

Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años

Hyperglycemia: not just type 1 diabetes. Our experience in the last 23 years

Carmen Yeste Oliva, Cristina Pardo Domínguez, María Pilar Ranchal Pérez,
Leopoldo Tapia Ceballos

Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Resumen

Antecedentes. La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y bajo su denominación se incluyen numerosas entidades clínicas que se caracterizan por presentar hiperglucemia de forma crónica. Aunque la DM tipo 1 es la forma más habitual en edad pediátrica no podemos olvidar otras formas como la DM tipo 2 (cada vez más común debido a la epidemia de obesidad que padecemos) y las diabetes monogénicas que, a diferencia de las anteriores (ambas de carácter poligénico), son debidas a mutaciones en un solo gen. **Objetivos.** El objetivo de esta revisión es conocer los diagnósticos definitivos de todos los niños que en los últimos 23 años han sido diagnosticados de DM en nuestro hospital. **Pacientes y métodos.** Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de 161 pacientes diagnosticados de diabetes en nuestro hospital desde enero de 1994 hasta enero de 2017. La recogida de datos se realizó durante el ingreso o durante la visita en la Consulta de Endocrinología Pediátrica. Se

han analizado los datos concernientes a edad, sexo, forma de debut, terapia empleada y pruebas diagnósticas. **Resultados.** De los 161 pacientes estudiados, 145 (90%) han sido diagnosticados de DM tipo 1 y 16 (10%) de otras formas de diabetes. De éstos, doce presentaban diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) -11 MODY tipo 2 y -1 MODY tipo 3, dos una diabetes neonatal, un paciente resultó afecto de diabetes tipo 2 y otro paciente de diabetes LADY (Latent Autoimmune Diabetes of the Young). **Conclusiones.** Es importante conocer el espectro clínico de la hiperglucemia en la población pediátrica. Aunque la causa más frecuente es la DM tipo 1, existen otras entidades fisiopatológicas con una expresividad clínica variable que debemos conocer de cara a poder realizar un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado.

Palabras clave: Hiperglucemia, diabetes, enfermedades monogénicas, poligénica, MODY, genético

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in childhood. It includes numerous clinical entities that are characterized by chronic hyperglycemia. Although type 1 DM is the most common form in pediatric population, we can not forget another forms such as type 2 DM and monogenic diabetes, which is caused by mutations in a single gene. **Objective.** The objective of this review is to know the definitive diagnoses of all the

Correspondencia:

Carmen Yeste Oliva
Pediatría
Hospital Costa del Sol
Plaza Manos Unidas 2, portal 4 piso 4D
29010, Marbella, Málaga, Tel: 606031754
E-mail: carmenyeste@hotmail.com
E-mail: carmenyeste@gmail.com

children who have been diagnosed of DM in our hospital in the last 23 years. **Material and method.** We have retrospectively reviewed the medical records of 161 patients diagnosed with diabetes in our hospital from January 1994 to January 2017. Data collection was performed during admission or during the visit with the the Pediatric Endocrinologist. Data regarding age, sex, form of debut, therapy used and diagnostic tests have been analyzed. Results. Of the 161 patients studied, 145 (90%) have been diagnosed with type 1 DM and 16 (10%) with other forms of diabetes. Of these, twelve had MODY diabetes (11 MODY type 2 and 1 MODY type 3), two had neonatal diabetes, one patient was affected by type 2 diabetes, and another had a LADY diabetes (Latent Autoimmune Diabetes of the Young). **Conclusions.** It is important to know the clinical spectrum of hyperglycemia in the pediatric population. Although the most frequent cause is type 1 DM, there are other pathophysiological entities with a variable clinical expression that we must know in order to be able to make an accurate diagnosis and an adequate treatment.

Key Words: Hyperglycemia, diabetes, monogenic diseases, polygenic, MODY, genetics

Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Bajo su denominación se incluyen entidades clínicas distintas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia de forma crónica. Aunque la causa más frecuente de hiperglucemia en la edad pediátrica suele ser el inicio de una diabetes tipo 1 (DM1), no podemos olvidar otras formas como la tipo 2 (DM2) o las diabetes monogénicas que, a diferencia de las dos anteriores, son debidas a mutaciones en un solo gen.

En ocasiones no es fácil diferenciar las distintas formas de diabetes, en especial ante una hiperglucemia asintomática, situación que nos obliga a plantearnos un diagnóstico diferencial más amplio. En este caso aumenta la incidencia de otros tipos de diabetes, fundamentalmente la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) y la DM2, ésta última presente casi exclusivamente en sujetos obesos. Es por lo tanto necesario conocer las diferentes entidades clínicas englobadas en este término, ya que un diagnóstico correcto conlleva importantes implicaciones clínicas, tanto desde el punto de vista terapéutico como pronóstico.

Existen una serie de datos que nos deben hacer sospechar una forma de diabetes diferente a la DM1 como son la ausencia de autoanticuerpos, un buen control metabólico [con cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1C) por debajo de 6,5%], nece-

sidades bajas de insulina más de 3-5 años después del diagnóstico, ausencia de cetonuria en procesos intercurrentes, antecedentes familiares de DM2 en sujetos no obesos o inicio de la diabetes en los primeros 6 meses de vida⁽¹⁾. Otras formas monogénicas de la enfermedad serían la diabetes neonatal (DN), la diabetes mitocondrial, las asociadas a defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares. Todas ellas tienen en común ser debidas a mutaciones en un solo gen y se asocian a una disfunción importante de la célula beta o a una resistencia grave a la insulina⁽²⁾.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han revisado las historias clínicas de 161 pacientes diagnosticados de diabetes en nuestro hospital desde enero de 1994 hasta enero de 2017. La recogida de datos se realizó durante el ingreso en la planta de Pediatría en caso de requerirse o bien durante la visita en la Consulta de Endocrinología Pediátrica. Se han analizado los datos concernientes a edad, sexo, forma de debut, terapia empleada y pruebas diagnósticas. Se incluyó a todos los pacientes en edad pediátrica (esto es, entre el nacimiento y los 14 años de edad) diagnosticados de diabetes, sin aplicarse ningún criterio de exclusión siempre y cuando el diagnóstico de diabetes quedara confirmado.

Para ello, se utilizaron los criterios expuestos a continuación en cada tipo de diabetes:

En el caso de DM1 y DM2, se aplicaron los criterios publicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que actualmente son⁽³⁾:

- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o
- Glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl o
- HbA1C $\geq 6,5\%$ * o
- Glucemia ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia: PPP).

* *En ausencia de una hiperglucemia inequívoca los resultados deben ser confirmados.*

La diferencia entre DM1 y DM2 radica en que en esta última los pacientes no requieren insulina al diagnóstico, la autoinmunidad es negativa y se asocia a obesidad.

Como formas de debut de la DM1 se consideraron dos:

- Cetoacidosis diabética (CAD) cuando la glucemia fue >200 mg/dl, el pH sanguíneo <7,30 o el bicarbonato <15 mEq/L con cetonemia o cetonuria franca.
- Hiper glucemia con síntomas clásicos (PPP).

La diabetes neonatal se diagnosticó en aquellos pacientes con hiper glucemia en los primeros 6 meses de vida que precisaron tratamiento con insulina para su control durante dos semanas.

Se sospechó diabetes MODY en aquellos pacientes sin datos típicos de DM1 y DM2 (autoinmunidad pancreática negativa, historia familiar positiva en 2 o más generaciones, ausencia de obesidad y cifras de glucemia en ayunas moderadas y estables, entre 100-150 mg/dl). Para su diagnóstico definitivo se requirió confirmación genética.

Se considera la diabetes LADY (Latent Autoimmune Diabetes of the Young), como la expresión en la edad pediátrica de la diabetes LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult), una forma de diabetes de lenta progresión en la que inicialmente no se requiere tratamiento con insulina y en la que se evidencia la existencia de autoanticuerpos, fundamentalmente los antiglutamato-deshidrogenasa (GAD). Aunque suelen responder inicialmente bien al tratamiento con dieta y antidiabéticos orales, los pacientes desarrollan insulino dependencia en una fase más precoz en comparación los diabéticos tipo 2⁽⁴⁾.

Dada la naturaleza y diseño del estudio (observacional, retrospectivo abarcando un largo período de tiempo y con nulo riesgo para los pacientes) el Comité Ético de nuestro hospital concedió a los autores la exención de obtener consentimiento informado, comprometiéndose éstos a garantizar la confidencialidad de los datos.

Resultados

161 pacientes han sido diagnosticados de diabetes, 85 varones (52,79%) y 76 mujeres (47,21 %). El 90% (145) fueron diagnosticados de DM1 y el 10% (16) de otras formas de diabetes. De estos, doce presentaron diabetes MODY (11 MODY tipo 2 y 1 MODY tipo 3), dos casos DN, un paciente DM2 y otro diabetes LADY (Latent Autoimmune Diabetes of the Young).

De los 145 pacientes con DM1, el 53,78 % (78) fueron varones y el 46,22% (67) mujeres. El 18,6 % tenían edades comprendidas entre 0-4 años, el 42,1% entre 5-9 años y el 39,3% entre 10-14 años. El 33,10% de los debuts fue en forma de CAD, siendo este porcentaje del 51,8% en los pacientes entre

0-4 años, del 26,2% en los de 5-9 años y del 31,5% en los de 10-14 años.

Nuestra paciente con diabetes LADY de origen marroquí, tenía 13 años al diagnóstico. Fue remitida desde Atención Primaria a nuestra consulta por cifras de glucemia en ayunas entre 114-129 mg/dl, asintomática por lo demás. En los antecedentes personales constaba: epilepsia sintomática desde los 5 años, en tratamiento con ácido valproico, agenesia del cuerpo calloso y holoprosencefalia y retraso madurativo. En la exploración destacaba un IMC de 23,24 (percentil 74), con una telarquia y pubarquia 2-3. Los exámenes complementarios mostraron una HbA1c de 6,7%. En la SOG se obtuvo una glucemia en ayunas de 102 mg/dl y a las 2 horas de 214 mg/dl. Presentaba asimismo una insulina basal de 11,7 mU/l, un péptido C de 2,06ng/ml y lactato de 1,3 mMol/l. La autoinmunidad pancreática fue positiva para anticuerpos anti-GAD y negativa para anticuerpos antiinsulina y anti-IA2. Ante la asociación de enfermedad neurológica e hiper glucemia se decidió evitar el tratamiento con metformina al no poder descartarse una enfermedad mitocondrial no diagnosticada (aunque no existía hiperlactacidemia). El bajo nivel socioeconómico (la paciente estaba la mayor parte del tiempo bajo los cuidados de un familiar de edad avanzada) junto al retraso madurativo que presentaba, nos hizo optar por la opción terapéutica con menor riesgo de hipoglucemias, decidiéndonos por la sitagliptina a pesar de que se tratara de un uso fuera de ficha técnica (se requirió consentimiento informado). A los 12 meses de tratamiento la HbA1C descendió hasta el 5,9%.⁽⁵⁾

En el caso de nuestros pacientes afectados de diabetes neonatal (DN), el primero corresponde a un Leprechaunismo o síndrome de Donohue, una rarísima entidad debida a una resistencia a la acción de la insulina. El fenotipo del recién nacido y la grave hiper glucemia con hiperinsulinismo (3186 mU/ml) orientaron el diagnóstico, confirmado posteriormente al identificarse dos mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de la insulina: una en el exón 2 heredada del padre y otra en el exón 13 heredada de la madre. La mutación *GCG119ACG* del exón 2 produce una mutación missense (sentido erróneo) de Ala a Thr. La mutación *CGA863TGA* del exón 13 origina una mutación nonsense (sin sentido) de Arg a Stop⁽⁶⁾. El paciente falleció a los 2 años de edad. En la actualidad, el empleo de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) parece ser eficaz a corto plazo.

El segundo paciente fue un RN de sexo femenino diagnosticado de diabetes neonatal transitoria por duplicación no balanceada de la región 6q24 de origen paterno. Fue ingresado a los 11 días de vida por no recuperación de la pérdida ponderal fisiológica. En la exploración destacaba un peso de 2235

gramos con escaso panículo adiposo, siendo el resto de exploración normal. Entre los antecedentes personales constaban: embarazo controlado con diagnóstico de retraso intrauterino del crecimiento (RCIU), parto inducido en semana 40 con un peso de 2420 gramos y una longitud de 50 cm, Apgar de 8/9 y lactancia mixta. Los exámenes complementarios mostraron una glucemia de 593 mg/dl, una HbA1c de 5,8 %, una insulina de 2 mU/L, un péptido C de 1,34 ng/ml, una gasometría normal y una autoinmunidad pancreática negativa. Requirió tratamiento con insulina que fue posible retirar a las tres semanas de vida, encontrándose actualmente, a los 6 años de edad, sin tratamiento. Mantenemos revisiones periódicas, ya que existe un 50% de probabilidad de recidiva en la primera o segunda década de la vida.

Nuestra paciente con DM2 era de origen filipino y tenía 12 años al diagnóstico. Inicialmente fue catalogada de DM1. En la exploración destacaba un IMC de 27 y acantosis nigricans en cuello y axilas. En los exámenes complementarios destacaba una glucemia en ayunas de 180 mg/dl, una HbA1C de 9,1%, unos triglicéridos de 183 mg/dl, un colesterol

total de 188 mg/dl, una autoinmunidad pancreática negativa, una insulina de 34,7 mU/L y un índice HOMA-R de 15,26. Con el diagnóstico de DM2 se inició tratamiento con dieta y metformina. Tras un año con mal cumplimiento, presenta una HbA1C del 7,6 % y un IMC de 27 (percentil >95 OMS).

Aunque debido a la epidemia actual de obesidad que padecemos, sería esperable encontrar un aumento de la incidencia de DM2 también en población pediátrica, en nuestra casuística la diabetes tipo MODY ha sido, tras la DM1, la forma más frecuentemente encontrada. Las características de los 12 pacientes con diabetes MODY pueden apreciarse en la tabla 1. Se trata de 11 casos de diabetes tipo MODY 2 y un caso de MODY 3, cifra cercana a la encontrada por el Grupo Español de Diabetes MODY en un grupo de 97 pacientes, en el que el 80% fueron también tipo 2^(7,8). De estos 11 pacientes con MODY 2, nueve presentaban la misma mutación en el exón 2 del gen *GCK* (c.127C>A, p.Arg43Ser). Todos eran mayores de 7 años de edad (la media de edad al diagnóstico fue de 10,2 años) y fueron diagnosticados por la existencia de una hiperglucemia asintomática. Las cifras de HbA1c os-

Tabla 1. Pacientes con diabetes MODY

	Debut	SOG mg/dl (basal-120 min)	HbA1C	Autoinmunidad	Tipo	Gen afectado mutación
1	8 años	106-157	6,2%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
2	10 años	125	6,2%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
3	9 años	135-162	6,6%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
4	10 años	116		Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
5	7 años	116-132	6,1%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
6	9 años	120-125	6,9%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
7	13 años	107	5,6%	Negativa	MODY 3	<i>HNF1a</i> p.Ala239Val
8	13 años	117		Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
9	13 años	114-158	6,1%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Ala449Thr
10	12 años	126-180		Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Glu265Lys
11	8 años	126-154	6%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser
12	11 años	112-149	6,5%	Negativa	MODY 2	<i>GCK</i> p.Arg43 Ser

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

cilaron entre 5,6% y 6,9% y la autoinmunidad fue negativa en todos los casos, como corresponde a este tipo de diabetes. El estudio genético se realizó en todos los casos, y las mutaciones halladas se detallan en la tabla 1.

Discusión

En relación a la DM1 destacar que, a pesar de que en los últimos años se han llevado a cabo campañas orientadas a un diagnóstico más precoz de la enfermedad, todavía el 33% de los pacientes debutan en forma de CAD. Esta cifra es similar al 30,29% encontrado en el primer estudio de tipo prospectivo basado en registros hospitalarios y realizado con datos de toda la comunidad autónoma de Andalucía, para el periodo 2000-2009, en el que ha participado nuestro hospital⁽⁹⁾. Analizando los estudios epidemiológicos de las distintas comunidades autónomas de nuestro país en las últimas tres décadas puede observarse que esta incidencia de CAD se ha mantenido estable, habitualmente en el rango del 25-40%, describiéndose en algunos trabajos un mayor porcentaje de CAD en el grupo de edad de 0 a 4 años⁽¹⁰⁾. Un estudio multicéntrico presentado en el 2010 por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país, encontró un porcentaje del 39,5% de CAD al diagnóstico, elevándose al 51,7% en el grupo de 0-4 años, dato similar al 51,8% de nuestros pacientes de ese grupo de edad⁽¹¹⁾.

Son muy pocos los casos publicados de diabetes LADY y, aunque su concepto es controvertido, es considerada por algunos autores como la expresión en la edad pediátrica de la diabetes LADA, una forma autoinmune de lenta progresión que en el adulto supone el 10-15% de los casos de diabetes. Comparte características de la DM2 (no requerir inicialmente tratamiento con insulina) y de la DM1 (existencia de autoanticuerpos, fundamentalmente los anti-GAD). Otra de sus características fundamentales es la de desarrollar insulinodependencia de una forma mucho más rápida que la observada en sujetos con DM2⁽⁴⁾. Ante la decisión, como hemos comentado previamente, de no iniciar tratamiento con metformina, optamos por iniciarlo con sitagliptina dados sus escasos efectos secundarios sobre todo el menor riesgo de hipoglucemias. Es un inhibidor muy selectivo y potente de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día. Sus niveles aumentan en respuesta a las comidas y for-

man parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas⁽¹²⁾.

La diabetes neonatal (DN) es una entidad poco frecuente con una incidencia de 1/400.000 recién nacidos vivos, aunque datos recientes sugieren una incidencia real de 1/100.000. Se define como la aparición de hiperglucemia antes del sexto mes de vida que precisa tratamiento insulínico al menos durante dos semanas. Existen dos formas: una transitoria con resolución habitualmente en las primeras 12 semanas de vida y una forma permanente que requiere tratamiento prolongado. En los últimos años se ha avanzado enormemente en el estudio de las bases moleculares subyacentes a esta patología, y se han logrado identificar trastornos a diferentes niveles: alteraciones en el desarrollo del páncreas endocrino, disminución en la función de las células beta o aumento de la destrucción de éstas, así como defectos del receptor de la insulina que condicionan insulinorresistencia (tabla 2). El interés de esta rara enfermedad radica en que es un claro ejemplo de medicina personalizada en la que los progresos de la genética molecular nos han permitido conocer su fisiopatología, ofrecer diagnóstico prenatal y consejo genético, prever su evolución y, finalmente, seleccionar un tratamiento acorde al defecto molecular^(13,14,15,16,17). En este sentido es importante saber que la primera causa de DN permanente y la segunda de DN transitoria corresponden a mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que alteran la funcionalidad de las subunidades Kir6.2 y SUR1 (ambas conforman los canales de K sensibles a ATP). Casi el 90% de los casos en ambos tipos son sensibles a sulfonilureas^(18,19,20). Otros muchos genes han sido identificados como responsables de diabetes neonatal, fundamentalmente en su forma permanente^(21,22,23,24,25).

Las alteraciones del cromosoma 6 son la primera causa de la forma transitoria de DN. Además de la duplicación no balanceada, otros dos mecanismos descritos en la patogenia son la isodisomía uniparental paterna (en la que el paciente hereda dos copias del mismo cromosoma de su padre y ninguno de la madre) y la pérdida de metilación en el cromosoma materno (que conlleva que también se exprese el gen procedente de la madre). En individuos no enfermos sólo se expresa el gen de origen paterno, mientras que las tres alteraciones referidas producirían una sobreexpresión de dicho gen que daría lugar a la enfermedad. Se ha propuesto el gen *ZAC/PLAGL1* como posible candidato⁽²⁶⁾. La duplicación paterna encontrada en nuestro paciente implica que un varón afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos.

Tabla 2. Tipos de diabetes neonatal

TIPO DE DIABETES	GEN (CROMOSOMA)	HERENCIA	FISIOPATOLOGÍA	CLÍNICA
Diabetes neonatal permanente (DNP)	<i>GLIS3</i> (9p24.3-P23)	AR	Disminución función células β	Hipotiroidismo y glaucoma congénitos, fibrosis hepática, poliquistosis renal
	<i>SLC19A</i> (1q23.3)			Anemia megaloblástica, sordera neurosensorial, defectos cardíacos y visuales
	<i>SLC2A2</i> (3q26.1-q26.3)			Síndrome Fanconi, disfunción renal, hipergalactosemia
	<i>GCK</i> (7p15-p13)			CIR
	<i>IPI/PDX1</i> (13q12.1)	AD	Disminución nº de células β	Agenesia pancreática, hipoplasia cerebelo, defectos septales cardíacos, agenesia vesícula
	<i>NEUROD1</i> (3q31.1)			Hipoplasia cerebelo, CIR, sordera neurosensorial, alteraciones visuales
	<i>RFX6</i> (6q22.1)			Hipoplasia vesícula, diarrea intratable, atresia intestinal
	<i>PTFIA</i> (10p12.3)	AD	Apoptosis células β	Hipoplasia cerebelo
	<i>NEUROG3</i> (10q22.1)			Diarrea congénita malabsortiva
	<i>GATA6</i> (18q11.2)			Insuficiencia pancreática exocrina, malformaciones cardíacas, agenesia vesícula, hipotiroidismo, déficit cognitivo
	<i>INS</i> (11p15)	AD	Resistencia a la insulina	CIR
	<i>FOXP3</i> (Xp11.23-p13.3)	Ligada X		Poliendocrinopatía, alteraciones inmunológicas, enteropatía (Síndrome IPEX)
	<i>EIF2AK3</i> (2p12)	AR		Síndrome Wolcott-Rallison, displasia ósea, hepatitis recurrente
	<i>INSR</i> (19p13.2)	AR		Leprechaunismo, Síndrome Rabson-Mendenhall
Diabetes neonatal transitoria (DNT)	<i>ZAC/PLAGL1</i> (6q24)	AD/ esporádico	Disminución función células β	Hernia umbilical, macroglosia, anomalías cardíacas
DNT/DNP	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)			Retraso desarrollo, epilepsia (DEND)
	<i>ABCC8</i> (11p15.1)	AD	Disminución nº células β	Disfunción pancreática exocrina, afectación renal variable
<i>HNF-1B</i> (17cen-q21.3)				

La DM2 en nuestro medio sigue siendo muy infrecuente pese a que el sobrepeso y la obesidad afectan a casi el 30% de la población infantil⁽²⁷⁾. Aun así, en los niños con sobrepeso y algún factor de riesgo añadido (antecedentes familiares, acantosis nigricans, dislipemia, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico o raza no caucásica) estaría indicado un cribado periódico de DM2. El tratamiento incluye la intervención en el estilo de vida (nutrición

y ejercicio) y la terapia farmacológica. Sólo la metformina y la insulina han sido aprobadas para su utilización en edad pediátrica⁽²⁸⁾.

La diabetes tipo MODY comprende un subgrupo de enfermedades de herencia autosómica dominante, alta penetrancia y expresión temprana⁽²⁹⁾. Hasta el momento se han descrito 13 subtipos (tabla 3)^(30,31,32). Cuando se realizan estudios en población

Tabla 3. Tipos de diabetes MODY

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY 8	MODY 9	MODY 10	MODY 11	MODY 12	MODY 13
GEN / CROMOSOMA	<i>HNF-4α</i> (20q13.12)	<i>GCK</i> (7p15.3-p15.1)	<i>HNF-1α</i> (12q24.2)	<i>IPF-1</i> (13q12.1)	<i>HNF-1b</i> (17q12)	<i>NeuroD1</i> (2q32)	<i>KLF11</i> (2p25)	<i>CEL</i> (9q34.3)	<i>PAX-4</i> (7q32)	<i>INS</i> (11p15.5)	<i>BLK</i> (8p23-p22)	<i>ABCC8</i> (11p15.1)	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)
FISIOPATOLOGÍA	Secreción insulina disminuida	Disminución sensibilidad glucosa y las reservas de glucógeno	Secreción insulina disminuida Daño en células β	Alteración desarrollo pancreático	Secreción insulina disminuida	Disminución desarrollo de las células beta	Disminución función endocrina y exocrina del páncreas	Desconocida	Alteración del desarrollo y diferenciación de las células beta	Mutación en heterocigosis del gen de la insulina	Mutación en heterocigosis que afecta a la secreción de insulina	Disfunción de los canales de K sensibles a ATP	
CARACTERÍSTICAS	Rara (5%) Hiperinsulinemia neonatal	Común ↑ glucemia en ayunas. ± bajo peso al nacer	Común ↑ penetrancia Glucosuria, sensible a SU	Rara Dx 35 años. Agenesia páncreas (homocigosis)	Rara Anomalías renales, pancreáticas, genitales y azoospermia	Muy rara Diabetes de debut en el adulto	Muy rara Fenotipo similar a DM2. Insuficiencia pancreática exocrina	Muy rara Típica la herencia AD	Muy rara Posibilidad de cetoadicosis	Muy rara. Dx antes de los 20 años. Requiere SU o insulina	Muy rara Aumenta la penetrancia si IMC alto	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara. Fenotipo heterogéneo

adulto el tipo 3 es el más frecuente, mientras que en población pediátrica lo es el 2. En la mayoría de los tipos el diagnóstico se basa en la elevación de la glucemia a las 2 horas de una SOG. Esto no ocurre en la MODY tipo 2, en la cual la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico. Se manifiesta por una hiperglucemia leve, asintomática, no progresiva y con poco riesgo de desarrollar complicaciones micro o macrovasculares, por lo que no requiere tratamiento. La importancia del diagnóstico radica en evitar tratamientos crónicos e innecesarios, tanto en los pacientes como en sus progenitores, que en ocasiones llevan años recibiendo. No ocurre así con el tipo 3, que acaba produciendo un déficit severo de insulina y por ello requiere tratamiento que, aunque suele iniciarse con sulfonilureas, puede acabar precisando insulina. Estos pacientes frecuentemente son muy sensibles a ambos tratamientos, dato a tener en cuenta a la hora de iniciarlos^(33,34).

Conclusiones

El presente trabajo pretende ser, además de una revisión de los casos de diabetes a lo largo del tiempo en nuestro centro, una recopilación de gran parte del espectro clínico de la hiperglucemia infantil, ya que no siempre tiene por qué tratarse de una DM1. Hemos de tener en cuenta que existen otras entidades y conocer su fisiopatología, su herencia y su tratamiento, pudiéndose evitar el inicio de terapias crónicas que no siempre son necesarias, así como ayudar al diagnóstico en pacientes afectados y aportar información para un eventual consejo genético.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. 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(5): 344e1-344.e16.
2. Castaño L, Pérez de Nanclares G. Diabetes monogénica neonatal y en la edad pediátrica. *Av Diabetol.* 2007; 23(5): 341-349.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40(Suppl.1): s1-s2.
4. Oyakawa Y, Martín M, Enes P, Barrio B. Diabetes latente autoinmune en el joven. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80 (3):192-3.
5. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Diabetes latente autoinmune en el joven. Una nueva aportación. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82(5): 238-239.
6. Tapia L, Romero J, Picazo B, Díaz R, Romero J. Recién nacido con hiperglucemia persistente e hiperinsulinemia. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 497-501.
7. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, Bilbao JR, Vazquez JA, San Pedro JI, et al; Spanish MODY Group. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67(4):538-546.
8. Tapia L, Córdoba E, Picazo B, Ranchal P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr.* 2008; 69 (6):565-567.
9. Gómez-Gila AL, López-Siguero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009) [póster]. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada, 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl 1): 104-105.
10. 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(3):189e1-189e12.
11. Oyarzabal M, Barrio R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González I, Hermoso F, et al. Cetoadicidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. Estudio multicéntrico [póster]. XXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Barcelona, 2010. *Av Diabetol.* 2010; 26 (2):104-105.
12. Di Girolamo G, Tamez-Peña AL, Tamez-Pérez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex.* 2008; 24:142-147.
13. Siri Atma W, Greeley, Susan E, Tucker, Rochelle N, Naylor, Graeme I, Bell, and Louis H. Philipson: Neonatal Diabetes Mellitus: A Model for Personalized Medicine. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21(8): 464-472.
14. Gómez-Vida JM, Pérez-lañez R. Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente.

- Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016; 7 (Suppl 1): 46-51.
15. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997):957- 63.
 16. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njølstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10(12): 33-42.
 17. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 (20): 47-64.
 18. Sebastián A, Fernández-García D, Rozas P, Reyes-García R, López-Ibarra PJ, Fernández JM. Diabetes neonatal: implicaciones de la genética en el tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2008; 55:142-5.
 19. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czer nichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456-466.
 20. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes. New clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503-2513.
 21. Kataria A, Palliyil Gopi R, Mally P, Shah B. Neonatal diabetes mellitus: current perspective. *Research and Reports in Neonatology*. 2014; 4:55-64.
 22. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, et al. GATA 6 Mutation cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes* 2013; 62 (3): 993-997.
 23. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. *Diabetes* 2010; 59 (9): 2326-31.
 24. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, Codner E, Ellard S, Serup P, et al. Permanent Neonatal Diabetes and Enteric Anendocrinosis Associated With Biallelic Mutations in NEUROG3. *Diabetes*. 2011; 60(4): 1349-1353.
 25. Juszczak A, Owen K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. *Diabetes Manage*. 2014; 4(1): 49-61.
 26. Bonet M, García-Algar O, Herrero S, Mombiola R, Pérez LA y Mur A. Diabetes mellitus neonatal transitoria asociada a isodisomía uniparental del cromosoma 6. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 567-570.
 27. Barrio R, Ros P. Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas. *Av Diabetol*. 2013; 29:27-35.
 28. Kendall D, Vail A, Amin R, Barret T, Dimitri P, Iverson M. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 98: 322-329.
 29. Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. *Av Diabetol*. 2007; 23(5): 333-340.
 30. Rekha B. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) - An essence. *J Medical Res* 2016; 2(2): 24-25.
 31. Ahmet A, Gönül Ç, Ayhan A, Ece B. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28(3-4): 251-263.
 32. Attiya K , Sahar F. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review. *Clinical Practice* 2012; 1(1): 4-11.
 33. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7:318-26.
 34. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003; 362:1275-81.