

Hiperglucemia en población pediátrica, ¿qué debemos sospechar?



Z. Belmonte Pintre¹, M. Marbán Calzón², A. González Jimeno², A. García Bermejo³

¹MIR-Pediatría. Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid. España.

PUNTOS CLAVE

- La diabetes *mellitus* (DM) es una de las patologías crónicas más frecuentes en edad pediátrica. Se presenta como hiperglucemia en ayunas y posingesta, debido a una deficiencia en la secreción de insulina o en la acción periférica.
- En nuestro medio, la forma más frecuente en la edad pediátrica es la DM tipo 1, autoinmune. La DM tipo 2 es muy infrecuente en población pediátrica. Ambas son poligénicas.
- Existen formas monogénicas de la enfermedad que condicionan una disfunción importante de la célula beta o una grave resistencia insulínica: la diabetes tipo *maturity onset diabetes of the young* (MODY), la diabetes neonatal o la diabetes mitocondrial entre otras.
- La diabetes MODY constituye probablemente el tipo de diabetes infantil más frecuente en la raza caucásica después de la DM1.
- La diabetes MODY se caracteriza por hiperglucemia no cetósica generalmente asintomática, inicio antes de los 25 años, en pacientes no obesos con antecedentes familiares en una sola rama (herencia autosómica dominante).
- La MODY tipo 2 es la forma más frecuente en nuestro medio. Se presenta como hiperglucemia moderada desde la época de la lactancia, asintomática, que se descubre de forma casual. No precisa tratamiento farmacológico.

- La MODY tipo 3 es la segunda forma más frecuente. Presenta glucosuria posprandial previa al desarrollo de la diabetes. Asocia complicaciones micro como macrovasculares, y responden al tratamiento con sulfonilureas.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es uno de los motivos de consulta más frecuente en Endocrinología Pediátrica. Cuando se detecta en Atención Primaria es importante reconocer si nos encontramos ante una situación fisiológica o, sin embargo, se precisa derivación para un correcto diagnóstico.

Ize-Ludlow y Sperling¹ propusieron una clasificación de la diabetes teniendo en cuenta el índice de disposición. Este concepto hace referencia a que debe existir un correcto equilibrio entre la secreción de insulina desde el páncreas y la sensibilidad a insulina por los tejidos periféricos. La DM ocurriría cuando la relación entre la secreción de insulina y el efecto que esta genera en los tejidos periféricos es inadecuada. Un ejemplo claro sería la DM tipo 2, en el que se produce un aumento de la resistencia periférica a la insulina y el páncreas no es capaz de compensarlo con un aumento adecuado de la secreción. Si, por el contrario, se incrementa la resistencia periférica a la insulina (como ocurriría de forma fisiológica en la pubertad, por ejemplo) y esto es compensado adecuadamente con un aumento en la secreción de insulina, la DM no se produce.

Cómo citar este artículo: Belmonte Pintre Z, Marbán Calzón M, González Jimeno A, García Bermejo A. Hiperglucemia en población pediátrica, ¿qué debemos sospechar? *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2018;11(4):199-203.

Cuando estas variaciones no consiguen compensarse mutuamente por una deficiencia de insulina absoluta (no existe secreción de insulina) o relativa (se secreta insulina, pero no es capaz de ejercer su efecto en la periferia), aparece la hiperglucemia².

La *diabetes mellitus* (DM) es una de las patologías crónicas más frecuentes en la edad pediátrica (población <15 años: incidencia 17,69 casos/100 000 habitantes y prevalencia 0,95-1,53 casos/1000 habitantes)³. Se caracteriza por la existencia de hiperglucemia mantenida, que ocurre por una deficiencia en la secreción de insulina o en la acción periférica de esta⁴. Los criterios diagnósticos se describen en las **Tablas 1 y 2**.

En nuestro medio, la forma más frecuente en la edad pediátrica es la **DM tipo 1** (el 95% de los casos de diabetes en niños y adolescentes)², que se caracteriza por la ausencia absoluta de secreción de insulina por parte del páncreas. En individuos genéticamente predispuestos, uno o más factores ambientales provocan una reacción autoinmune contra las células β pancreáticas que acaba por destruirlas⁶. Clínicamente se presenta como una hiperglucemia al azar junto a síntomas osmóticos clásicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso⁷.

La **DM tipo 2**, por el contrario, es muy infrecuente en la edad pediátrica, aunque en los últimos años existe un incremento en su incidencia debido a la mayor prevalencia de obesidad en este grupo de edad⁷.

Las formas monogénicas de DM constituyen una pequeña proporción de los casos (1-2%). Se conocen hasta 40 subtipos

principales, siendo la diabetes tipo MODY el tipo más frecuente⁸ y se cree que probablemente sea el tipo de diabetes infantil más frecuente en la raza caucásica después de la DM1².

CASO CLÍNICO

Caso 1

Niño de 11 años y 3 meses, derivado a consultas de Endocrinología Pediátrica por hallazgo casual de hiperglucemias en ayunas (valor máximo detectado 152 mg/dl), sin síntomas asociados.

Se trata de un niño sin antecedentes perinatales ni patológicos de interés, con antropometría neonatal normal (edad gestacional: 38 semanas; peso: 3,650 kg [p89]; longitud: 50 cm [p62]; perímetro craneal: 36 cm [p95]) y crecimiento adecuado. No hay casos conocidos de diabetes en la familia, pero una tía materna tiene una alteración de la glucemia en ayunas y tuvo diabetes gestacional que precisó insulinización.

Exploración física: peso: 52,4 kg (p85, 1,08 desviaciones estándar [DE]); talla: 151,7 cm (p78, 0,79 DE)⁹, índice de masa corporal (IMC): 22,77% (p93, 1,5 DE)¹⁰. Sobrepeso de predominio central sin acantosis nigricans ni estrías abdominales y sin otros hallazgos.

Los hallazgos más relevantes del estudio inicial del paciente fueron:

- Curva de sobrecarga oral de glucosa (SOG) basal: glucosa 134 mg/dl e insulina 10,9 μ UI/ml; a las 2 horas glucosa 180 mg/dl e insulina 51 μ UI/ml.
- HbA1c: 6,3%.
- Autoinmunidad pancreática negativa.
- Péptido C: 1,7 ng/ml.

Ante la sospecha inicial de DM tipo 2 (por la presencia de sobrepeso, ausencia de datos familiares, autoinmunidad pancreática negativa y normalidad de péptido C), se inició tratamiento con metformina 425 mg cada 24 horas y se dieron recomendaciones de estilo de vida saludable (dieta saludable y practicar ejercicio físico a diario). Con esto se consiguió normalizar el peso. Los valores de HbA1c permanecieron estables (6,2%), pero persistían controles de glucemia capilar preprandial elevados.

Se solicitó la realización de controles de glucemia a los familiares de primer grado, detectándose tanto en la madre como en el hermano mayor valores elevados de glucemia en ayunas (100-130 mg/dl). Por este motivo se inició estudio también en el hermano.

Tabla 1. **Categorías con riesgo elevado de diabetes (prediabetes) (ADA, 2018)⁵.**

Glucemia plasmática en ayunas	100-125 mg/dl
Glucemia plasmática a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa	140-199 mg/dl

Tabla 2. **Criterios clínicos de diagnósticos de la diabetes (ADA 2018)⁵.**

1	HbA1c >6,5% determinado por un método estandarizado frente al ensayo sobre control y complicaciones de la diabetes
2	Glucemia plasmática en ayunas >126 mg/dl, tras 8 horas de ayuno
3	Glucemia plasmática a las 2 horas de SOG >200 mg/dl. SOG 1,75 g/kg (máximo 75 g) de glucosa anhidra diluida
4	Glucemia plasmática >200 mg/dl en cualquier momento del día en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (síntomas osmóticos de poliuria, polidipsia, pérdida de peso) o complicación aguda hiperglucémica.

SOG: sobrecarga oral de glucosa.

En ausencia de hiperglucemia clara, los resultados deben ser confirmados. De 1 a 3, los criterios deben ser confirmados, pudiendo combinarse entre sí. El cuarto es criterio suficiente.

Caso 2

Varón de 14 años y 3 meses, hermano del caso 1, sin antecedentes personales de interés, con los siguientes datos de antropometría al nacimiento disponibles: edad gestacional de 39 + 2 semanas; peso: 3,630 kg (p77); longitud 50 cm (p48).

Exploración física: peso: 83,7 kg (p>98, 2,1 DE); talla: 156,6 cm (p12, -1,21 DE)⁹; IMC: 34,12% (p>99, 4,81 DE)¹⁰. Obesidad de predominio central sin acantosis nigricans ni estrías abdominales.

En el estudio inicial destacamos:

- HbA1c: 6,3%.
- Autoinmunidad pancreática negativa.
- Péptido C: 6,3%
- Curva de SOG basal: glucosa 119 mg/dl e insulina 5,5 µU/ml; a las 2 horas: glucosa 133 mg/dl e insulina 20,2 µU/ml.

Al igual que su hermano, se consiguió una mejoría de la composición corporal en las siguientes revisiones con la realización de ejercicio físico y control dietético (IMC en p88), mantenía niveles estables de HbA1c (6,1%) pero continuaba con cifras elevadas de glucemia en ayunas.

Dado los antecedentes familiares positivos, antes de iniciar tratamiento con antidiabéticos orales en este paciente, se decidió realizar estudio genético a ambos hermanos y a la madre, que confirmó la existencia en los tres de una mutación en el gen de la glucocinasa (*GCK*), localizado en el exón 8 del cromosoma 7p15, compatible con diabetes MODY tipo 2.

Con el diagnóstico de diabetes MODY tipo 2 se pudo indicar la retirada del tratamiento con antidiabéticos orales en el paciente número 1 y manejar a la familia con medidas higiénico-dietéticas porque, como se sabe, estos pacientes no suelen desarrollar complicaciones micro- ni macrovasculares y suelen evolucionar bien con la aplicación de un estilo de vida saludable.

DISCUSIÓN

La diabetes MODY es una de las formas de diabetes monogénica descritas, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por el desarrollo de hiper glucemia no cetósica, a menudo asintomática, de inicio precoz –antes de los 25 años–, en pacientes por lo general no obesos y que presentan importantes antecedentes de diabetes en una sola rama familiar⁶.

La prevalencia en el momento actual está aumentando debido a los avances moleculares, se sitúa en torno al 2-5% de todos los pacientes diabéticos⁶. Además, se estima que hasta un 10% de los pacientes diagnosticados de DM1 y hasta el 2-5% de los pacientes diagnosticados de DM2 realmente se tratarían

de diabetes tipo MODY⁸. Por todo esto, constituye probablemente el tipo de diabetes infantil más frecuente en la raza caucásica después de la DM1².

No es infrecuente clasificar a estos pacientes con DM tipo 2, máxime si presentan sobrepeso, como ocurre en nuestros pacientes. El estudio familiar que demostraba hiper glucemia en la madre nos ayudó en el diagnóstico que finalmente confirmó el estudio genético.

Dada la dificultad para categorizar adecuadamente el tipo de diabetes en algunos pacientes, en las guías clínicas se han publicado una serie de hallazgos clínicos y analíticos cuya presencia nos debería hacer dudar del diagnóstico de DM tipo 2 (Tabla 3) y DM tipo 1 (Tabla 4)².

Hasta el momento se conocen hasta 13 genes implicados en 13 subtipos de diabetes tipo MODY³, pero se sabe que en el 15-20% de las situaciones que cumplen los criterios clásicos de MODY (sobre todo Japón, China o Corea), el defecto genético aún no se ha establecido (MODY-X), lo que indica la posibilidad de otros genes o mutaciones implicados aún desconocidos¹¹.

Tabla 3. Hallazgos clínicos y analíticos que harían dudar el diagnóstico de DM tipo 2.

1	Ausencia de obesidad grave o acantosis nigricans u otros marcadores de síndrome metabólico
2	Numerosos antecedentes familiares de diabetes sin obesidad
3	Pertenencia a grupo étnico con prevalencia relativamente baja de diabetes tipo 2 (por ejemplo, caucásicos)
4	Ausencia de insulinoresistencia (insulina o péptido C basales normales)
5	Presencia de autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas

Tabla 4. Hallazgos clínicos y analíticos que harían dudar el diagnóstico de DM tipo 1.

1	Diagnóstico de diabetes antes de los 6 meses
2	Ausencia de autoanticuerpos, especialmente si han sido determinados en el momento del diagnóstico
3	Ausencia de HLA de alto riesgo
4	Buen control metabólico: HbA1c <6,5% más de 3-5 años después del diagnóstico, con necesidades de insulina inferiores a 0,5 U/kg/día y péptido C detectable (>0,5 ng/ml) en presencia de hiper glucemia franca (>140 mg/dl)
5	Ausencia de cetonuria durante las enfermedades intercurrentes, una vez finalizado el período de remisión parcial (“luna de miel”)
6	Numerosos antecedentes familiares de diabetes no autoinmune o historia familiar de diabetes de cualquier tipo en uno de los progenitores
7	Presencia de alteraciones auditivas, visuales o renales

La **diabetes MODY tipo 2** (hiperglucemia familiar leve) es la forma más frecuente de diabetes MODY en la edad pediátrica⁷. Se debe a una mutación en el **gen GCK**, ubicado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p). Hasta el momento se han descrito hasta 200 mutaciones de este gen, sin clara correlación genotipo-fenotipo¹¹. La glucocinasa es una proteína que actúa como sensor de la glucosa para la secreción de insulina, de modo que, cuando existe una mutación a este nivel, este sensor se altera incrementándose el umbral a partir del cual se estimula la secreción de insulina⁶.

Se caracteriza por la detección de hiperglucemia moderada (110-140 mg/dl) desde la época de lactancia que cursa de forma asintomática, por lo que generalmente se descubre más adelante en una analítica realizada en ayunas por otro motivo. Es frecuente que el progenitor afectado desconozca su estado de hiperglucemia o que haya sido incorrectamente clasificado con DM tipo 2. El estudio familiar es obligado y nos permitirá conocer cuál de los dos progenitores es el afectado. El **estudio genético** nos confirmaría el diagnóstico⁷.

El defecto genético en el feto se ha relacionado con un bajo peso al nacer, siempre que la madre no presente tal mutación (por una menor secreción de insulina por parte del feto). Sin embargo, si la madre presenta la mutación, hasta en un 50% de los casos desarrollará una diabetes gestacional⁴. En este caso, la hiperglucemia materna hará que se sobrepase el umbral glucémico para la liberación de insulina en el feto, aumentando así el crecimiento prenatal⁸.

La **MODY tipo 3** es la segunda forma más frecuente en nuestro medio, y la forma más frecuente en países del norte de Europa. Se debe a una mutación en el gen *HNF-1α*.

Suele presentar glucosuria posprandial previa al desarrollo de la diabetes. Asocia complicaciones tanto micro- como macrovasculares, por lo que sí deben recibir tratamiento para controlar la hiperglucemia. Responden muy bien al tratamiento con sulfonilureas¹².

El estudio genético para descartar diabetes tipo MODY debería considerarse en los siguientes casos^{13,14}:

1. Diabetes de inicio antes de los 25 años.
2. Historia familiar de diabetes en, al menos, tres generaciones, que no tienen características de diabetes tipo 1:
 - a) Ausencia de autoanticuerpos.
 - b) No necesidad de insulina (o necesidades bajas) 5 años después del diagnóstico.
3. Ausencia de características de DM tipo 2: obesidad, acantosis nigricans.
4. Hiperglucemia leve estable que no progresa.

Estos pacientes suelen tener una evolución favorable sin llegar a desarrollar complicaciones micro- ni macrovasculares, por lo que no necesitan tratamiento farmacológico. Es suficiente con un estilo de vida saludable (dieta equilibrada y ejercicio físico) para conseguir mantener unos niveles de **HbA1c <7,5%**⁸.

La presencia de una mutación en el gen *GCK* no protege contra el desarrollo simultáneo de DM tipo 2, la que ocurriría con una prevalencia similar al resto de la población general¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ize-Ludlow D, Sperlin MA. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:1533-52.
2. Rubio Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:344.e1-344.e16.
3. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Sigüero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:189.e1-189.e12.
4. Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:31-7.
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:13-27.
6. Bel i Comos J, García Cuartero B, López García MJ. Diabetes mellitus tipo 2 y otros tipos de diabetes mellitus. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica [en línea]. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/cap25.pdf> [consultado el 16/07/2018].
7. Rubio Cabezas O. Adolescentes con diabetes. ¿Es siempre diabetes tipo 1? *Adolescere*. 2013;1:111-9.
8. Corredor Andrés B, Ortega Navaridas M, Girón del Río R, Muñoz Calvo MT. Hiperglucemia casual en la adolescencia. *Adolescere*. 2017;5:75-80.
9. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López Sigüero JP, López D, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2:59-62.
10. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). En: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre [en línea]. Disponible en: http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_1988.pdf [consultado el 19/07/2018].
11. Rubio Cabezas O. Diabetes mellitus monogénica. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:73-7.
12. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Giral Muiña P, López Garrido P. Diabetes de comienzo en la infancia tratada con sulfonilureas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:568-71.

13. McCulloch DK. Clasificación de diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes> [consultado el 16/07/2018].

14. Rubio Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15:47-64.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:13-27.
- Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:189.e1-189.e12.
- Rubio Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:344.e1-344.e16.