Inhibe la lipólisis intracelular de los triacilglicérols almacenados, al inhibir la lipasa intracelular (lipasa hormona-sensible)(2).

La oxidación de glucosa es una fuente importante de energía para muchas células del cuerpo y en especial, es esencial para la función del cerebro ya que las membranas celulares son impermeables a moléculas hidrofílicas como glucosa, todas las células requieren proteínas acarreadoras para transportar glucosa a través de las membranas bilipídicas hacia el citosol. Mientras que el intestino y riñón tienen un cotransportador de energía dependiente de Na^+ -glucosa, todas las otras células cuentan con transportadores no dependientes de energía que facilitan la difusión de glucosa desde concentraciones altas a concentraciones menores a través de las membranas celulares. Se han descrito al menos cinco "transportadores facilitadores de glucosa" los cuales tienen diferente afinidad por ella. Se han enumerado según el orden de identificación: GLUT 1, presente en todos los tejidos del humano, tiene alta afinidad por la glucosa y puede transportarla aún en concentraciones relativamente bajas como las que se encuentran en

estado basal, son un componente importante en el sistema vascular cerebral. GLUT 2, posee muy baja afinidad por la glucosa y parece actuar como transportador sólo cuando los valores de glucosa son relativamente altos como en el estado posprandial (células *B* pancreáticas y hepáticas), de manera que la difusión de glucosa hacia estas células se facilita sólo cuando hay hiperglucemia, esto evita la captación hepática de glucosa o la descarga inapropiada de insulina durante el estado basal o durante el ayuno. GLUT 3, también se encuentran en todos los tejidos, son el principal transportador de glucosa en la superficie de la neurona, con afinidad muy alta por la glucosa y es el responsable de transferir la glucosa desde el líquido cefaloraquídeo a la neurona. GLUT 4 se encuentra en músculo esquelético y tejido adiposo, parece estar secuestrado dentro de un compartimento intracelular y no es capaz de funcionar como transportador de glucosa hasta que una señal de insulina lo transloca hacia la membrana celular, donde facilita la entrada de glucosa hacia estos almacenes después de una comida. Y GLUT 5, se expresa en el borde en cepillo de las células del intestino delgado humano y sus propiedades bioquímicas sugieren que es principalmente un transportador de fructosa, también se expresa en células hepáticas y espermatozoides(2).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La diabetes mellitus es una enfermedad que se conoce desde la antigüedad, los signos jeroglíficos de los papiros médicos describen enfermedades y tratamientos de la época. En el más extenso e importante *Papiro de Ebers*, fechado en el noveno año de reinado de amenofis I (1536 a.C.), se hace referencia a un padecimiento caracterizado por la producción de orina en abundancia. Los hindúes en el *Ayur veda de susruta* la enfermedad se denomina "*Madhumena*" que significa "orina de miel" (siglo VI a.C.). Galeno (131-201 d.C.) describió a la diabetes mellitus como una debilidad de los riñones. Fue Areteo de Capadocia, médico griego que vivió en Alejandria a principios del siglo II, quien dio el nombre a ésta "*licuefacción de la carne y los huesos en orina*", la llamó **DIABETES**, palabra griega que significa "*sifón*".

En los siglos III a VI eruditos de China, Japón e India escribieron a cerca de una condición asociada a poliuria con orina dulce y adhesiva. No obstante que durante siglos se supo que la orina del diabético era azucarada, cupo a Willis en 1674 la observación "*como imbuida de miel y azúcar*", se estableció así la denominación de **DIABETES MELLITUS** (Mellitus = "*Miel*"). Un siglo más tarde Dobsón (1776) demostró que la dulzura se debía a la presencia de azúcar fermentable.

Chevreul (1815) identificó el azúcar en la orina del diabético como "**glucosa**".

Claude Bernard (1849), descubrió el glucógeno en el hígado y provocó hiperglucemia por lesión del sistema nervioso central, llevó a cabo determinaciones cuantitativas de azúcar en la sangre.

Paul Langerhans (1869) descubrió los islotes celulares del páncreas.

Oscar Minkowski y J. Von Mering descubrieron accidentalmente que la pancreatectomía total de un animal de experimentación daba lugar a diabetes mellitus, y en 1892 logró la desaparición temporal de la diabetes mellitus en perros mediante la implantación subcutánea de el páncreas extirpado.

Laguesse (1893) afirmó que las células de los islotes producían una hormona.

Al finalizar el siglo Opia notó que los pacientes que morían a causa de la diabetes mellitus revelaban lesión en las células beta.

estado basal, son un componente importante en el sistema vascular cerebral. GLUT 2, posee muy baja afinidad por la glucosa y parece actuar como transportador sólo cuando los valores de glucosa son relativamente altos como en el estado posprandial (células *B* pancreáticas y hepáticas), de manera que la difusión de glucosa hacia estas células se facilita sólo cuando hay hiperglucemia, esto evita la captación hepática de glucosa o la descarga inapropiada de insulina durante el estado basal o durante el ayuno. GLUT 3, también se encuentran en todos los tejidos, son el principal transportador de glucosa en la superficie de la neurona, con afinidad muy alta por la glucosa y es el responsable de transferir la glucosa desde el líquido cefaloraquídeo a la neurona. GLUT 4 se encuentra en músculo esquelético y tejido adiposo, parece estar secuestrado dentro de un compartimento intracelular y no es capaz de funcionar como transportador de glucosa hasta que una señal de insulina lo transloca hacia la membrana celular, donde facilita la entrada de glucosa hacia estos almacenes después de una comida. Y GLUT 5, se expresa en el borde en cepillo de las células del intestino delgado humano y sus propiedades bioquímicas sugieren que es principalmente un transportador de fructosa, también se expresa en células hepáticas y espermatozoides(2).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La diabetes mellitus es una enfermedad que se conoce desde la antigüedad, los signos jeroglíficos de los papiros médicos describen enfermedades y tratamientos de la época. En el más extenso e importante *Papiro de Ebers*, fechado en el noveno año de reinado de amenofis I (1536 a.C.), se hace referencia a un padecimiento caracterizado por la producción de orina en abundancia. Los hindúes en el *Ayur veda de susruta* la enfermedad se denomina "*Madhumena*" que significa "orina de miel" (siglo VI a.C.). Galeno (131-201 d.C.) describió a la diabetes mellitus como una debilidad de los riñones. Fue Areteo de Capadocia, médico griego que vivió en Alejandria a principios del siglo II, quien dio el nombre a ésta "*licuefacción de la carne y los huesos en orina*", la llamó **DIABETES**, palabra griega que significa "*sifón*".

En los siglos III a VI eruditos de China, Japón e India escribieron a cerca de una condición asociada a poliuria con orina dulce y adhesiva. No obstante que durante siglos se supo que la orina del diabético era azucarada, cupo a Willis en 1674 la observación "*como imbuida de miel y azúcar*", se estableció así la denominación de **DIABETES MELLITUS** (Mellitus = "*Miel*"). Un siglo más tarde Dobsón (1776) demostró que la dulzura se debía a la presencia de azúcar fermentable.

Chevreul (1815) identificó el azúcar en la orina del diabético como "**glucosa**".

Claude Bernard (1849), descubrió el glucógeno en el hígado y provocó hiperglucemia por lesión del sistema nervioso central, llevó a cabo determinaciones cuantitativas de azúcar en la sangre.

Paul Langerhans (1869) descubrió los islotes celulares del páncreas.

Oscar Minkowski y J. Von Mering descubrieron accidentalmente que la pancreatectomía total de un animal de experimentación daba lugar a diabetes mellitus, y en 1892 logró la desaparición temporal de la diabetes mellitus en perros mediante la implantación subcutánea de el páncreas extirpado.

Laguesse (1893) afirmó que las células de los islotes producían una hormona.

Al finalizar el siglo Opia notó que los pacientes que morían a causa de la diabetes mellitus revelaban lesión en las células beta.

Grug Ludwig Zuelzer (1900), un internista de Berlín, trató a un paciente diabético moribundo con extracto de páncreas. Aunque éste paciente mejoró en forma temporal, falleció cuando el extracto se agotó.

De Meyer (1909) dio el nombre de insulina a la aún hipotética hormona de los islotes.

Nicolas Paulesco (1916-1920), fisiólogo Rumano, condujo una serie de experimentos, en las cuales encontró que las inyecciones de extracto de páncreas reducían el azúcar y cetonas de la orina de perros diabéticos.

Sin conocer gran parte de éstos trabajos anteriores (1921), Frederick G. Banting, un joven cirujano canadiense inició búsqueda del principio antidiabético del páncreas. Banting supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona era destruida por digestión proteolítica antes de la extracción o durante ella. Junto con un estudiante de cuarto año de la carrera de medicina, Charles H. Best, intentó superar el problema ligando los conductos pancreáticos. El tejido acinar degeneró, mientras que los islotes no se modificaron, el tejido fue extraído con etanol y ácido. Banting y Best obtuvieron así un extracto pancreático que resultó efectivo para disminuir la concentración de glucosa en perros diabéticos. El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fue *Leonard Thompson* de 14 años de edad. Éste paciente ingresó al Hospital General de Toronto con una glucemia de 500 mg/dl y excretaba 3-5 litros de orina diariamente. A pesar del rígido control de la dieta (450 kcal/día), continuó con glucosuria y sin insulina, el desenlace más probable era la muerte al cabo de unos pocos meses. La administración de los extractos de Banting y Best redujo la glucemia y la glucosuria. Se iniciaron entonces inyecciones diarias y se observó una mejoría inmediata. La glucosuria se redujo desde más de 100 a solo 7,5 gr/día, más aún, "el niño adquirió mayor lucidez, su aspecto mejoró y manifestó que se sentía más fuerte". Así la terapia substitutiva de la hormona recientemente descubierta había interrumpido un trastorno metabólico que de otro modo hubiera resultado fatal. Banting y Best sufrieron muchas dificultades y contratiempos durante el año siguiente, ya que era difícil obtener extractos activos en forma reproducible. Ésto llevó a participar más intensamente a Macleod y además Banting pidió ayuda a J.B Collip, un químico con experiencia en extracción y purificación de la adrenalina. Finalmente se obtuvieron extractos estables y muy pronto pacientes de muchas partes de América del Norte fueron tratados con insulina. El premio Nobel de Medicina y Fisiología fue otorgado a Banting y Macleod con notable rapidez (1923), el premio fue compartido con Best y Collip.

Seal Harris (1924) señaló al hiperinsulinismo como una posible causa de hipoglucemia espontánea.

E. Frank, M. Nothmann y A. Wagner (1926) introdujeron las biguanidas en el tratamiento de la diabetes; sin embargo fueron abandonadas en 1940. Abel consiguió cristalizar la insulina en ese mismo año.

Walder, Allan, Power y Robertson (1927) publicaron el primer caso de hiperinsulinismo orgánico.

Howland, Campbell, Maltaby y Robinson (1929) extirparon un tumor de los islotes y consiguieron por primera vez la curación de un caso de hiperinsulinismo. H. C. Hagedorn produjo la primera insulina fiable de acción prolongada.

Quest (1942) señaló la aparición de hipocalcemia durante el tratamiento de la acidosis diabética.

M. Janbon (1942) observó la acción hipoglucemiante de las sulfamidas recomendadas para el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Dunn Sheehan y MacLetchie (1943) descubrieron la diabetes por aloxano.

S. A. Berson y R. S. Yalow (1957) midieron la concentración plasmática de insulina por método radioinmunológico.

La secuencia de aminoácidos de la hormona fue establecida por Sanger (1960), lo cual permitió la síntesis completa de la proteína de forma independiente (1963) por Katsoyannis en EE. UU., H. Zahn en Alemania y Niu China, la elucidación de su estructura tridimensional en porcinos por Hodkin (1969).

Schlichtrull desarrollo preparados puros de insulina (monocomponente, Insulina MC).

Rinderknecht y Humbel (1978), Froesch y otros estructuraron el papel fisiológico de las hormonas polipeptídicas similares a la insulina IGF 1 e IGF 2(8,9).

Desde 1978 se desarrolló el sistema de infusión de insulina en asa cerrada y abierta (bombas), como instrumento terapéutico, autocontrol de la glucemia y HbA1c, patogenia vírica y autoinmune de la diabetes tipo 1, laserterapia y fotocoagulación de la retina, vitrectomía, hemodíalisis, diálisis peritoneal crónica y trasplante renal, trasplante de páncreas y de islotes pancreáticos introducción de la insulina recombinante humana, que se produce mediante tecnología ADN recombinante.

Usando células comunes de levaduras de panadero (*Saccharomyces cerevisiae*) o bacterias *E. Coli*, se inserta en la célula una secuencia específica de DNA, o de gen para codificar como precursor de insulina humana, este gen construido sintéticamente dirige a la célula para producir miniproinsulina (diferente a la proinsulina humana natural). Las células así programadas tienen la capacidad de secretar un precursor de insulina humana de cadena sencilla, en el caldo de fermentación, éste caldo se centrifuga para eliminar las células, se filtra el líquido residual y se purifica para extraer la molécula de miniproinsulina, la cual posee la estructura tridimensional correcta de las cadenas A y B de la insulina humana, así como los pliegues y puentes disulfuro preformados. Un proceso enzimático de conversión elimina el segmento del péptido conector (más pequeño que el de la síntesis en células beta). Los productos secundarios que resultan de este proceso de fermentación son sustancias orgánicas biodegradables que pueden utilizarse como fertilizantes, por lo tanto el proceso es adecuado en términos ambientales. Este meticuloso proceso de purificación produce insulina estructuralmente idéntica a la insulina humana y no contiene polipéptidos de levaduras o bacterias (el límite de detección es de 1 ppm). Esta fue aprobada para su comercialización en Reino Unido, Alemania y Estados Unidos en 1982, siguiendo con la aprobación en otros países.

La insulina semisintética se obtiene al convertir enzimáticamente la molécula de insulina porcina a otra de insulina humana. Éste proceso de transpeptidación se llevaba a cabo sustituyendo alanina en posición B 30 de la molécula de cerdo por treonina (el aminoácido en posición B 30 de la molécula de insulina humana).

En 1997 llega al mercado mexicano la *insulina lispro*, análogo de la insulina humana de acción rápida, producido por tecnología DNA recombinante, en la cual, los aminoácidos prolina y lisina que normalmente ocupan la posición 28 y 29 respectivamente de la cadena beta de la molécula de insulina, han sido invertidos. Se sintetiza de manera similar que la insulina regular, en una cepa no patógena de *Escherichia coli* que ha sido alterada genéticamente por la adición del gen de insulina lispro. Esta nueva insulina es equipotente a la insulina humana en base molar, con un comienzo de acción más corto, aproximadamente 15 minutos después de su administración, está relacionado directamente con la velocidad de absorción más rápida, con un pico de acción más temprano (30 a 90 minutos) y una duración de la actividad hipoglucemiante más corta que la insulina humana regular en promedio 4 a 5 horas.

DEFINICIÓN

la diabetes mellitus no es una enfermedad que pueda definirse en sentido clásico y estricto. No existe una definición que abarque en su totalidad las alteraciones anatómicas, químicas y fisiopatológicas. Actualmente se consideran en su etiología factores genéticos y ambientales aún en proceso de dilucidar, que siempre originan disminución absoluta o relativa de la insulina o sus funciones⁽¹⁾. Es un síndrome caracterizado por una anomalía del metabolismo de los hidratos de carbono la cual provoca hiperglucemia^(10,11,12). Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de un defecto en la secreción de insulina, acción de insulina o de ambos. La hiperglucemia crónica esta asociada con daño crónico, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos^(11,13,14,15,16). Predispone a ciertas patologías microvasculares específicas, como son retinopatía, nefropatía y neuropatía^(1,2,3,10). Es la endocrinopatía mas frecuente en todo el mundo tanto en niños como adultos^(1,10). Debe considerarse a la diabetes mellitus como una enfermedad de la civilización ya que ha mostrado un aumento claro con los cambios en la urbanización, las normas de trabajo y los hábitos de alimentación.

CLASIFICACIÓN

La clasificación clásica y las bases para el diagnóstico usado en Estados Unidos fue desarrollada por el grupo nacional de datos sobre diabetes (GNDD) y publicada en 1979. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980. En mayo de 1995 se estableció el comité de expertos internacional en diabetes para revisar la literatura científica desde 1979, para decidir los cambios a realizar en la clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus, que culmina con su reporte y publicación en julio de 1997^(11,12).

DEFINICIÓN

la diabetes mellitus no es una enfermedad que pueda definirse en sentido clásico y estricto. No existe una definición que abarque en su totalidad las alteraciones anatómicas, químicas y fisiopatológicas. Actualmente se consideran en su etiología factores genéticos y ambientales aún en proceso de dilucidar, que siempre originan disminución absoluta o relativa de la insulina o sus funciones⁽¹⁾. Es un síndrome caracterizado por una anomalía del metabolismo de los hidratos de carbono la cual provoca hiperglucemia^(10,11,12). Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de un defecto en la secreción de insulina, acción de insulina o de ambos. La hiperglucemia crónica esta asociada con daño crónico, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos^(11,13,14,15,16). Predispone a ciertas patologías microvasculares específicas, como son retinopatía, nefropatía y neuropatía^(1,2,3,10). Es la endocrinopatía mas frecuente en todo el mundo tanto en niños como adultos^(1,10). Debe considerarse a la diabetes mellitus como una enfermedad de la civilización ya que ha mostrado un aumento claro con los cambios en la urbanización, las normas de trabajo y los hábitos de alimentación.

CLASIFICACIÓN

La clasificación clásica y las bases para el diagnóstico usado en Estados Unidos fue desarrollada por el grupo nacional de datos sobre diabetes (GNDD) y publicada en 1979. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980. En mayo de 1995 se estableció el comité de expertos internacional en diabetes para revisar la literatura científica desde 1979, para decidir los cambios a realizar en la clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus, que culmina con su reporte y publicación en julio de 1997^(11,12).

Tabla 1—Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- I. Diabetes tipo 1*** (la destrucción de las células beta usualmente lleva a deficiencia absoluta de insulina)
- A.- Inmune
B.- idiopática
- II. Diabetes tipo 2** (puede ir desde predominio de resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina hasta predominio en defecto de secreción con resistencia a la insulina).
- III. Otros tipos específicos**
- A. Defecto genético de la función de las células beta**
- | | |
|--|---------------------|
| 1. Cromosoma 12, HNF-1 α (anteriormente MODY 3) | 4. DNA mitocondrial |
| 2. Cromosoma 7, glucokinasa (anteriormente MODY 2) | 5. Otros |
| 3. Cromosoma 20, HNF-4 α (anteriormente MODY 4) | |
- B. Defectos genéticos en la acción de la insulina**
- | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Resistencia a la insulina tipo A | 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall |
| 2. Leprechaunismo | 4. Diabetes lipotrófica y Otros |
- C. Enfermedades del páncreas exócrino**
- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 1. Pancreatitis | 5. Hemocromatosis |
| 2. Trauma / pancreatectomía | 6. Pancreatopatía fibrocalcúlosa |
| 3. Neoplasia | 7. Otros |
| 4. Fibrosis quística | |
- D. Endocrinopatías**
- | | |
|------------------------|--------------------|
| 1. Acromegalia | 5. Hipertiroidismo |
| 2. Síndrome de Cushing | 6. Somatostatina |
| 3. Glucagonoma | 7. Aldosteronoma |
| 4. Feocromocitoma | 8. Otros |
- E. Drogas o químicamente inducida**
- | | |
|---------------------|--------------------------------|
| 1. Vacor | 6. Diazóxido |
| 2. Pentamidina | 7. Agonistas beta adrenérgicos |
| 3. Ácido nicotínico | 8. Tiazidas |
| 4. Glucocorticoides | 9. Dilantín |
- 5.- Hormonas tiroideas 10 α -interferón y Otros**
- F. Infecciones**
- | | |
|----------------------|----------|
| 1. Rubéola congénita | 3. Otros |
| 2. Cytomegalovirus | |
- G. Formas no comunes de diabetes mediada inmunológicamente**
- | | |
|---|----------|
| 1. Síndrome "Stiff-man" | 3. Otros |
| 2. Anticuerpos antireceptor de insulina | |
- H. Otros síndromes genéticos algunas veces asociados a diabetes**
- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| 1. Síndrome de Down | 6. Corea de Huntington |
| 2. Síndrome de Klinefelter | 7. Sx. Laurence Moon Beidel |
| 3. Síndrome de Turnes | 8. Distrofia miotónica |
| 4. Síndrome de Wolfram | 9. Porfiria |
| 5. Ataxia de Friedreich | 10. Sx. de Prader Willi |
- IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)**

Fuente: Comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de diabetes *Diabetes Care* 20, 7, July 1997

Diabetes mellitus tipo 1. *Diabetes mediada inmunológicamente*, previamente conocida como diabetes mellitus insulino-dependiente, diabetes tipo 1 o diabetes juvenil, resulta de una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas(11,12). Marcadores de destrucción autoinmune incluyen: anticuerpos contra células insulares (ICAs), autoanticuerpos contra insulina (IAA), autoanticuerpos contra descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) y autoanticuerpos contra fosfatasa de la tirosina IA-2 y IA-2 β (11,17,18,19,20). Uno o habitualmente más de uno de estos anticuerpos están presentes en el 85-90%, cuando la primera hiperglucemia es detectada(11,17). Estos pacientes están también predispuestos a otras enfermedades autoinmunes, tales como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitiligo y anemia perniciosa(17,21). También la enfermedad está fuertemente relacionada a HLA (DR/DQ), los cuales pueden ser predisponentes o protectores(11,19,22,23). Los factores ambientales están también dentro de los factores predisponentes, el motivo de la presente descripción es investigar otro factor importante de riesgo para esta enfermedad ("alimentación temprana con leche de vaca") por lo cual realizaremos una descripción más amplia más adelante. *Diabetes idiopática*, algunas formas de diabetes mellitus no se identifica la etiología, algunos de estos pacientes tienen insulinopenia permanente y están propensos a la cetoacidosis, pero no tienen evidencia de autoinmunidad (solo la minoría de pacientes con diabetes tipo 1), la mayoría de origen africano o asiático. No tiene relación con HLA.

Diabetes mellitus tipo 2. Este tipo de diabetes previamente referido como diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes tipo 2 ó diabetes de inicio en el adulto, es un termino usado para individuos que tienen resistencia a la insulina y usualmente tienen relativa deficiencia de insulina, no requieren insulina para sobrevivir, la etiología de ésta es desconocida. La mayoría de los pacientes con ésta forma de diabetes son obesos y la obesidad por si misma produce cierto grado de resistencia a la insulina, los pacientes no obesos pueden tener un incremento en el porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal.(2,3,11,12) La cetoacidosis no es común aunque puede ocurrir en asociación con el estrés de otras enfermedades tales como infecciones. La hiperglucemia se desarrolla lenta y progresivamente por lo que pueden pasar varios años antes de ser diagnosticada por los síntomas clásicos de diabetes, lo cual eleva el riesgo de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Éstos pacientes tienen niveles séricos elevados de insulina secundaria a la resistencia periférica y ésta puede mejorar con la disminución de peso o con tratamiento farmacológico. El riesgo para desarrollar ésta forma de diabetes incrementa con la edad, obesidad y sedentarismo. Éste ocurre más frecuentemente en mujeres con previa diabetes mellitus gestacional y en individuos con hipertensión arterial y dislipidemia y su frecuencia varía en las diferentes razas y subgrupos étnicos, está fuertemente asociada con predisposición genética, sin embargo los complejos genéticos no están claramente definidos(11,12).

Otros tipos específicos de diabetes. *Defectos genéticos de las células beta.* Diversas formas de diabetes están asociadas con defectos monogénicos en la función de las células B, estas formas de diabetes están frecuentemente caracterizadas por inicio de hiperglucemia a edad temprana (generalmente antes de los 25 años), previamente referida como diabetes del adulto de inicio en el joven (MODY), con disminución en la producción de insulina con mínimo o ningún defecto en la acción de insulina, ellos tienen herencia autosómica dominante. Mutaciones puntuales en DNA mitocondrial pueden estar relacionadas con diabetes mellitus y sordera. Anormalidades genéticas que resultan en la inhabilidad para convertir la proinsulina a insulina están identificados en algunas familias(11).

Defecto genético en la acción de la insulina. Hay causas no usuales de diabetes que resulta de anormalidades determinados genéticamente de la acción de la insulina. Las anormalidades metabólicas asociadas con mutaciones en el receptor de insulina puede variar desde hiperinsulinemia y modesta

hiperglucemia hasta diabetes grave. Algunos individuos con estas mutaciones pueden tener acantosis nigricans, las mujeres pueden ser virilizadas, alargadas, quistes ováricos(11).

Enfermedades del páncreas exócrino. Procesos adquiridos que incluyen; pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía, carcinoma pancreático, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatopatía fibrocalculosa.

Endocrinopatías. Los excesos de las hormonas contrarreguladoras que antagonizan los efectos de la insulina pueden ser causa de diabetes, esta generalmente ocurre en individuos con preexistente defecto en la secreción de insulina y la hiperglucemia típicamente resuelve cuando es removido el exceso de hormonas.

Drogas o diabetes químicamente inducida. Muchas drogas pueden disminuir la secreción de insulina, esas drogas pueden no ser causa de diabetes por sí mismas pero pueden ser precipitantes en individuos con resistencia a insulina. Algunos tóxicos como Vacor (veneno para ratas) y pentamidina intravenosa pueden destruir permanentemente las células β pancreáticas. Algunas drogas pueden impedir la acción de la insulina como el ácido nicotínico y los glucocorticoides(11).

Infección. Ciertos virus pueden estar asociados con destrucción de las células β . la diabetes ocurre frecuentemente en pacientes con rubéola congénita(11,24).

Formas no comunes de diabetes mediadas inmunológicamente. En esta categoría hay dos condiciones conocidas. El síndrome de Stiff-man es una alteración autoinmune del sistema nervioso central caracterizado por endurecimiento de los músculos axiales, con espasmos dolorosos. Usualmente tienen títulos altos de autoanticuerpos GAD y aproximadamente una tercera parte desarrollan diabetes. y anticuerpos antireceptor de insulina

Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes. Muchos síndromes genéticos son acompañados por un incremento en la incidencia de diabetes mellitus (tabla 1). Adicionales manifestaciones incluyen diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica y sordera neural.

Diabetes mellitus gestacional. Es definido como algún grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocida por primera vez durante el embarazo. La definición aplica a pesar de que sea usado para el tratamiento la insulina o modificaciones en la dieta o de si la condición persiste después de el embarazo. Seis semanas o más después de finalizar el embarazo la mujer puede ser reclasificada como sigue; 1) Diabetes, 2) Glucemia en ayunas anormal, 3) Tolerancia a la glucosa alterada, o 4) normoglucemia. En la mayoría de casos de diabetes mellitus gestacional la regulación de la glucosa retorna a lo normal después del parto. Complica aproximadamente al 4% de todos los embarazos en Estados Unidos, resultando en 135,000 casos anualmente, la prevalencia puede variar de 1-14% de embarazos dependiendo de la población estudiada. Representa aproximadamente el 90% de todos los embarazos complicados por diabetes(11).

DIAGNÓSTICO

Pruebas para diabetes gestacional. Las recomendaciones previas sugerían que se realizara screening para todas las mujeres embarazadas, sin embargo hay ciertos factores que colocan a la mujer como bajo riesgo para desarrollar intolerancia a la glucosa durante el embarazo, éste grupo de bajo riesgo comprende mujeres que: a). menores de 25 años de edad, b). peso corporal normal, c). no tener historia familiar de diabetes y d). No ser miembro de un grupo étnico o racial con alta prevalencia de diabetes (Hispanos, Americanos nativos,

hiperglucemia hasta diabetes grave. Algunos individuos con estas mutaciones pueden tener acantosis nigricans, las mujeres pueden ser virilizadas, alargadas, quistes ováricos(11).

Enfermedades del páncreas exócrino. Procesos adquiridos que incluyen; pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía, carcinoma pancreático, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatopatía fibrocalculosa.

Endocrinopatías. Los excesos de las hormonas contrareguladoras que antagonizan los efectos de la insulina pueden ser causa de diabetes, esta generalmente ocurre en individuos con preexistente defecto en la secreción de insulina y la hiperglucemia típicamente resuelve cuando es removido el exceso de hormonas.

Drogas o diabetes químicamente inducida. Muchas drogas pueden disminuir la secreción de insulina, esas drogas pueden no ser causa de diabetes por sí mismas pero pueden ser precipitantes en individuos con resistencia a insulina. Algunos tóxicos como Vacor (veneno para ratas) y pentamidina intravenosa pueden destruir permanentemente las células β pancreáticas. Algunas drogas pueden impedir la acción de la insulina como el ácido nicotínico y los glucocorticoides(11).

Infección. Ciertos virus pueden estar asociados con destrucción de las células β . la diabetes ocurre frecuentemente en pacientes con rubéola congénita(11,24).

Formas no comunes de diabetes mediadas inmunológicamente. En esta categoría hay dos condiciones conocidas. El síndrome de Stiff-man es una alteración autoinmune del sistema nervioso central caracterizado por endurecimiento de los músculos axiales, con espasmos dolorosos. Usualmente tienen títulos altos de autoanticuerpos GAD y aproximadamente una tercera parte desarrollan diabetes. y anticuerpos antireceptor de insulina

Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes. Muchos síndromes genéticos son acompañados por un incremento en la incidencia de diabetes mellitus (tabla 1). Adicionales manifestaciones incluyen diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica y sordera neural.

Diabetes mellitus gestacional. Es definido como algún grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocida por primera vez durante el embarazo. La definición aplica a pesar de que sea usado para el tratamiento la insulina o modificaciones en la dieta o de si la condición persiste después de el embarazo. Seis semanas o más después de finalizar el embarazo la mujer puede ser reclasificada como sigue; 1) Diabetes, 2) Glucemia en ayunas anormal, 3) Tolerancia a la glucosa alterada, o 4) normoglucemia. En la mayoría de casos de diabetes mellitus gestacional la regulación de la glucosa retorna a lo normal después del parto. Complica aproximadamente al 4% de todos los embarazos en Estados Unidos, resultando en 135,000 casos anualmente, la prevalencia puede variar de 1-14% de embarazos dependiendo de la población estudiada. Representa aproximadamente el 90% de todos los embarazos complicados por diabetes(11).

DIAGNÓSTICO

Pruebas para diabetes gestacional. Las recomendaciones previas sugerían que se realizara screening para todas las mujeres embarazadas, sin embargo hay ciertos factores que colocan a la mujer como bajo riesgo para desarrollar intolerancia a la glucosa durante el embarazo, éste grupo de bajo riesgo comprende mujeres que: a). menores de 25 años de edad, b). peso corporal normal, c). no tener historia familiar de diabetes y d). No ser miembro de un grupo étnico o racial con alta prevalencia de diabetes (Hispanos, Americanos nativos,

asiáticos y afro-americanos). Las mujeres embarazadas que llenen todos estos criterios no necesitan tener screening para diabetes mellitus gestacional. Los obstetras americanos frecuentemente realizan pruebas con 50 gr de glucosa oral seguido de determinación de glucosa en plasma una hora después. (el screening debe ser realizado entre las semanas 24 a 28 de edad gestacional), no es necesario estar en ayuno. Un valor igual o mayor de 140 mg/dl una hora después de 50 gr de glucosa indica que es necesario completar el diagnóstico, curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de tres horas con 100 gramos con los criterios de la tabla 2.

Tabla 2 Esquema de screening y diagnóstico para diabetes mellitus gestacional

Glucosa en plasma	screening con 50 g	Test diagnostico 100 g
Ayuno	105 mg/dl	
1 h	140 mg/dl	190 mg/dl
2 h	-----	165 mg/dl
3 h	-----	145 mg/dl

fuelle: Reporte de comité de expertos. Diabetes care, 20, 7, julio de 1997.

Tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia aislada. Se refiere a estados metabólicos intermedios entre homeostasis normal de glucosa y diabetes. Los niveles de glucosa alterados ≥ 110 mg/dl pero < 126 mg/dl, una determinación de 110 mg/dl es considerada como el límite superior normal, esto es algunas veces arbitrario. Muchos individuos con curva de tolerancia alterada a la glucosa son euglucémicos en su vida diaria y pueden tener normal o cercano a lo normal los niveles de hemoglobina glucosilada

Criterios diagnósticos para diabetes mellitus. Éstos han sido modificados de los previamente recomendados por el GNDD (grupo nacional de datos sobre diabetes) y OMS (Organización Mundial de la Salud). Los criterios revisados se presentan en la Tabla 3. Por ejemplo, la presencia de síntomas con una glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl confirmada al día siguiente por glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl o curva de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas ≥ 200 mg/dl hacen el diagnóstico de diabetes mellitus.

El comité de expertos reconoce un grupo intermedio de sujetos con niveles de glucosa que no cumplen los criterios de diabetes mellitus pero que es alto para ser considerado normal, este grupo de tolerancia a la glucosa alterada tienen ≥ 110 mg/dl pero < 126 mg/dl o valores a las dos horas de CTOG (curva de tolerancia oral a la glucosa) ≥ 140 mg/dl pero < 200 mg/dl₍₁₁₎.

Tabla 3 - Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) más determinación aislada de glucosa ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) (a cualquier hora del día excepto en el periodo posprandial).
o
2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l), (periodo de ayuno de por lo menos 8 horas)
o
3. Glucosa plasmática a las dos horas ≥ 200 mg/dl durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) la curva puede ser realizada como es descrita por la OMS (8) usando una carga de 75 gr de glucosa disuelta en agua.

Fuente: reporte de comité de expertos. Diabetes care. 20, 7, julio 1997.

Tabla No. 4 criterios para estudio de diabetes en individuos asintomáticos no diagnosticados.

- 1.- El estudio de diabetes puede ser considerado en todos los individuos de 45 o más años de edad y si es normal puede ser repetido con intervalos de tres años.
- 2.- El estudio puede ser considerado a edad más joven o ser realizado más frecuentemente en los siguientes individuos:
 - Obeso (≥ 120 % del peso corporal deseado o un índice de masa corporal $IMC \geq 27$ kg/m²)
 - Familiar de primer grado con diabetes
 - Ser miembro de una población étnica de alto riesgo
 - Tener un hijo que pese ≥ 4 Kg al nacimiento o haber sido diagnosticada con diabetes mellitus gestacional
 - Hipertensión ($\geq 140/90$)
 - Tener un nivel sérico de colesterol ≤ 35 mg/dl y/o triglicérido séricos ≥ 250 mg/dl
 - Un estudio previo de tolerancia a la glucosa alterada o glucemia en ayunas anormal

La curva de tolerancia a la glucosa y la determinación de glucosa en unas pueden ser utilizadas para diagnóstico de diabetes, sin embargo en la práctica clínica la segunda es más utilizada por fácil realización, conveniencia y aceptabilidad por los pacientes y bajo costo.

Fuente: Reporte del comité de expertos. Diabetes care, 20, 7 julio 1997

La diabetes mellitus tipo 1 es usualmente una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de una variedad de autoanticuerpos contra proteínas epitopes sobre la superficie o dentro de las células beta del páncreas. La presencia de éstos marcadores antes del desarrollo de la enfermedad puede diagnosticar a pacientes con riesgo, por ejemplo aquellos con más de un anticuerpo (ICA, IAA, GAD, IA-2) son de alto

riesgo. Sin embargo la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 es baja, la medición de anticuerpos en niños sanos fue identificada en un pequeño número (≤ 0.5) que hasta el momento pueden ser prediabéticos. Por ésto el costo beneficio de la determinación de anticuerpos es cuestionable, además de que no contamos con terapia efectiva que preserve la masa de células beta⁽¹¹⁾.

Los diabéticos tipo 2 no diagnosticados son comunes (en E.U.A. aproximadamente el 50% de los diabéticos o cerca de 8 millones de individuos son no diagnosticados). Hay evidencias epidemiológicas de que la retinopatía inicia su desarrollo después de 7 años de que se hace el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 porque la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 causa enfermedad microvascular y puede causar o contribuir a la enfermedad macrovascular. Por tal motivo, la diabetes no diagnosticada es una condición importante que incrementa significativamente el riesgo cardiaco de enfermedad coronaria, infarto o enfermedad vascular periférica. Además ellos tienen probabilidad de cursar con hiperlipidemia, hipertensión y obesidad. El diagnóstico temprano y consecuentemente el tratamiento temprano pueden reducir la gravedad de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

PROPÓSITO

DIABETES MELLITUS TIPO 1. A continuación nos referiremos solo a ésta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiológicamente debe considerarse a la diabetes mellitus insulino-dependiente como una enfermedad de la civilización, ya que ha mostrado un aumento claro con los cambios en la urbanización, las normas de trabajo y los hábitos de alimentación. Finlandia es el país que cuenta con la incidencia de casos nuevos más alta del mundo, seguido por Suecia y Noruega dentro del grupo europeo y Polonia cuenta con una de las incidencias más bajas. Jaakko Toumelehto y col., en un estudio comparativo entre Finlandia y Estonia, de incidencia de casos nuevos entre 1980 y 1988, encontró en Estonia 33% de lo reportado en Finlandia: Varones: Estonia 11.3/100,000 habitantes (h)/año, Finlandia 35.1/100,000 h/año y mujeres: Estonia 10.1/100,000 h/año, Finlandia 24.4/100,000 h/año⁽²⁵⁾. Alexander Blanquer en España reporta una incidencia de 16.7/100,000 h/año, durante los años 1988 a 1992⁽²⁶⁾. Jaakko Toumelehto y col. encontraron en las Islas Mauricio una incidencia de casos nuevos de 2.1/100,000 h/año en menores de 14 años de edad 2.5/100,000 en mujeres y 1.8/100,000 en varones, la frecuencia fue similarmente baja en Hindúes, Asiáticos, Chinos y Franceses criollos de origen africano de 1986 a 1990^(25,27). En los E.U.A. hay de 11-12 millones de personas con diabetes mellitus, 10% de estos son tipo 1, la prevalencia en menores de 20 años es de aproximadamente uno de cada 300, la incidencia de casos nuevos es de 12-15/100,000 h/año, lo que equivale a más de 10,000 casos nuevos cada año. En México se ha reportado una de las incidencias más bajas del mundo similar a la reportada en China de 1/100,000 h/año en personas menores de 15 años⁽²⁸⁾. La diabetes mellitus tipo 1 casi no ocurre en los primeros 6 meses de la vida, sin embargo se han reportado casos de diabetes mellitus transitoria idiopática, de inicio en el periodo neonatal tardío que requieren tratamiento con insulina por períodos cortos y bajo vigilancia estrecha^(29,30,31,32). Gamble encontró sin

riesgo. Sin embargo la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 es baja, la medición de anticuerpos en niños sanos fue identificada en un pequeño número (≤ 0.5) que hasta el momento pueden ser prediabéticos. Por ésto el costo beneficio de la determinación de anticuerpos es cuestionable, además de que no contamos con terapia efectiva que preserve la masa de células beta⁽¹¹⁾.

Los diabéticos tipo 2 no diagnosticados son comunes (en E.U.A. aproximadamente el 50% de los diabéticos o cerca de 8 millones de individuos son no diagnosticados). Hay evidencias epidemiológicas de que la retinopatía inicia su desarrollo después de 7 años de que se hace el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 porque la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 causa enfermedad microvascular y puede causar o contribuir a la enfermedad macrovascular. Por tal motivo, la diabetes no diagnosticada es una condición importante que incrementa significativamente el riesgo cardiaco de enfermedad coronaria, infarto o enfermedad vascular periférica. Además ellos tienen probabilidad de cursar con hiperlipidemia, hipertensión y obesidad. El diagnóstico temprano y consecuentemente el tratamiento temprano pueden reducir la gravedad de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

PROPÓSITO

DIABETES MELLITUS TIPO 1. A continuación nos referiremos solo a ésta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiológicamente debe considerarse a la diabetes mellitus insulino-dependiente como una enfermedad de la civilización, ya que ha mostrado un aumento claro con los cambios en la urbanización, las normas de trabajo y los hábitos de alimentación. Finlandia es el país que cuenta con la incidencia de casos nuevos mas alta del mundo, seguido por Suecia y Noruega dentro del grupo europeo y Polonia cuenta con una de las incidencias más bajas. Jaakko Toumelehto y col., en un estudio comparativo entre Finlandia y Estonia, de incidencia de casos nuevos entre 1980 y 1988, encontró en Estonia 33% de lo reportado en Finlandia: Varones: Estonia 11.3/100,000 habitantes (h)/año, Finlandia 35.1/100,000 h/año y mujeres: Estonia 10.1/100,000 h/año, Finlandia 24.4/100,000 h/año⁽²⁵⁾. Alexander Blanquer en España reporta una incidencia de 16.7/100,000 h/año, durante los años 1988 a 1992⁽²⁶⁾. Jaakko Toumelehto y col. encontraron en las Islas Mauricio una incidencia de casos nuevos de 2.1/100,000 h/año en menores de 14 años de edad 2.5/100,000 en mujeres y 1.8/100,000 en varones, la frecuencia fue similarmente baja en Hindúes, Asiáticos, Chinos y Franceses criollos de origen africano de 1986 a 1990^(25,27). En los E.U.A. hay de 11-12 millones de personas con diabetes mellitus, 10% de estos son tipo 1, la prevalencia en menores de 20 años es de aproximadamente uno de cada 300, la incidencia de casos nuevos es de 12-15/100,000 h/año, lo que equivale a más de 10,000 casos nuevos cada año. En México se ha reportado una de las incidencias más bajas del mundo similar a la reportada en China de 1/100,000 h/año en personas menores de 15 años⁽²⁸⁾. La diabetes mellitus tipo 1 casi no ocurre en los primeros 6 meses de la vida, sin embargo se han reportado casos de diabetes mellitus transitoria idiopática, de inicio en el período neonatal tardío que requieren tratamiento con insulina por períodos cortos y bajo vigilancia estrecha^(29,30,31,32). Gamble encontró sin

riesgo. Sin embargo la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 es baja, la medición de anticuerpos en niños sanos fue identificada en un pequeño número (≤ 0.5) que hasta el momento pueden ser prediabéticos. Por ésto el costo beneficio de la determinación de anticuerpos es cuestionable, además de que no contamos con terapia efectiva que preserve la masa de células beta⁽¹¹⁾.

Los diabéticos tipo 2 no diagnósticados son comunes (en E.U.A. aproximadamente el 50% de los diabéticos o cerca de 8 millones de individuos son no diagnósticados). Hay evidencias epidemiológicas de que la retinopatía inicia su desarrollo después de 7 años de que se hace el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 porque la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 causa enfermedad microvascular y puede causar o contribuir a la enfermedad macrovascular. Por tal motivo, la diabetes no diagnósticada es una condición importante que incrementa significativamente el riesgo cardiaco de enfermedad coronaria, infarto o enfermedad vascular periférica. Además ellos tienen probabilidad de cursar con hiperlipidemia, hipertensión y obesidad. El diagnóstico temprano y consecuentemente el tratamiento temprano pueden reducir la gravedad de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

PROPÓSITO

DIABETES MELLITUS TIPO 1. A continuación nos referiremos solo a ésta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiológicamente debe considerarse a la diabetes mellitus insulino-dependiente como una enfermedad de la civilización, ya que ha mostrado un aumento claro con los cambios en la urbanización, las normas de trabajo y los hábitos de alimentación. Finlandia es el país que cuenta con la incidencia de casos nuevos mas alta del mundo, seguido por Suecia y Noruega dentro del grupo europeo y Polonia cuenta con una de las incidencias más bajas. Jaakko Toumelehto y col., en un estudio comparativo entre Finlandia y Estonia, de incidencia de casos nuevos entre 1980 y 1988, encontró en Estonia 33% de lo reportado en Finlandia: Varones: Estonia 11.3/100,000 habitantes (n/año), Finlandia 35.1/100,000 h/año y mujeres: Estonia 10.1/100,000 h/año, Finlandia 24.4/100,000 h/año⁽²⁵⁾. Alexander Blanquer en España reporta una incidencia de 16.7/100,000 h/año, durante los años 1988 a 1992⁽²⁶⁾. Jaakko Toumelehto y col. encontraron en las Islas Mauricio una incidencia de casos nuevos de 2.1/100,000 h/año en menores de 14 años de edad 2.5/100,000 en mujeres y 1.8/100,000 en varones, la frecuencia fue similarmente baja en Hindúes, Asiáticos, Chinos y Franceses criollos de origen africano de 1986 a 1990^(25,27). En los E.U.A. hay de 11-12 millones de personas con diabetes mellitus, 10% de estos son tipo 1, la prevalencia en menores de 20 años es de aproximadamente uno de cada 300, la incidencia de casos nuevos es de 12-15/100,000 h/año, lo que equivale a más de 10,000 casos nuevos cada año. En México se ha reportado una de las incidencias más bajas del mundo similar a la reportada en China de 1/100,000 h/año en personas menores de 15 años⁽²⁸⁾. La diabetes mellitus tipo 1 casi no ocurre en los primeros 6 meses de la vida, sin embargo se han reportado casos de diabetes mellitus transitoria idiopática, de inicio en el período neonatal tardío que requieren tratamiento con insulina por periodos cortos y bajo vigilancia estrecha^(29,30,31,32). Gamble encontró sin

embargo algunos casos de inicio en los primeros 6 meses de edad, en un registro importante de diabéticos juveniles en Gran Bretaña(28,33).

Alrededor de los 9 meses la incidencia comienza a aumentar y continúa hasta los 10-14 años de edad cuando alcanza la máxima frecuencia, la incidencia menor se encuentra en el grupo menor de 5 años. En España se han reportado dos picos de mayor incidencia, una mayor entre 5 y 9 años, seguida por el grupo de 10-14 años, la edad media al momento del diagnóstico es de 7.5-9.95 años. Por sexo se ha observado un predominio de varones sobre mujeres con una relación varón/mujer de 1.03 a 1.4(26,33). Sin embargo en algunos países se ha reportado predominio de mujeres sobre varones (Estonia, Hungría, Malta, Israel, Polonia, Rumania e Islas Mauricio) con relación varón/mujer de 0.69-0.95, siendo la causa desconocida(23,28,34,24). La mayoría de los estudios relacionados con diferencias estacionales reportan un pico en invierno y otro en verano ó a principios de otoño, ésta incidencia ha sido confirmada en E.U.A., Dinamarca y Canadá. En Cuba con pocos cambios climáticos estacionales, reveló un pico único que coincide con el regreso de los niños a la escuela en el otoño. Los datos de Gran Bretaña sugieren que las modificaciones incidencia en un mismo año son más amplias que de un año a otro(23,28). En estudios realizados en Allegheny County y el Hospital Infantil de Pittsburgh, la tasa de incidencia de los no blancos corresponde a la mitad de la de los blancos, indicando diferentes incidencias en los grupos raciales(35,36). En algunos estudios (en especial en Allagheny County) la tasa de incidencia no se modifica con el nivel socioeconómico, otros en cambio reportan (1971-1977) mayor incidencia en el nivel socioeconómico alto. Es necesario sin embargo mayor información al respecto, si tomamos en cuenta que algunas infecciones virales son potencialmente diabetógenas, entonces los sujetos con menos ingresos serían los más desprotegidos en éste sentido(33,24). La ocurrencia familiar de diabetes mellitus tipo 1, también podría deberse a factores ambientales compartidos por los miembros de la familia, potencializada por factores genéticos. El riesgo de tener diabetes mellitus tipo 1 dentro de una familia es el siguiente: Gemelo monocigoto 30-40%, Gemelo dicigoto 5-10%, otro hermano 6%, niños cuya madre tiene DM tipo 1 2-3%, niños cuyo padre tiene DM tipo 1 5-6%, familiares de primer grado 3-5%, comparados con la población general con 0.3-0.5%(28).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La aparición clínica de la DM tipo 1 suele ocurrir cuando las reservas de la secreción de insulina son del 20% o menores a lo normal cuando ha ocurrido una destrucción de al menos 80% de la población pancreática de células beta(1,10). Fig No.1.

Los mecanismos que conducen al fallo funcional de las células beta del páncreas, cada vez apuntan más a etiología autoinmune de la destrucción de los islotes pancreáticos en sujetos predispuestos, algunos antígenos de histocompatibilidad alteran el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 en forma positiva o negativa. A principios de la década de los 70s, se comprobó que algunos antígenos HLA se asociaban a diabetes mellitus tipo 1, pero no a diabetes mellitus tipo 2, con expresión en el cromosoma 6. Existen antígenos HLA predominantes relacionados con los diversos grupos raciales, así los HLA B8, B15, B18, CW3, DR3 y DR4 se presentan con mayor frecuencia en leucocitos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 caucásicos, mientras que HLA DR2 es considerado "protector" para DM tipo 1. En años recientes se ha demostrado que los genes HLA-DQ son marcadores incluso más específicos para determinar la susceptibilidad para desarrollar DM tipo 1, ya que una variedad en particular HLA DQW 3.2 se encuentra

embargo algunos casos de inicio en los primeros 6 meses de edad, en un registro importante de diabéticos juveniles en Gran Bretaña(28,33).

Alrededor de los 9 meses la incidencia comienza a aumentar y continúa hasta los 10-14 años de edad cuando alcanza la máxima frecuencia, la incidencia menor se encuentra en el grupo menor de 5 años. En España se han reportado dos picos de mayor incidencia, una mayor entre 5 y 9 años, seguida por el grupo de 10-14 años, la edad media al momento del diagnóstico es de 7.5-9.95 años. Por sexo se ha observado un predominio de varones sobre mujeres con una relación varón/mujer de 1.03 a 1.4(26,33). Sin embargo en algunos países se ha reportado predominio de mujeres sobre varones (Estonia, Hungría, Malta, Israel, Polonia, Rumania e Islas Mauricio) con relación varón/mujer de 0.69-0.95, siendo la causa desconocida(25,28,34,24). La mayoría de los estudios relacionados con diferencias estacionales reportan un pico en invierno y otro en verano ó a principios de otoño, ésta incidencia ha sido confirmada en E.U.A., Dinamarca y Canadá. En Cuba con pocos cambios climáticos estacionales, reveló un pico único que coincide con el regreso de los niños a la escuela en el otoño. Los datos de Gran Bretaña sugieren que las modificaciones incidencia en un mismo año son más amplias que de un año a otro(2,33,28). En estudios realizados en Allegheny County y el Hospital Infantil de Pittsburgh, la tasa de incidencia de los no blancos corresponde a la mitad de la de los blancos, indicando diferentes incidencias en los grupos raciales(33,36). En algunos estudios (en especial en Allaghenny County) la tasa de incidencia no se modifica con el nivel socioeconómico, otros en cambio reportan (1971-1977) mayor incidencia en el nivel socioeconómico alto. Es necesario sin embargo mayor información al respecto, si tomamos en cuenta que algunas infecciones virales son potencialmente diabetógenas, entonces los sujetos con menos ingresos serían los más desprotegidos en éste sentido(33,24). La ocurrencia familiar de diabetes mellitus tipo 1, también podría deberse a factores ambientales compartidos por los miembros de la familia, potencializada por factores genéticos. El riesgo de tener diabetes mellitus tipo 1 dentro de una familia es el siguiente: Gemelo monocigoto 30-40%, Gemelo dicigoto 5-10%, otro hermano 6%, niños cuya madre tiene DM tipo 1 2-3%, niños cuyo padre tiene DM tipo 1 5-6%, familiares de primer grado 3-5%, comparados con la población general con 0.3-0.5%(28).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La aparición clínica de la DM tipo 1 suele ocurrir cuando las reservas de la secreción de insulina son del 20% o menores a lo normal cuando ha ocurrido una destrucción de al menos 80% de la población pancreática de células beta(1,10). Fig No.1.

Los mecanismos que conducen al fallo funcional de las células beta del páncreas, cada vez apuntan más a etiología autoinmune de la destrucción de los islotes pancreáticos en sujetos predispuestos, algunos antígenos de histocompatibilidad alteran el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 en forma positiva o negativa. A principios de la década de los 70s, se comprobó que algunos antígenos HLA se asociaban a diabetes mellitus tipo 1, pero no a diabetes mellitus tipo 2, con expresión en el cromosoma 6. Existen antígenos HLA predominantes relacionados con los diversos grupos raciales, así los HLA B8, B15, B18, CW3, DR3 y DR4 se presentan con mayor frecuencia en leucocitos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 caucásicos, mientras que HLA DR2 es considerado "protector" para DM tipo 1. En años recientes se ha demostrado que los genes HLA-DQ son marcadores incluso más específicos para determinar la susceptibilidad para desarrollar DM tipo 1, ya que una variedad en particular HLA DQW 3.2 se encuentra

invariabilmente en pacientes HLA DR4 con DM tipo 1, mientras que el gen protector HLA DQW 3.1 prevalece en controles HLA DR4(2,3,11,19,22,23).

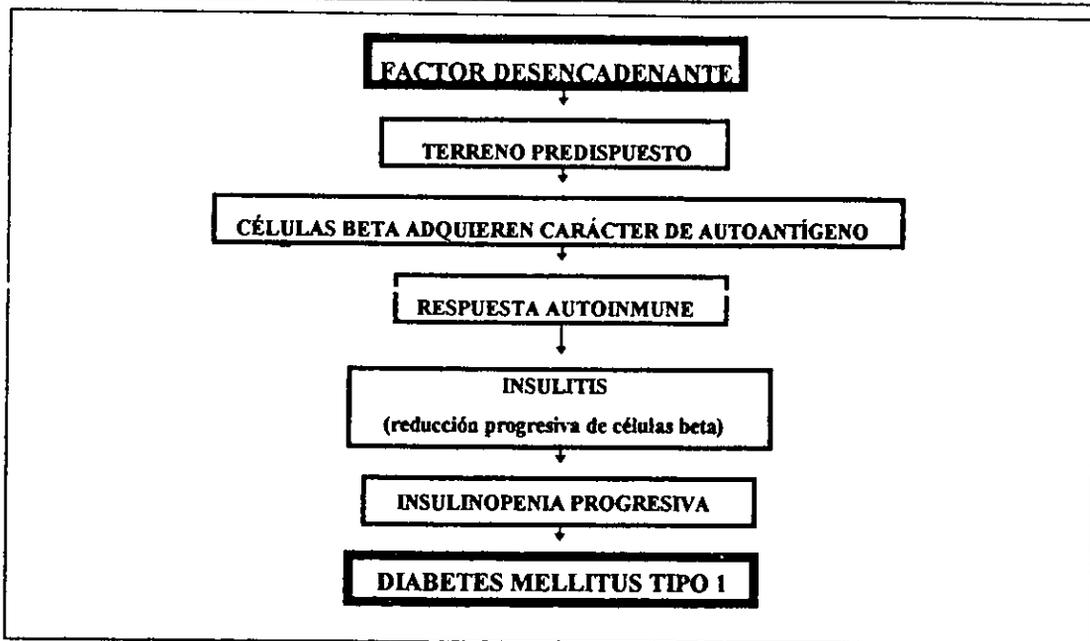
Los factores desencadenantes podrían ser las infecciones virales, que pueden actuar de diferentes formas: 1).- destruyendo directamente las células beta del páncreas, persistiendo en ellas como infección latente, 2).- desencadenando una extensa respuesta inmunitaria contra varios tejidos endocrinos, ó 3).- ambas. Algunos virus, como el de la encefalomiocarditis del ratón, produce insulinitis y alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa en ratones. El virus Coxsackie B-4 ha sido relacionado con DM tipo 1 de inicio brusco y se sabe que contiene una secuencia de 24 aminoácidos con homología considerable con la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, localizada en membrana citoplasmática de las células beta del páncreas(2,3). Otros virus han sido implicados en la etiología de la DM tipo 1, tales como: sarampión, paperas, varicela, hepatitis, epstein barr, cytomegalovirus, adenovirus, influenzae y rubéola. La DM se desarrolla en un gran porcentaje de pacientes con rubéola congénita(3,16,18,21,37). Se han identificado diversos anticuerpos contra las células beta de los islotes pancreáticos: Anticuerpos citotóxicos de superficie contra las células beta de los islotes se han identificado hasta en 85% de pacientes con DM tipo 1 en la primer semana después del inicio de la enfermedad y hasta el 60% de anticuerpos antiinsulina, antes de recibir insulino terapia(2,3,17,18,19,20). En estudio realizado en el Hospital Infantil de México, se encontró presencia de anticuerpos anti-célula beta en casi 70% de los pacientes diabéticos tipo 1, en el primer año posterior a su diagnóstico(39). Debido al mimetismo molecular que existe entre la enzima descarboxilasa del ácido glutámico y el virus Coxsackie B-4, se ha encontrado que el mayor porcentaje de anticuerpos detectados en niños con DM tipo 1, están dirigidos contra esa enzima, por lo que se constituyen en marcadores altamente sensibles para el desarrollo de ésta enfermedad(11,18).

Otro candidato para la hipótesis de mimetismo molecular es la albúmina sérica bovina (ASB) que tiene una región de homología de 17 aminoácidos con una subproteína de la célula beta. En 1984 Borch-Johnsen y colaboradores sugirieron que había una correlación inversa entre DM tipo 1 y alimentación al seno materno en Noruega y Suecia(38), de ésta manera la leche de vaca ha sido implicada como un posible factor desencadenante de la respuesta autoinmune que destruye las células beta del páncreas en hospederos genéticamente susceptibles. Algunos reportes sugieren que los niños alimentados exclusivamente con leche materna por periodos largos tienen un riesgo estadísticamente menor de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 que aquellos alimentados por periodos cortos al seno materno y consecuentemente alimentación temprana con leche de vaca(36,40,41,42). Datos epidemiológicos y serológicos en humanos sugieren una relación entre alimentación temprana con leche de vaca y diabetes mellitus tipo 1(41). Estudios recientes han sugerido que la proteína responsable es la ASB, la hipótesis es que la mucosa y enzimas intestinales inmaduras los primeros meses de la vida permiten la absorción de fragmentos peptídicos de ASB que inducen respuesta inmunitaria y formación de anticuerpos contra éstas moléculas(42,43). Se han identificado títulos de anticuerpos anti-ASB significativamente más altos en humanos y roedores diabéticos que en controles sanos. Estos anti-ASB tienen actividad cruzada con la P69 (Proteína de superficie de la célula beta pancreática de 69 Kd de tamaño que es inducible por interferón gamma)(41), subsecuentemente fue identificada una secuencia de 17 aminoácidos contenida en la ASB (ABBOS, una región de la molécula de ASB que se extiende de la posición 152 a la 168)(41,44,45,46). En estudio reciente se encontró que 142 niños Finlandeses con DM tipo 1 de reciente diagnóstico, tenían títulos altos de anticuerpos contra ASB, en contraste con valores mucho más bajos en la población control de niños sanos(2). El tipo de anticuerpos más frecuentemente encontrados por Jukka Karjalainen y colaboradores en Finlandia, fueron IgG e IgA y no así IgM(41). Existen también estudios que clínicamente no han comprobado la asociación entre alimentación temprana de leche de vaca y diabetes mellitus(47). Sin embargo son más los datos que apoyan la asociación, existen estudios como el de Wolfram y col en el que ratas con HLA de alto riesgo alimentadas con formula libre de proteínas de origen animal

disminuye la frecuencia de DM tipo 1(48). La dieta alta en leche de vaca durante los 12 meses previos a la aparición de la DM tipo 1, también ha sido asociada con incremento en el riesgo(40). La introducción a la dieta del lactante de alimentos sólidos es otro de los factores que se han mencionado relacionadas con incremento en el riesgo de desarrollar DM tipo 1, con la misma fisiopatología mencionada para las proteínas de la leche de vaca, sin embargo los estudios clínicos actuales no son concluyentes(42). Otros estudios clínicos como el de S.M. Virtanen en Helsinki, que han reportado mayor incidencia de DM tipo 1 en niños con ingesta regular de café o té (una o más tazas diariamente), sin embargo el riesgo no parece incrementar por ingesta de café o té por parte de la madre durante el embarazo(49).

Existen muchas dudas con respecto a la etiología y patogenia de ésta enfermedad, pero la investigación al respecto continúa. En nuestro país no existen estudios que incluyan en conjunto factores predisponentes ambientales para el desarrollo de DM tipo 1 en la población infantil. Considerando que en éste momento la incidencia de casos nuevos de la enfermedad en nuestro país está dentro de las más bajas del mundo, junto con otros países del medio oriente, sin embargo la urbanización, industrialización y contaminación de las ciudades, así como la mayor participación de la mujer en actividades fuera del hogar, lleva a más factores ambientales de riesgo en nuestra población. El bajo nivel socioeconómico de amplios sectores de la población los condiciona a ser presa fácil de infecciones virales en varios órganos y sistemas, por lo cual es factible esperar cambios en la frecuencia de DM tipo 1 en nuestro medio para los próximos años, por ésta razón y por que es muy importante desde el punto de vista preventivo identificar factores ambientales que puedan aumentar el riesgo de desarrollar DM tipo 1, realizamos el presente estudio(50). Fig No 1

Fig.No.1: Frecuencia etiopatogénica probable de la diabetes mellitus tipo 1.



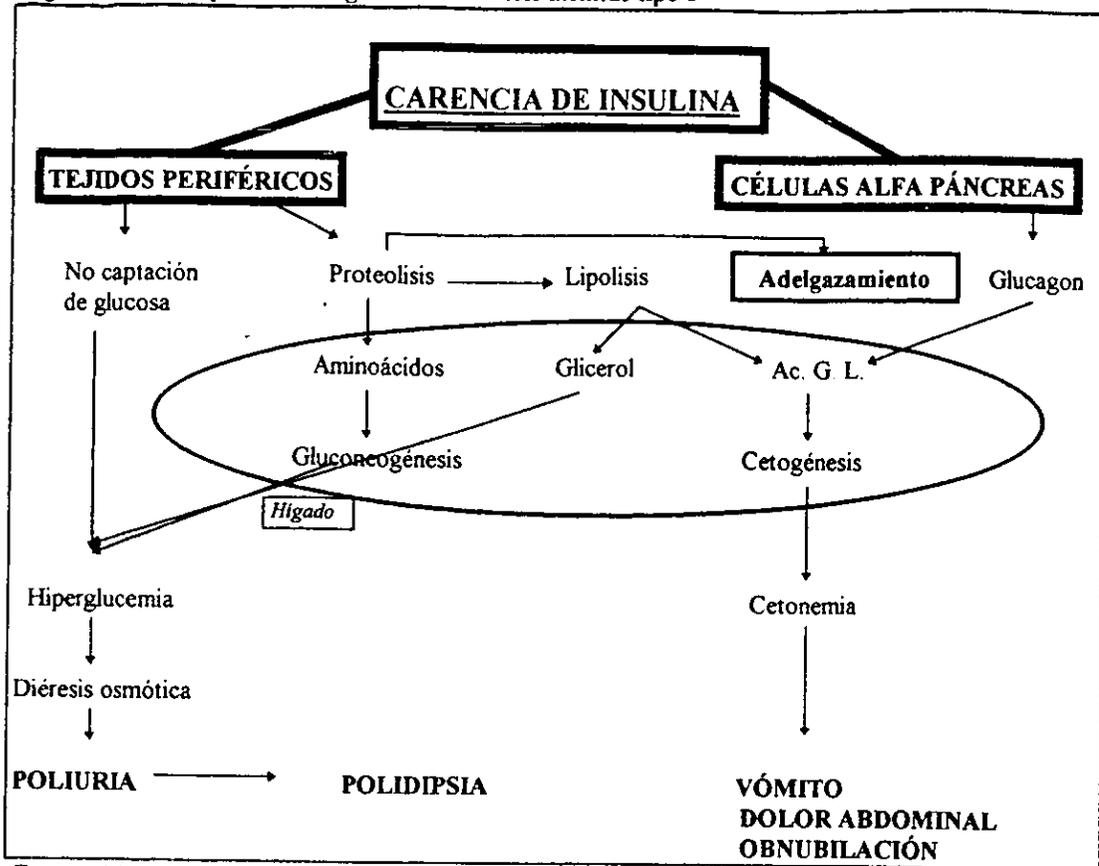
Fuente: (1).

CUADRO CLÍNICO:

La edad de presentación de los primeros síntomas ya fue descrita previamente, el inicio de la enfermedad es variado. La tendencia actual es a realizar diagnóstico más tempranamente antes de que desarrolle "cetoacidosis diabética (complicación aguda más grave e importante), en algunas pocas ocasiones su descubrimiento es un hallazgo al efectuar un examen rutinario de orina. Aún sigue siendo frecuente el inicio brusco, encontrando al diagnóstico una cetoacidosis diabética, éste comienzo era hasta hace relativamente poco tiempo el más frecuente de la infancia tanto más cuanto menor era la edad del niño. Entre 1970 y 1980 el 65% de los niños diabéticos (Clínica de Pediatría de la Universidad de Barcelona) fueron diagnosticados al presentar un cuadro de cetoacidosis más o menos grave. En los últimos 5 años el porcentaje se ha reducido a menos del 10%, lo que indica un diagnóstico más temprano por mejor educación sanitaria y lo mismo sucede en otros países^(1,9). Se inicia a veces de la "forma típica" con uno o varios de los signos clínicos que se consideran como fundamentales, pudiendo en general precisar la fecha de inicio de las manifestaciones⁽¹⁾.

Síntomas iniciales: **POLIURIA:** Volumen urinario aumentado secundario a la deficiencia de insulina, la cual condiciona pobre utilización de la glucosa para producir energía por parte de las células dependientes de insulina, lo cual condiciona acumulo de glucosa en el cuerpo que puede ser determinada en sangre periférica (*hiperglucemia*). El nivel de glucosa se eleva en forma progresiva y cuando supera el umbral renal (175 mg/dl) inicia la pérdida de glucosa por la orina (*glucosuria*), el poder osmótico de la glucosa condiciona pérdida de grandes cantidades de agua por orina (poliuria), en ocasiones puede manifestarse como nicturia o enuresis secundaria^(1,3,7,11). **POLIDÍPSIA:** Aumento de la sed con deseo de ingerir cantidades importantes de líquidos, es secundaria a la poliuria y su objetivo es tratar de evitar la deshidratación. **POLIFAGIA:** Al no poder utilizar los tejidos periféricos la glucosa, se manifiestan hambrientos de materia prima para síntesis de energía, ésta manifestación es poco frecuente en la diabetes tipo 1 (niños y adolescentes) por la presencia de cetosis que bloquea el centro del apetito, es más frecuente la hiporexia. **PÉRDIDA DE PESO:** Por la incapacidad para utilizar la glucosa como fuente de energía para los tejidos, éstos echan mano de los ácidos grasos y proteínas acumulados (*catabolismo*), lo cual condiciona disminución del tejido celular subcutáneo y la masa muscular. El déficit en la síntesis de energía condiciona astenia, hipodinamia, disminución del rendimiento escolar y alteraciones del comportamiento que también son síntomas llamativos. La tendencia a los vómitos no es rara, planteando a veces problemas diagnósticos con múltiples afecciones⁽¹⁾. Fig.No.1 y Fig.No.2.

Figura No. 2 Esquema fisiológico de la diabetes mellitus tipo 1



Fuente: (1).

Clínica de cetoacidosis: En los pacientes nuevos donde se desconocía el proceso, se identifica al hacer el interrogatorio, encontrando que en las semanas que precedieron al estado comatoso actual existían algunos signos que orientan a la presencia de diabetes mellitus pero no fueron adecuadamente evaluados. En los pacientes ya conocidos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, el interrogatorio muestra factores precipitantes tales como: abandono del tratamiento insulínico, transgresiones en la alimentación, abandono de la actividad física, infecciones, situaciones de estrés, malas condiciones psicosociales, fallos mecánicos en la bomba de infusión de insulina. El inicio del cuadro nunca es brusco, se instala en el curso de horas o días, destacan los signos prodrómicos de diabetes mellitus (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, hiporexia, vómito y a veces diarrea, alteraciones del carácter, apatía, cetonuria marcada). Al avanzar el cuadro surgen signos de deshidratación: (ojos hundidos, cavidad oral seca, signos del pliegue, taquicardia, hipotensión, etc.), de acidosis (respiración acidótica, dolor abdominal que se puede confundir con abdomen agudo, vómitos, aliento a cetonas), y progresiva afeción del sensorio hasta coma, con exploración neurológica

negativa, finalmente aparecen signos de choque (taquicardia, hipotensión) y la muerte puede seguir en cuestión de horas^(1,51). Fig. No.1 y Fig. No.2.

HIPÓTESIS

En niños con diabetes mellitus tipo 1, se observa con mayor frecuencia que en la población general y sus hermanos no diabéticos, exposición a factores ambientales predisponentes.

OBJETIVOS

Conocer la importancia que tienen los siguientes factores ambientales para el desarrollo de DM tipo 1: peso al nacer, alimentación temprana con leche de vaca, inicio de leche entera de vaca, alimentación al seno materno, edad de ablactación, infecciones virales (rubéola, paperas, sarampión y hepatitis), mes del año de inicio de la enfermedad, edad de presentación, predominio por sexo, en los niños de la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue realizado en la clínica de diabetes del HIM FG en el periodo comprendido de agosto de 1995 a julio de 1996, los sujetos de estudio fueron 110 niños con DM tipo 1 (grupo No.1) de la clínica de diabetes del HIM FG, 96 hermanos sanos, 14 son hijo único (grupo No.2) y 100 niños sanos sin antecedentes heredofamiliares de DM tipo 1 (grupo No.3). Se les aplicó a sus padres un cuestionario donde investigamos lo siguiente: peso al nacimiento, edad de inicio de alimentación con leche de vaca, edad de inicio de alimentación con leche entera de vaca, cuanto tiempo se alimentó al seno materno, edad de ablactación, antecedente de infecciones virales, mes del año y edad de inicio de la enfermedad y antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Estudio comparativo (observacional, retrospectivo, transversal). Con los siguientes criterios de inclusión: Grupo No. 1, diagnóstico de DM tipo 1, edad de inicio antes de los 15 años de edad y deseo de ingresar al estudio. Grupo No. 2, ser hermano de un paciente con diagnóstico de DM tipo 1 que ingresó al estudio, sin DM tipo 1, mayor de 2 años y menor de 15 años. Grupo No.3, no tener DM tipo 1, no tener familiares con DM tipo 1, ser mayor de 2 años y menor de 15 años y deseo de ingresar al estudio. Los niños del grupo 1 y 2 fueron reclutados al acudir a consulta a la clínica de diabetes del HIM FG, el grupo 3 fue reclutado al acudir al hospital por padecimientos banales en las consultas externas de Urgencias y Medicina Interna. Fueron excluidos del estudio los pacientes que no proporcionan información verídica, sea cual fuera la causa.

negativa, finalmente aparecen signos de choque (taquicardia, hipotensión) y la muerte puede seguir en cuestión de horas(1,51). Fig.No.1 y Fig. No.2.

HIPÓTESIS

En niños con diabetes mellitus tipo 1, se observa con mayor frecuencia que en la población general y sus hermanos no diabéticos, exposición a factores ambientales predisponentes.

OBJETIVOS

Conocer la importancia que tienen los siguientes factores ambientales para el desarrollo de DM tipo 1: peso al nacer, alimentación temprana con leche de vaca, inicio de leche entera de vaca, alimentación al seno materno, edad de ablactación, infecciones virales (rubéola, paperas, sarampión y hepatitis), mes del año de inicio de la enfermedad, edad de presentación, predominio por sexo, en los niños de la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue realizado en la clínica de diabetes del HIM FG en el periodo comprendido de agosto de 1995 a julio de 1996, los sujetos de estudio fueron 110 niños con DM tipo 1 (grupo No.1) de la clínica de diabetes del HIM FG, 96 hermanos sanos, 14 son hijo único (grupo No.2) y 100 niños sanos sin antecedentes heredofamiliares de DM tipo 1 (grupo No.3). Se les aplicó a sus padres un cuestionario donde investigamos lo siguiente: peso al nacimiento, edad de inicio de alimentación con leche de vaca, edad de inicio de alimentación con leche entera de vaca, cuanto tiempo se alimentó al seno materno, edad de ablactación, antecedente de infecciones virales, mes del año y edad de inicio de la enfermedad y antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Estudio comparativo (observacional, retrospectivo, transversal) Con los siguientes criterios de inclusión: Grupo No 1, diagnóstico de DM tipo 1, edad de inicio antes de los 15 años de edad y deseo de ingresar al estudio. Grupo No. 2, ser hermano de un paciente con diagnóstico de DM tipo 1 que ingresó al estudio, sin DM tipo 1, mayor de 2 años y menor de 15 años. Grupo No.3, no tener DM tipo 1, no tener familiares con DM tipo 1, ser mayor de 2 años y menor de 15 años y deseo de ingresar al estudio. Los niños del grupo 1 y 2 fueron reclutados al acudir a consulta a la clínica de diabetes del HIM FG, el grupo 3 fue reclutado al acudir al hospital por padecimientos banales en las consultas externas de Urgencias y Medicina Interna. Fueron excluidos del estudio los pacientes que no proporcionan información verídica, sea cual fuera la causa.

negativa, finalmente aparecen signos de choque (taquicardia, hipotensión) y la muerte puede seguir en cuestión de horas^(1,51). Fig.No.1 y Fig. No.2.

HIPÓTESIS

En niños con diabetes mellitus tipo 1, se observa con mayor frecuencia que en la población general y sus hermanos no diabéticos, exposición a factores ambientales predisponentes.

OBJETIVOS

Conocer la importancia que tienen los siguientes factores ambientales para el desarrollo de DM tipo 1: peso al nacer, alimentación temprana con leche de vaca, inicio de leche entera de vaca, alimentación al seno materno, edad de ablactación, infecciones virales (rubéola, paperas, sarampión y hepatitis), mes del año de inicio de la enfermedad, edad de presentación, predominio por sexo, en los niños de la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue realizado en la clínica de diabetes del HIM FG en el periodo comprendido de agosto de 1995 a julio de 1996, los sujetos de estudio fueron 110 niños con DM tipo 1 (grupo No.1) de la clínica de diabetes del HIM FG, 96 hermanos sanos, 14 son hijo único (grupo No.2) y 100 niños sanos sin antecedentes heredofamiliares de DM tipo 1 (grupo No.3). Se les aplicó a sus padres un cuestionario donde investigamos lo siguiente: peso al nacimiento, edad de inicio de alimentación con leche de vaca, edad de inicio de alimentación con leche entera de vaca, cuanto tiempo se alimentó al seno materno, edad de ablactación, antecedente de infecciones virales, mes del año y edad de inicio de la enfermedad, antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Estudio comparativo (observacional, retrospectivo, transversal). Con los siguientes criterios de inclusión: Grupo No 1, diagnóstico de DM tipo 1, edad de inicio antes de los 15 años de edad y deseo de ingresar al estudio. Grupo No. 2, ser hermano de un paciente con diagnóstico de DM tipo 1 que ingresó al estudio, sin DM tipo 1, mayor de 2 años y menor de 15 años. Grupo No.3, no tener DM tipo 1, no tener familiares con DM tipo 1, ser mayor de 2 años y menor de 15 años y deseo de ingresar al estudio. Los niños del grupo 1 y 2 fueron reclutados al acudir a consulta a la clínica de diabetes del HIM FG, el grupo 3 fue reclutado al acudir al hospital por padecimientos banales en las consultas externas de Urgencias y Medicina Interna. Fueron excluidos del estudio los pacientes que no proporcionan información verídica, sea cual fuera la causa.

negativa, finalmente aparecen signos de choque (taquicardia, hipotensión) y la muerte puede seguir en cuestión de horas(1,51). Fig.No.1 y Fig. No.2.

HIPÓTESIS

En niños con diabetes mellitus tipo 1, se observa con mayor frecuencia que en la población general y sus hermanos no diabéticos, exposición a factores ambientales predisponentes.

OBJETIVOS

Conocer la importancia que tienen los siguientes factores ambientales para el desarrollo de DM tipo 1: peso al nacer, alimentación temprana con leche de vaca, inicio de leche entera de vaca, alimentación al seno materno, edad de ablactación, infecciones virales (rubéola, paperas, sarampión y hepatitis), mes del año de inicio de la enfermedad, edad de presentación, predominio por sexo, en los niños de la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue realizado en la clínica de diabetes del HIM FG en el periodo comprendido de agosto de 1995 a julio de 1996, los sujetos de estudio fueron 110 niños con DM tipo 1 (grupo No.1) de la clínica de diabetes del HIM FG, 96 hermanos sanos, 14 son hijo único (grupo No.2) y 100 niños sanos sin antecedentes heredofamiliares de DM tipo 1 (grupo No.3). Se les aplicó a sus padres un cuestionario donde investigamos lo siguiente: peso al nacimiento, edad de inicio de alimentación con leche de vaca, edad de inicio de alimentación con leche entera de vaca, cuanto tiempo se alimentó al seno materno, edad de ablactación, antecedente de infecciones virales, mes del año y edad de inicio de la enfermedad y antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Estudio comparativo (observacional, retrospectivo, transversal). Con los siguientes criterios de inclusión: Grupo No 1, diagnóstico de DM tipo 1, edad de inicio antes de los 15 años de edad y deseo de ingresar al estudio. Grupo No. 2, ser hermano de un paciente con diagnóstico de DM tipo 1 que ingresó al estudio, sin DM tipo 1, mayor de 2 años y menor de 15 años. Grupo No.3, no tener DM tipo 1, no tener familiares con DM tipo 1, ser mayor de 2 años y menor de 15 años y deseo de ingresar al estudio. Los niños del grupo 1 y 2 fueron reclutados al acudir a consulta a la clínica de diabetes del HIM FG, el grupo 3 fue reclutado al acudir al hospital por padecimientos banales en las consultas externas de Urgencias y Medicina Interna. Fueron excluidos del estudio los pacientes que no proporcionan información verídica, sea cual fuera la causa.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 110 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de la clínica de diabetes del HIM FG, de los cuales 52 (47.2%) son originarios y residentes del Distrito Federal, 40 (36.3%) del estado de México y 18 (16.3%) de provincia. Encontramos 69 mujeres y 41 varones, con una relación mujer/varón de 1.6:1. Al investigar los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2 encontramos que 81 pacientes con DM tipo 1 (73.6%), existen antecedentes de DM tipo 2, comparado con 40 (40%) del grupo control.

Al analizar el peso al nacimiento de los diferentes grupos encontramos que 6 pacientes con DM tipo 1 (5.8%) tuvieron un peso igual o mayor a 4.5 kg, mientras que éste antecedente no existe en los hermanos y controles, en el resto de los grupos de peso no existen diferencias importantes. Tabla No 5.

Tabla No 5 Peso al nacimiento de los diferentes grupos

PESO RN	DM Tipo 1	HERMANOS	CONTROLES
1,000 - 2,499	6 (5.8%)	9 (10.8%)	11 (11%)
2,500 - 3,499	60 (58.2%)	46 (55.4%)	61 (61%)
3,500 - 4,499	31 (30.0%)	28 (33.7%)	28 (28%)
4,500 o más	6 (5.8%)	0	0
Total estudiados	103	83	100
Desconocido	7	13	
Hijo único	14		

A los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se les alimentó más frecuentemente con leche de vaca (fórmula comercial), 45.7% al nacimiento, comparado con 36.6% de hermanos y 23 % de controles. Entre el primero y tercer mes de edad 23.8% de paciente con DM Tipo 1, 13.6% de hermanos y 27% de controles, con diferencia importante entre pacientes diabéticos y sus hermanos en los primeros tres meses de edad y con los controles la diferencia es más importante al momento del nacimiento tabla No 6.

Sin embargo al revisar el tipo de leche de inicio encontramos que en un paciente con DM tipo 1 se inició leche entera al nacimiento y en ninguno de los controles. En el periodo de 1 a 3 meses de edad en el 40% de diabéticos y solo en 5% de controles, de los 4 a 6 meses en el 34% de diabéticos y 19% de controles, lo cual manifiesta una diferencia importante tabla No 7.

Tabla No 6. Edad de inicio de alimentación con leche de vaca

EDAD DE INICIO	DM Tipo 1	HERMANOS	CONTROLES
Al nacimiento	48 (45.7%)	32 (36.3%)	23 (23%)
1-3 meses	25 (23.8%)	12 (13.6%)	29 (29%)
4-6 meses	11 (10.4%)	17 (19.3%)	9 (9%)
7-9 meses	7 (6.6%)	15 (17.0%)	15 (15%)
10 o más	14 (13.3%)	12 (13.6%)	24 (24%)
Total estudiados	105	88	100
Desconoce	5	8	
Hijo único	14		

Tabla No 7 Edad de inicio de leche entera comparación entre niños con DM tipo 1 y controles sanos

EDAD DE INICIO	DM tipo 1	CONTROLES
Al nacer	1 (1.0%)	0
0-3 meses	38 (40.0%)	5 (5%)
4-6 meses	33 (34.0%)	19 (19%)
7-9 meses	15 (15.7%)	17 (17%)
10 o más	8 (8.4%)	36 (36%)
Total estudiados	95	77
Desconoce	15 (13.6%)	23 (23%)

Un mayor número de pacientes diabéticos jamás fue alimentado al seno materno, 33 (30.5%), comparado con hermanos 20 (22.7%) y controles 17 (17%), así mismo el grupo de pacientes diabéticos fue alimentado al seno materno por menor tiempo, un periodo menor a tres meses 28 (25.6%) comparado con hermanos 14 (15.9%), con los controles éste periodo no hay diferencia importante 25 (25%). Tabla No 8. Un grupo importante de pacientes diabéticos (16.3%) iniciaron alimentación mixta al nacimiento comparado con 7% de controles.

Tabla No 8 Tiempo de alimentación al seno materno

EDAD	DM Tipo 1	HERMANOS	CONTROL
Nunca	33 (30.5%)	20 (22.7%)	17 (17%)
1-3 meses	28 (25.9%)	14 (15.9%)	25 (25%)
4-6 meses	7 (6.4%)	7 (7.9%)	10 (10%)
7-9 meses	9 (8.3%)	17 (19.3%)	14 (14%)
10 o más	31 (28.7%)	30 (34.0%)	34 (34%)
Total estudiados	108	88	100
Desconocen	2	8	0
Hijo único	14		

La ablactación temprana (introducción en la dieta de alimentos diferentes a la leche), fué más frecuente en pacientes diabéticos en los primeros 2 meses 23 (30.9%), comparado con hermanos 13 (15.2%) y controles 12 (12%), en el resto de meses no encontramos diferencia importante.

Tabla No 9 Edad de ablactación

EDAD	DM Tipo 1	HERMANOS	CONTROLES
Primer mes	11 (10.6%)	4 (4.7%)	2 (2%)
Segundo mes	21 (20.3%)	9 (10.5%)	10 (10%)
Tercer mes	39 (37.8%)	37 (43.5%)	37 (37%)
Cuarto mes	14 (13.5%)	14 (16.4%)	20 (20%)
Quinto mes	5 (4.8%)	3 (3.5%)	8 (8%)
Sexto o más	13 (12.6%)	18 (21.14)	23 (23%)
Total estudiados	103	85	100
Desconoce	7	11	
Hijo único	14		

El antecedente de enfermedades virales identificadas clínicamente es prácticamente similar en todos los grupos, manifestando que éstas enfermedades se presentan en forma homogénea en la población infantil, aunque no se puede descartar que en población de alto riesgo tenga participación como factor desencadenante.

Tabla No 10 Antecedente de enfermedades virales

ENFERMEDAD VIRAL	DM tipo 1	HERMANOS	CONTROLES
PAPERAS	21 (19.2%)	18 (18.9%)	16 (16%)
SARAMPIÓN	40 (36.6%)	31 (32.6%)	10 (10%)
VARICELA	55 (50.4%)	38 (40.0%)	34 (34%)
HEPATITIS	9 (8.2%)	3 (3.1%)	4 (4%)
NINGUNA ENFERMEDAD	35 (32.1%)	36 (37.8%)	54 (54%)
ALGUNA ENFERMEDAD	68	59	46
DESCONOCEN	1	1	0
HIJO ÚNICO	14		

Revisamos el mes de inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (mes de debut) y encontramos que al igual que en la mayor parte de las poblaciones con estaciones del año bien definidas, en nuestro país encontramos dos picos de incidencia importantes, el primero a finales del verano y principios del otoño (septiembre), para disminuir en octubre. El segundo pico de incidencia la segunda mitad del otoño y la mayor parte del invierno (Noviembre, diciembre, enero y febrero). Tabla No 11. Gráfica No 1. Primavera inicia 20-21 de marzo, Verano 21-22 de junio, otoño 22-23 de septiembre e invierno 21-22 diciembre(32).

Tabla No 11 Mes de inicio de las manifestaciones de la DM Tipo 1

MES	PACIENTES	MES	PACIENTES
ENERO	10 (9.0%)	FEBRERO	13 (11.8%)
MARZO	5 (4.5%)	ABRIL	8 (7.2%)
MAYO	5 (4.5%)	JUNIO	7 (6.3%)
JULIO	6 (5.4%)	AGOSTO	12 (10.9%)
SEPTIEMBRE	13 (11.8%)	OCTUBRE	7 (6.3%)
NOVIEMBRE	11 (10.0%)	DICIEMBRE	13 (11.8%)

En algunas poblaciones se identifican dos o más picos de incidencia de inicio de las manifestaciones en las diferentes edades, en nuestro país, encontramos una meseta de frecuencia aumentada, que inicia a los 8 años de edad y se mantiene hasta los 13 años para luego disminuir bruscamente a partir de los 14 años de edad. Tabla No 12 y Gráfica No 2.

Tabla No 12 Edad de inicio de las manifestaciones clínicas de la DM Tipo 1

EDAD	PACIENTES	EDAD	PACIENTES
1 años	1 (0.9%)	2 años	2 (1.8%)
3 años	1 (0.9%)	4 años	5 (4.5%)
5 años	4 (3.6%)	6 años	4 (3.6%)
7 años	5 (5.0%)	8 años	17 (15.4%)
9 años	13 (11.8%)	10 años	13 (11.8%)
11 años	15 (13.6%)	12 años	12 (10.9%)
13 años	13 (11.8%)	14 años	3 (2.7%)
15 años	2 (1.8%)		

DISCUSIÓN

El antecedente de familiares con diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población control, para lo cual no se ha establecido una relación causal en el presente estudio es un hallazgo. El peso al nacimiento, es un factor importante en el periodo neonatal y en los casos de macrosomía está indicado inicio de estudio para búsqueda de diabetes gestacional en la madre. Encontramos que 6 (5.8%) de los pacientes diabéticos tuvieron un peso igual o superior a 4.500 kg, mientras que en el resto de los rangos de peso no hay diferencia importante. El antecedente de infecciones virales identificables más o menos adecuadamente por las manifestaciones clínicas, se presentó en forma más o menos similar en los tres grupos, sin embargo por éste método es difícil evaluar otros procesos infecciosos virales de mayor importancia en éste sentido como son: Rubéola, que presenta en ocasiones confusión diagnóstica y que ha sido fuertemente relacionado con presencia de diabetes mellitus tipo 1, sobre todo en pacientes con rubéola congénita donde se ha reportado hasta en 15%. Otras infecciones como la ocasionada por el virus coxsackie B 4, que como se mencionó anteriormente tiene una región de homología con la descarboxilasa del ácido glutámico de 24 aminoácidos, es difícil su identificación por métodos clínicos. La alimentación al seno materno fue considerada en un tiempo (década de los 80s), como factor protector sobre el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, actualmente es considerado falso al conocer que el riesgo real está incrementado en población preñada que se alimenta en forma temprana con leche de vaca, y al utilizar como alimentación en los primeros meses de vida solo el seno materno, se libera de la exposición a leche de fórmulas comerciales a base de leche de vaca. Borch-Johnsen y colaboradores en 1984, sugirieron que había una inversa correlación entre humanos con diabetes mellitus insulino-dependiente e incidencia y duración de alimentación al seno materno en Noruega y Suecia(38). Esta teoría inicialmente observacional, no fue apoyada por algunos estudios, pero otros la fueron fortaleciendo hasta encontrar la presencia de anticuerpos inicialmente contra albúmina serica bovina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y posteriormente identificando que los anticuerpos más frecuentemente encontrados son IgG y que estaban dirigidos contra una fracción peptídica de la molécula de ASB con secuencia de 17 aminoácidos(ABBOS), que secundariamente actúan contra una proteína de la pared de la célula beta (p69), destruyendo de ésta forma las células beta(2,41,45). Actualmente ya existen estudios a evaluar la prevención de la enfermedad en ratas DP-BB, presentando aumento de la incidencia de diabetes en aquellas alimentadas con fórmulas que contienen proteínas de origen animal(47,48). En el presente estudio encontramos que efectivamente los pacientes diabéticos fueron más frecuentemente alimentados en forma temprana con leche de vaca que sus

Tabla No 12 Edad de inicio de las manifestaciones clínicas de la DM Tipo 1

EDAD	PACIENTES	EDAD	PACIENTES
1 años	1 (0.9%)	2 años	2 (1.8%)
3 años	1 (0.9%)	4 años	5 (4.5%)
5 años	4 (3.6%)	6 años	4 (3.6%)
7 años	5 (5.0%)	8 años	17 (15.4%)
9 años	13 (11.8%)	10 años	13 (11.8%)
11 años	15 (13.6%)	12 años	12 (10.9%)
13 años	13 (11.8%)	14 años	3 (2.7%)
15 años	2 (1.8%)		

DISCUSIÓN

El antecedente de familiares con diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población control, para lo cual no se ha establecido una relación causal en el presente estudio es un hallazgo. El peso al nacimiento, es un factor importante en el periodo neonatal y en los casos de macrosomía está indicado inicio de estudio para búsqueda de diabetes gestacional en la madre. Encontramos que 6 (5.8%) de los pacientes diabéticos tuvieron un peso igual o superior a 4.500 kg, mientras que en el resto de los rangos de peso no hay diferencia importante. El antecedente de infecciones virales identificables más o menos adecuadamente por las manifestaciones clínicas, se presentó en forma más o menos similar en los tres grupos, sin embargo por éste método es difícil evaluar otros procesos infecciosos virales de mayor importancia en éste sentido como son: Rubéola, que presenta en ocasiones confusión diagnóstica y que ha sido fuertemente relacionado con presencia de diabetes mellitus tipo 1, sobre todo en pacientes con rubéola congénita donde se ha reportado hasta en 15%. Otras infecciones como la ocasionada por el virus coxackie B 4, que como se mencionó anteriormente tiene una región de homología con la descarboxilasa del ácido glutámico de 24 aminoácidos, es difícil su identificación por métodos clínicos. La alimentación al seno materno fue considerada en un tiempo (década de los 80s), como factor protector sobre el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, actualmente es considerado falso al conocer que el riesgo real está incrementado en población prediabetosa que se alimenta en forma temprana con leche de vaca, y al utilizar como alimentación en los primeros meses de vida solo el seno materno, se libera de la exposición a leche de fórmulas comerciales a base de leche de vaca. Borch-Johnsen y colaboradores en 1984, sugirieron que había una inversa correlación entre humanos con diabetes mellitus insulino-dependiente e incidencia y duración de alimentación al seno materno en Noruega y Suecia(38). Esta teoría inicialmente observacional, no fue apoyada por algunos estudios, pero otros la fueron fortaleciendo hasta encontrar la presencia de anticuerpos inicialmente contra albúmina serica bovina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y posteriormente identificando que los anticuerpos más frecuentemente encontrados son IgG y que estaban dirigidos contra una fracción peptídica de la molécula de ASB con secuencia de 17 aminoácidos(ABBOS), que secundariamente actúan contra una proteína de la pared de la célula beta (p69), destruyendo de ésta forma las células beta(2,41,43). Actualmente ya existen estudios a evaluar la prevención de la enfermedad en ratas DP-BB, presentando aumento de la incidencia de diabetes en aquellas alimentadas con fórmulas que contienen proteínas de origen animal(47,48). En el presente estudio encontramos que efectivamente los pacientes diabéticos fueron más frecuentemente alimentados en forma temprana con leche de vaca que sus

hermanos y los niños control, más aun cuando revisamos el tipo de leche de inicio, encontramos que también en los pacientes diabéticos se inicia alimentación más frecuentemente con leche entera (fórmula comercial no modificada en proteínas), lo cual condiciona mayor cantidad de proteínas, osmolaridad más alta en la luz intestinal, mayor cantidad de fosfatos y otros elementos que condicionan mayor riesgo de daño a la mucosa intestinal con riesgo de sangrado microscópico y absorción de fragmentos peptídicos que pueden inducir procesos alérgicos o como se ha mencionado, formación de anticuerpos que pueden tener efecto mimético con otras proteínas corporales. Esto engloba una gran importancia sobre todo para la población de alto riesgo, para de alguna manera evitar exposición temprana a fórmulas que tengan su origen en leche de vaca. El momento de la ablactación tiene el mismo riesgo mencionado para la leche de vaca, con exposición a otros tipos de macromoléculas que en un momento dado pudieran tener similitud estructuras (mimetismo molecular) con proteínas corporales, y en el presente estudio encontramos que los pacientes diabéticos fueron expuestos en edades más tempranas a alimentos diferentes a la leche, lo cual es importante tomarlo en cuenta para futuras investigaciones. En éste sentido, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, inicio a edad temprana con leche de vaca (3 primeros meses), el inicio temprano con leche entera de vaca (6 primeros meses), ablactación temprana, son los factores que más frecuentemente estuvieron presentes en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 estudiados y que merecen especial atención por lo cual realizaremos posteriormente estudio enfocado a alimentación temprana con leche de vaca. La estación del año del debut se ha relacionado con mayor incidencia de infecciones virales (de vías aéreas superiores o gastrointestinales) en los meses previos a la mayor incidencia, en nuestra población identificamos dos picos de mayor incidencia ya mencionados previamente. En cuanto a la edad de aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la incidencia mayor la tenemos entre los 8 y 14 años.

CONCLUSIONES

De los parámetros estudiados en éste grupo de pacientes diabéticos, los que más están en relación a riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 en base a los estudios previos realizados desde 1984, corroboramos, la alimentación temprana con leche de vaca (primeros 3 meses de edad), más importantemente el inicio en forma temprana alimentación con leche entera de vaca (primeros 6 meses de edad), (fórmulas comerciales), la ablactación temprana es otro de los factores presentes más frecuentemente en pacientes con DM Tipo 1, así mismo el antecedente de diabetes mellitus en la familia, la presencia de 5.8% de pacientes con peso mayor a 4,4500 kg. es también para tomarse en cuenta para estudios futuros de ser posible numero mayor de pacientes. Encontramos una frecuencia mayor en mujeres que en varones (1.6/1), con un predominio de inicio de manifestaciones clínicas entre los 8 y 14 años de edad y dos picos estacionales uno al finalizar el verano y muy al principios del otoño y otro al finalizar otoño y casi todo el invierno.

RECOMENDACIONES

- 1.- La alimentación al seno materno es la alimentación ideal del recién nacido y es indispensable los primeros 4 meses de la vida, complementaria hasta los 6 meses y necesaria en forma variable dependiendo de la cultura y de la disponibilidad de alimento.
- 2.- Ante las evidencias actuales clínicas, experimentales, bioquímicas e inmunológicas en población de alto riesgo, en caso de imposibilidad para alimentación al seno materno (ingesta de medicamentos por la madre,

hermanos y los niños control, más aun cuando revisamos el tipo de leche de inicio, encontramos que también en los pacientes diabéticos se inicia alimentación más frecuentemente con leche entera (fórmula comercial no modificada en proteínas), lo cual condiciona mayor cantidad de proteínas, osmolaridad más alta en la luz intestinal, mayor cantidad de fosfatos y otros elementos que condicionan mayor riesgo de daño a la mucosa intestinal con riesgo de sangrado microscópico y absorción de fragmentos peptídicos que pueden inducir procesos alérgicos o como se ha mencionado, formación de anticuerpos que pueden tener efecto mimético con otras proteínas corporales. Esto engloba una gran importancia sobre todo para la población de alto riesgo, para de alguna manera evitar exposición temprana a fórmulas que tengan su origen en leche de vaca. El momento de la ablactación tiene el mismo riesgo mencionado para la leche de vaca, con exposición a otros tipos de macromoléculas que en un momento dado pudieran tener similitud estructuras (mimetismo molecular) con proteínas corporales, y en el presente estudio encontramos que los pacientes diabéticos fueron expuestos en edades más tempranas a alimentos diferentes a la leche, lo cual es importante tomarlo en cuenta para futuras investigaciones. En éste sentido, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, inicio a edad temprana con leche de vaca (3 primeros meses), el inicio temprano con leche entera de vaca (6 primeros meses), ablactación temprana, son los factores que más frecuentemente estuvieron presentes en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 estudiados y que merecen especial atención por lo cual realizaremos posteriormente estudio enfocado a alimentación temprana con leche de vaca. La estación del año del debut se ha relacionado con mayor incidencia de infecciones virales (de vías aéreas superiores o gastrointestinales) en los meses previos a la mayor incidencia, en nuestra población identificamos dos picos de mayor incidencia ya mencionados previamente. En cuanto a la edad de aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la incidencia mayor la tenemos entre los 8 y 14 años.

CONCLUSIONES

De los parámetros estudiados en éste grupo de pacientes diabéticos, los que más están en relación a riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 en base a los estudios previos realizados desde 1984, corroboramos, la alimentación temprana con leche de vaca (primeros 3 meses de edad), más importantemente el inicio en forma temprana alimentación con leche entera de vaca (primeros 6 meses de edad), (fórmulas comerciales), la ablactación temprana es otro de los factores presentes más frecuentemente en pacientes con DM Tipo 1, así mismo el antecedente de diabetes mellitus en la familia, la presencia de 5.8% de pacientes con peso mayor a 4,4500 kg, es también para tomarse en cuenta para estudios futuros de ser posible número mayor de pacientes. Encontramos una frecuencia mayor en mujeres que en varones (1.6/1), con un predominio de inicio de manifestaciones clínicas entre los 8 y 14 años de edad y dos picos estacionales uno al finalizar el verano y muy al principios del otoño y otro al finalizar otoño y casi todo el invierno.

RECOMENDACIONES

- 1.- La alimentación al seno materno es la alimentación ideal del recién nacido y es indispensable los primeros 4 meses de la vida, complementaria hasta los 6 meses y necesaria en forma variable dependiendo de la cultura y de la disponibilidad de alimento.
- 2.- Ante las evidencias actuales clínicas, experimentales, bioquímicas e inmunológicas en población de alto riesgo, en caso de imposibilidad para alimentación al seno materno (ingesta de medicamentos por la madre,

hermanos y los niños control, más aun cuando revisamos el tipo de leche de inicio, encontramos que también en los pacientes diabéticos se inicia alimentación más frecuentemente con leche entera (fórmula comercial no modificada en proteínas), lo cual condiciona mayor cantidad de proteínas, osmolaridad más alta en la luz intestinal, mayor cantidad de fosfatos y otros elementos que condicionan mayor riesgo de daño a la mucosa intestinal con riesgo de sangrado microscópico y absorción de fragmentos peptídicos que pueden inducir procesos alérgicos o como se ha mencionado, formación de anticuerpos que pueden tener efecto mimético con otras proteínas corporales. Esto engloba una gran importancia sobre todo para la población de alto riesgo, para de alguna manera evitar exposición temprana a fórmulas que tengan su origen en leche de vaca. El momento de la ablactación tiene el mismo riesgo mencionado para la leche de vaca, con exposición a otros tipos de macromoléculas que en un momento dado pudieran tener similitud estructuras (mimetismo molecular) con proteínas corporales, y en el presente estudio encontramos que los pacientes diabéticos fueron expuestos en edades más tempranas a alimentos diferentes a la leche, lo cual es importante tomarlo en cuenta para futuras investigaciones. En éste sentido, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, inicio a edad temprana con leche de vaca (3 primeros meses), el inicio temprano con leche entera de vaca (6 primeros meses), ablactación temprana, son los factores que más frecuentemente estuvieron presentes en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 estudiados y que merecen especial atención por lo cual realizaremos posteriormente estudio enfocado a alimentación temprana con leche de vaca. La estación del año del debut se ha relacionado con mayor incidencia de infecciones virales (de vías aéreas superiores o gastrointestinales) en los meses previos a la mayor incidencia, en nuestra población identificamos dos picos de mayor incidencia ya mencionados previamente. En cuanto a la edad de aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la incidencia mayor la tenemos entre los 8 y 14 años

CONCLUSIONES

De los parámetros estudiados en éste grupo de pacientes diabéticos, los que más están en relación a riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 en base a los estudios previos realizados desde 1984, corroboramos, la alimentación temprana con leche de vaca (primeros 3 meses de edad), más importantemente el inicio en forma temprana alimentación con leche entera de vaca (primeros 6 meses de edad), (fórmulas comerciales), la ablactación temprana es otro de los factores presentes más frecuentemente en pacientes con DM Tipo 1, así mismo el antecedente de diabetes mellitus en la familia, la presencia de 5.8% de pacientes con peso mayor a 4,4500 kg, es también para tomarse en cuenta para estudios futuros de ser posible número mayor de pacientes. Encontramos una frecuencia mayor en mujeres que en varones (1.6/1), con un predominio de inicio de manifestaciones clínicas entre los 8 y 14 años de edad y dos picos estacionales uno al finalizar el verano y muy al principios del otoño y otro al finalizar otoño y casi todo el invierno.

RECOMENDACIONES

- 1.- La alimentación al seno materno es la alimentación ideal del recién nacido y es indispensable los primeros 4 meses de la vida, complementaria hasta los 6 meses y necesaria en forma variable dependiendo de la cultura y de la disponibilidad de alimento.
- 2.- Ante las evidencias actuales clínicas, experimentales, bioquímicas e inmunológicas en población de alto riesgo, en caso de imposibilidad para alimentación al seno materno (ingesta de medicamentos por la madre,

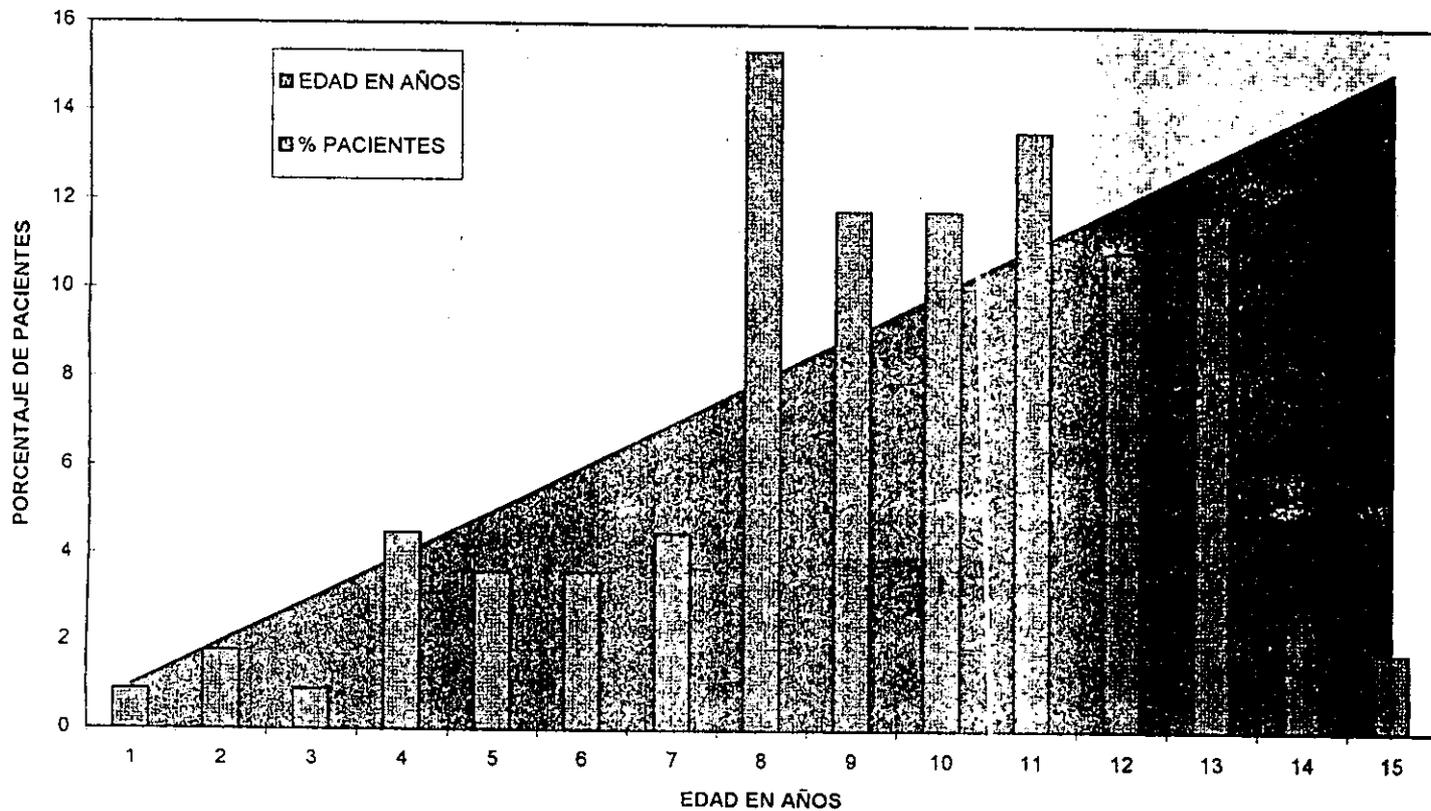
enfermedad grave, insuficiente producción láctea) es recomendable utilizar fórmulas libres de proteínas de la leche de vaca.

3.- La alimentación con leche entera de vaca es recomendable proporcionarla en edades tardías de la lactancia (lactante mayor).

4.- La ablactación debe ser considerada como “el arte de enseñar al intestino a digerir los alimentos” y es en éste sentido la madre quien debe ser educada para proporcionar los alimentos en forma progresiva y con una disponibilidad adecuada para las necesidades de cada etapa de desarrollo (inicialmente cocidos y en papillas iniciando con verduras y proporcionando un alimento a la vez en forma progresiva).

Gráfico

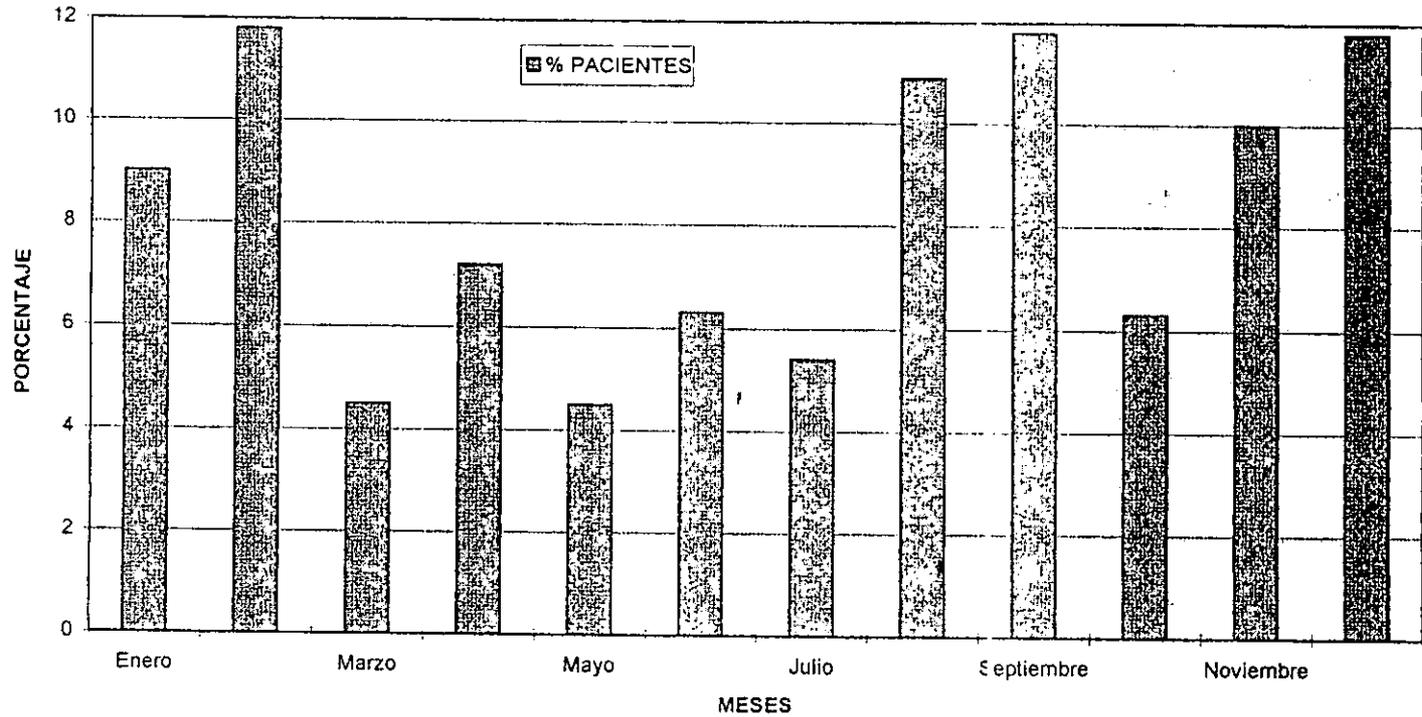
EDAD DE DEBÚT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Gráfico

MES DE DEBUT DE PACIENTES DM TIPO I



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cruz M. Tratado de pediatría (7a edición). Barcelona. Espax publicaciones médicas, 1994. 809-823.
- 2.- Greenspan F S. Endocrinología básica y clínica (tercera edición). México. Manual moderno, 1995. 661-736.
- 3.- Philip Felig. Endocrinología y metabolismo (tercera edición). New York. 1995, 1107-1250
- 4.- Dr. Lagman. Embriología médica, México. Interamericana, 1976.
- 5.- Dr. Quiroz F. Anatomía Humana. México. Editorial porrua, 1976. 203-212
- 6.- David H. Cormack Ph D. Histología de Ham (novena edición). México. 1988. 925-933
- 7.- Hung W. Endocrinología pediátrica clínica. Barcelona. Mosby, 1993. 313-331.
- 8.- Dr. Arechiga H. Diabetes mellitus el torrente de miel. Ciencia médica (UNAM). 1995. 1;3. 10-39.
- 9.- Dr. Abderalden R. Las secreciones internas. Actas CIBA (número especial), 1951. 80-88.
- 10.- Bernard J. Endocrinología pediátrica, México. Salvat editores, 1987.
- 11.- The expert committee. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 1997. 20:7. 1183-1197.
- 12.- Ratner F, MD. Diabetes mellitus. Pediatrics in review, 1997. 18:11. 383-393.
- 13.- Gonzalez M E MD. Gonzalez C MD. Arredondo B BS. y col. Moderate-to-severe diabetic retinopathy is more prevalent in México city than in San Antonio, Texas. Diabetes care, 1997. 20:5. 773-791.
- 14.- Dr. Lerman Y, Dr. Correa R, Dr. Bochicchio T. Nefropatía diabética respuesta a diferentes interrogantes. Revista de Endocrinología y Nutrición. 1996. 4. 83-88.
- 15.- Davis EA and associates. The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM. Diabetes care. 20:9. 1448-1453.
- 16.- Dr Aguilar E, QFB Rábago M. QBP Cortés H. neuropatía diabética: alteraciones del sorbitol, mioinositol y aminoácidos. (comentarios de los artículos de la 55a reunión de la asociación americana de diabetes). Revista de Endocrinología y Nutrición. 1995. 3:4. 82-84.
- 17.- Presotto F and Betterle C. Insulin-dependent diabetes mellitus: a constellation of autoimmune diseases. J P Endocrin & Metab. 1997 10:5 455-469.
- 18.- Tremble J et al. Human B cells secreting immunoglobulin G to glutamic acid decarboxylase-65 from a nondiabetic patient with multiple autoantibodies and Graves' disease: A comparison with those present in type 1 diabetes. J C End. & Metab. 1997. 82:8. 2664-2669.
- 19.- Salardi S. et al. An 8-year follow-up of anti-insulin antibodies in diabetic children: relation to insulin autoantibodies, HLA type, B-cell function, clinical course and type of insulin therapy. Acta Pediatr. 84. 639-645.
- 20.- Hawa M and associates. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. Diabetes 1997. 46. 1270-1275.
- 21.- Jefferson IG. The clinical approach to thyroid disorders associated with childhood insulin dependent diabetes mellitus. J P End & Metab. 9:1. 95-99.
- 22.- Jeanine M and associates. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. 1990. 322:26. 1836-1841.
- 23.- Thorsby E and Undlien D. The HLA associated predisposition to type 1 diabetes and other autoimmune diseases. J P Endo & Metab. 1996. 9:1. 75-88.
- 24.- Gamble D R. The epidemiology of insulin dependent diabetes with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. Insulin dependent diabetes. 1980. 2. 49-70.
- 25.- Tuomilehto J. Podar T. Reunanen A. Kalits Y. Loumamaa R. Tuomilehto-Wolf E. y col. Comparison of incidence of IDDM in childhood between Estonia and Finland. 1980-1988. Diabetes care, 1991. 14:11. 982-988.

- 26.- Alexandre F A. Incidencia de la diabetes mellitus tipo I en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Acta pediátrica española*, 1994. 52:3. 147-152.
- 27.- Tuomilehto J, Dabej J, Karbonen M, Dowse G K, Gareeboo H, Virtala E y col. Incidence of IDDM Mauritian children and adolescents from 1986 to 1990. *Diabetes care*, 1993. 16:12. 1588-1591.
- 28.- Hoekelman R A. Juvenile diabetes. Prevention control and cure. *Pediatric annals*, 1994. 23:26. 278-280.
- 29.- Sotelo N, Durazo M A. Diabetes mellitus transitoria idiopática en un lactante. *Revista mexicana de pediatría*, 1995. 62:1. 28-30.
- 30.- Mitamura R MD and associates. Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*, 1996. 128:2. 268-270.
- 31.- Rajadhyaksha SB, Agarwal N and Desai LS. Neonatal diabetes mellitus with severe hypertriglyceridemia. *J P End & Metab*. 1996. 9:3. 435-437.
- 32.- Meliñ B, Garcia L, Coyote N, Dorantes L M. Diabetes mellitus transitoria en un recién nacido. *Bol med Hosp Infant Méx*. En prensa aceptado para publicación
- 33.- Marble A, Krall L P, Bradley R F, Christlieb A R, Soeldner J S, Joslin diabetes mellitus. Argentina. 1989. 1-502.
- 34.- Malone J Y. Lessons for pediatricians from the diabetes control and complications trial. *Pediatric annals*, 1994. 23:6. 295-299.
- 35.- Kostraba J N, Dorman J S, Laporte R E, Scott F W, Steenkiste A R, Gloninger M. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. *Diabetes care*, 1992. 15:5. 626-628.
- 36.- Dokheel T M, An epidemic of childhood diabetes on the United States. *Diabetes care*, 1993. 16:12. 1606-1611.
- 37.- Helgason T, Jansson M R, Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet*, 1981. 3. 716-720.
- 38.- Scott F W, Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there relationship?. *Am J Clin Nutr*, 1990. 51. 489-491.
- 39.- Valencia P, Dorantes L M, Determinación de anticuerpos anti-célula beta, en niños mexicanos con diabetes mellitus tipo I. Enviado para publicación
- 40.- Verge C F, Howard N J, Irwig L, Simpson J M, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in Childhood IDDM. *Diabetes care*. 1994. 17:12. 1381-1389.
- 41.- Karjalainen J, Martin J M, Knip M, Ilonen J, Robinson B H, Savilahti E. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *The new england journal of medicine*, 1992. 327:5. 302-307.
- 42.- Kostraba J N, Cruickshanks K J, Lawler-heavner J, Jobim L F, Revers M J, Gay E C, y col. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes*, 1993. 42: 288-295.
- 43.- Iyngkaran N, Robinson M J, Sumithran E, Lam K, Puthuchear D, Yadav M, Cows' milk protein sensitive enteropathy. *Archives of disease in childhood*, 1978. 53: 150-153.
- 44.- Atkinson M A et al. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin dependent diabetes. *N Eng J of Med*, 1993. 1853-1858.
- 45.- Alting A C, Meijer R J G M, Emerentia C H, Berestejn V. Incomplete elimination of The ABBOS epitope of bovine serum albumin under stimulated gastrointestinal condition of infants. *Diabetes care*, 1997. 20:5. 875-880.
- 46.- Ellis T R and Atkinson M A. Early infant diets and insulin-dependent diabetes. *The lancet*, 1996. 347. 164-1465.
- 47.- Malkani S et al. Dietary cow's milk protein does not alter the frequency of diabetes in the BB rat. *Diabetes*, 1997. 46. 1133-1140.
- 48.- Karges W et al. Immunological aspects of nutritional diabetes in NOD mice. A pilot study for the cow's milk-based IDDM prevention trial. *Diabetes*, 1997. 46. 557-564.

- 49.- Virtanen S M, Räsänen L, Aro A, Ylönen K, Iouamaa R, Akerbiom H K. Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type I diabetes mellitus in children?. *European journal of clinical nutrition*, 1994. 48. 279-285.
- 50.- Diabetes epidemiology reserch international. Preventing insulin dependent diabetes mellitus: the enviromental challenge. *British Medical Journal*, 1987. 295. 479-481.
- 51.- Gran diccionario enciclopédico ilustrado. Selecciones del reader's digest. México, Tomo 4. 1368.