X

Jornada de Diabetes del Niño y Adolescente de la SEEP

V

Avances en Diabetes del Niño y del Adolescente

Libro de Abstracts

Zaragoza, 26 de Febrero de 2005

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA
(Sección de la A.E.P.)

ZARAGOZA 26/02
Hospital Infantil Universitario
Miguel Servet de Zaragoza 2005

Comité Organizador

Dra. Mercedes Rodríguez Rigual
Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Dra. Marta Ferrer Lozano

Comité Científico

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Dra. Ana Lucía Gómez Gila
Dra. Isabel González Casado
Dr. Miguel Gussinyé Cañadell
Dra. Florinda Hermoso López
Dra. Mª José López García
Dr. Juan Pedro López Siguero
Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen
Dra. Itxaso Rica Etxebarría

Presidentes de apertura de Jornada

Ilma. Dª Luisa Mª Noeno Ceamanos
Consejera de Sanidad y Consumo del Gobierno de Aragón

Ilmo. D. Felipe Petriz Calvo
Rector Magnifico de la Universidad de Zaragoza

D. Jesús Argente Oliver
Presidente de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

D. Ángel Ferrández Longás
Presidente de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria

Entidad Colaboradora

Novo Nordisk Pharma, S.A.

Ponentes y Moderadores

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Gloria Bueno Lozano
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

Dr. Antonio Carrascosa Lezcano
Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Dra. Ana Gómez Gila
Hospital Infantil Vírgen del Rocío. Sevilla

Dr. Luis Gómez López
Director General de la Salud Pública. Zaragoza

Dra. Isabel González Casado
Hospital Infantil La Paz. Madrid

Dr. Miguel Gussinyé Cañadell
Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Dra. Florinda Hermoso López
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Dr. Allen E. Karlsen
Steno Diabetes Center. Gentofte. Denmark

Dra. Mª José López García
Hospital Clínico Universitario. Valencia

Dr. Juan Pedro López Siguero
Hospital Infantil Carlos Haya. Málaga

Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

Dr. Didac Mauricio Puente
Hospital Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen
Hospital Vírgen del Camino. Pamplona

Dr. Eric Renard
Hôpital Lapeyromie. Montpellier. France

Dra. Itxaso Rica Etxebarría
Hospital de Cruces. Bilbao

Programa Científico

Sábado, 26 de febrero

09:00h. Bienvenida y presentación de la Jornada
Dra. Mercedes Rodríguez Rigual
Ilma. Dª Luisa Mª Noeno Ceamanos
Ilmo. D. Felipe Petriz Calvo
D. Jesús Argente Oliver
D. Ángel Ferrández Longás

09:15h. ***Mesa Redonda:***

Etiopatogenia

Moderador: Dra. Mª José López García

1. Diferenciación de la célula Beta y sensibilidad a citokinas: Modelo de DM1
Dr. Allan E. Karlsen

2. Genética en la diabetes tipo 1. El estudio ET1DGN (European type 1 Diabetes genetics Network)
Dr. Didac Mauricio Puente

3. Utilidad de los estudios epidemiológicos
Prof. Luis Gómez López

11:00h. Descanso/Café

11:30h. ***Comunicaciones Orales***

Moderadores: *Dra. Florinda Hermoso López*
Dra. Isabel González Casado

12:30h. ***Conferencia***

Introducción: *Dr. Miguel Gussinyé Cañadell*

Del CIR a la DM-2
Dr. Antonio Carrascosa Lezcano

13:30h. Almuerzo de trabajo

15:30h. ***Sesión de pósters***

Moderadores: *Dra. Cristina Luzuriaga Tomás*
Dra. Gloria Bueno Lozano

16:30h. ***Mesa Redonda***

Actualización en aspectos clínicos

Moderador: *Dra. Ana Gómez Gila*

1. Controversia en la toma de CGMS en la edad pediátrica
Dra. Itxaso Rica Etxebarría

2. Nuevas estrategias en la insulinoterapia
Dra. Raquel Barrio Castellanos

3. Detección precoz de complicaciones en Diabetes
Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen

18:00h Descanso/Café

18:15h ***Conferencia***

Introducción: *Dr. Juan Pedro López Siguero*

Célula Beta artificial implantable
Dr. Eric Renard

19:15h Entrega de premios y clausura de la Jornada

Índice

Mesa Redonda: Etiopatogenia

1. Beta-cell differentiation and cytokine sensitivity as a model of T1D 8
Dr. Allan E. Karlsen

2. Genética en la diabetes tipo 1. El estudio ET1DGN (European type 1 Diabetes genetics Network) 9
Dr. Didac Mauricio Puente

3. Utilidad de los estudios epidemiológicos 11
Prof. Luis Gómez López

Comunicaciones Orales

Asociación entre el peso al nacer y la diabetes en menores de cinco años 13
Drs.V. Borrás, E. Sánchez, Mireia Jané, A. Carrascosa, C. Castell

Evolución de los marcadores inmunológicos (ICA_5, $antiIA_2$ y antiGAD) y de la función residual tras el diagnóstico de la diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en la infancia y adolescencia 15
Drs. E. Javierre Miranda, M. Suso Fernández, S. Conde Barreiro, Y. Romero Salas, C. Boldova Aguar, L. Castaño Gonzalez, M. Rodríguez Rigual.

Tratamiento con insulina glargina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 17
Drs. Marta lópez Capapé, Esmeralda Colino, Luz Golmayo, Emma Lara, Milagros Alonso, Raquel Barrio

Transición a una pauta insulínica con análogo *glargina* 18
Drs. E. García-García, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora, E. López-Ruzafa, P. Aguilera-Sánchez, M. Rodríguez-Martínez,

Evolución de la diabetes durante la etapa puberal en nuestro medio 19
Drs. M. Martín Alonso, F. Manzano Recio, E. Fernández Pulido, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño, E. Álvarez Aparicio

Conferencia

Del CIR a la DM-2 20
Dr. Antonio Carrascosa Lezcano

Sesión de pósters

Estudio comparativo del control metabólico en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes tipo 1, que reciben tratamiento con insulina NPH versus Lantus 21
Drs. S. Romero, P. Ventura, M. Ledezma, M. Albisu, M. Gussinyer, A. Carrascosa

Monitorización continua de glucosa en terapia con infusor de insulina 22
Drs. R. Sánchez-Pérez, J. Ramos-Lao, E. López Ruzafa, P. Aguilera-Sánchez, M. Rodríguez-Martínez, E. García-García.

Lipoatrofia, una indicación para la bomba de insulina 23
Drs. María Duplá Arenaz, Carmen Ruiz de la Cuesta Martín, Beatriz Fernandez Vallejo, Segundo Rite Gracia, Santiago Conde Barreiro, Mercedes Rodríguez Rigual

Impacto de un campamento de verano en el control metabólico de niños y adolescentes diabéticos 24
Drs. C. Morales, C. Campos, A. Fernández-Argüelles, S. Maraver, A. Gentil, I. Serrano, J. Flores, E. Herrera

Control metabólico de niños diabéticos en colonias de verano 26
Drs. G.Ortiz, R. Tomasini, G.Dodino, M. Gussinyer, A. Carrascosa

Asistencia diabetológica a través de los campamentos para niños y adolescentes con diabetes durante 22 años 27
Drs. G.M.Lou Francés, E. Javierre Miranda, S.Torres Claveras, M.Pascual Sánchez, M.T.Martínez Sien, M.J.Montoya Oliver, M.Rodríguez Rigual.

Diabetes Mellitus tipo 1 A, Tiroiditis y enfermedad desmielizante aguda 29
Drs. Jose A. Gil, M. Caimari, J. Ferragut

Diabetes Mellitus y Púrpura Trombopénica: asociación infrecuente y difícil manejo 30
Drs. E. Trillo, M. Caimari, J. Ferragut, M.N. Nieto, M. Guibelalde

Utilización de monitorización continua de glucosa en diabetes tipo MODY 31
Drs. R.Cebrián, M. Gussinyer, M. Clemente, D. Yeste, M. Albisu, A. Carrascosa

Diabetes tipo MODY. Presentación de dos casos 32
Drs. Xenia Alonso Curcó, Gonzalo González García, Santiago Gallego Vela, Gloria Bueno Lozano, Jesús Mª Garagorri Otero

Asociación inusual de Diabetes tipo MODY con malabsorción de glucosa-galactosa 33
Drs. Martín Campagne E., Martínez López M.M., González Casado I., Álvarez-Acevedo M., Solera García J., Gracia Bouthelier R.

Síndrome de Beals-Hecht y diabetes MODY tipo 2 34
Drs. Álvarez-Acevedo M., Martínez-López M.M., González Casado I., Martín Campagne E., Solera García J., Gracia Bouthelier R.

Mesa Redonda: Actualización en aspectos clínicos

Introducción 35
Dra. Ana Gómez Gila

1. Controversias sobre el uso del CGMS en la edad pediátrica 37
Dra. Itxaso Rica Etxebarría

2. Nuevas estrategias en la insulinoterapia 44
Dra. Raquel Barrio Castellanos

3. Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1 49
Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen

Conferencia

Implantable Artificial Beta-Cell 61
Drs. Eric Renard, M.D., Ph.D

Beta-cell differentiation and cytokine sensitivity as a model of T1D

Dr. Allan E. Karlsen
Steno Diabetes Center. Gentofte. Denmark

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is the result of an autoimmune associated destruction of the insulin-producing ß-cells in the islets of Langerhans in the pancreas, without destruction of the other endocrine cells. The pathogenesis of T1D is accompanied by infiltration of the islets with auto-reactive lymphocytes and macrophages (insulitis), releasing a cocktail of cytokines, including interleukin-1ß (IL-1), interferon-γ (IFN) and tumour necrosis factor-α (TFN). Following the demonstration in 1986 by members of our group that such pro-apoptotic cytokines, especially IL-1, are specifically toxic to the ß-cells in the islets, the so called *Copenhagen model*, the association between cytokine toxicity and beta-cell destruction in T1D was formulated[1]. An up-dated version of the model is available in an on-line review of the pathogenesis of T1D[2].

We have since then been working to elucidate the molecular mechanisms behind this toxicity using both isolated islets of Langerhans, cell-lines and animal models. The original approach was based on analysis of the protein expression profiles (proteome analysis) of cytokine exposed islets and was subsequently complimented with analysis of the transcript profiles (transcriptome analysis) e.g. by the gene-array technology [3]. Combining the information obtained in these analysis with the ones obtained in our genetic studies constitute a combined approach to identify genes/proteins of importance in the pathogenesis of T1D.The results of these analyses have identified a number of proteins, that when over-expressed in beta-cells influenced their response to cytokines.

The methods used and obtained results will be presented and selected proteins with protective effects against the toxic effects of cytokines will be discussed.

In summery we believe that spontaneous and cytokine induced beta-cell destruction is caused by complex, intracellular protein–protein or protein/DNA interactions which is "controlled" at the level of expression by common alleles (polymorphisms) of normal genes in unfavourable combinations. Thus, a battle between protective and deleterious effects in the ß-cells determines the outcome. Knowledge about the underlying mechanisms may provide novel and specific targets for future pharmacological and/or genetic intervention in the beta-cell destructive process.

Bibliografía

1. Nerup J., Mandrup-poulsen T., Mølvig J., et al. (1988) *Mechanisms of pancreatic beta-cell destruction in Type 1 diabetes.* Diabetes Care 11 (suppl. 1):16-23
2. Bergholt R., Heding P., Nielsen K., et al. (2003) *Type 1 diabetes mellitus: An inflammatory disease of the islet.* In "Type diabetes: Molecular, Cellular and Clinical Immunology". Eisenbarth GS, Ed. Chapter 5 available on-line at: www.uchsc.edu/misc/diabetes/eisenbook.html.
3. Karlsen A.E., Sparre T., Nielsen K., Nerup J., Pociot F. (2001) *Proteome analysis - a novel approach to understand the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus.* Disease Markers 17:205-216

Genética en la diabetes tipo 1. El estudio ET1DGN (European type 1 Diabetes genetics Network)

Dr. Didac Mauricio Puente
Hospital Santa Cruz y San Pablo. Barcelona

Utilidad de los estudios epidemiológicos

Prof. Luis Gómez López
Director General de la Salud Pública. Zaragoza

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos de carácter crónico caracterizados por un elemento común, la hiperglucemia. La importancia de este problema deriva de su frecuencia y de las complicaciones crónicas, micro y macrovasculares que conlleva, constituyendo una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados y además, repercute en la calidad de vida de las personas afectadas. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la que suele desarrollarse en niños o adultos jóvenes, siendo responsable del 5 al 10 por ciento de todos los casos de diabetes. Aunque son cada vez más frecuentes los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticados en jóvenes, adolescentes y niños.

Ante cualquier problema de salud, como base para la implementación y evaluación de programas de prevención y control, es necesario conocer la frecuencia y tendencia que éste tiene en la comunidad en términos de incidencia, prevalencia, mortalidad, utilización de servicios de salud... Además, la identificación de grupos y zonas de mayor riesgo permite la priorización y asignación de los recursos disponibles.

Los estudios epidemiológicos descriptivos tienen fundamentalmente la finalidad de estimar la frecuencia de un problema de salud en una población determinada, describir las características epidemiológicas y la evolución natural de la enfermedad; así como generar hipótesis que deberán ser posteriormente evaluadas con estudios epidemiológicos analíticos.

Los datos que se suelen utilizar en los estudios epidemiológicos descriptivos proceden de sistemas de información rutinarios. Sin embargo, en ocasiones es necesario el desarrollo de registros específicos como complemento a los datos obtenidos de forma rutinaria o el diseño de estudios transversales (prevalencia) o longitudinales.

En Aragón, las fuentes de información para el estudio de la diabetes infantil, con cobertura para toda la Comunidad Autónoma, son las Estadísticas de Mortalidad y el Conjunto Mínimo Básico de datos (CMBD). Además, en 1991 se creó un sistema de vigilancia epidemiológica de diabetes infantil (DM1) como iniciativa de la Unidad de Diabetes Infantil del Hospital Universitario Miguel Servet y, en los últimos años, cuenta con el apoyo del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón. Este sistema de información se basa en la notificación voluntaria de los nuevos casos de DM1 infantil por fuentes primarias constituidas por los médicos de los servicios de endocrinología de los hospitales dependientes del Servicio Aragonés de Salud (pediátricos y de adultos) y el Hospital Militar; así como los consultorios de médicos especialistas. Como fuentes de información secundarias notifican los pediatras de atención primaria, clínicas y mutuas privadas, Asociación Aragonesa de Endocrinología, Asociación de Diabéticos y campamentos de diabéticos.

Durante el periodo comprendido entre 1975 y 2001, en la Comunidad Autónoma se registraron un total de 7 defunciones en menores de 15 años (6 en niños y 1 en niñas) cuya causa básica de defunción fue diabetes. Sin embargo todas las defunciones ocurrieron antes de 1991.

Aunque a la vista de estos resultados podría pensarse que la diabetes infantil no representa un problema de salud pública en términos de mortalidad, una cohorte de pacientes con DM1 diagnosticada antes de los 18 años ha sido seguida en Finlandia y en Japón y tras un seguimiento entre 15 y 29 años muestran una sobremortalidad de 3.7 veces con respecto a la población general en Finlandia y de 13 en Japón[1].

En el año 2002 hubo 62 ingresos hospitalarios de niños residentes en Aragón en los que bien el diagnóstico principal (82% de los casos) o secundario era diabetes. Esto representa un total de 445 estancias hospitalarias con una media de 7 días por ingreso.

La incidencia de DM1 en Aragón en el año 2002 fue 25.2 por 100.000 niños. Esta incidencia es similar a la observada en la Región de Oxford[2] y Ciudad Real[3], inferior a la encontrada en la península de Avalon (Canadá)[4] y superior a la registrada en Italia[5]. La incidencia es mayor en niños que en niñas y Teruel es la provincia con menor incidencia.

Con los datos disponibles, se estima una prevalencia de DM1 en Aragón de 133.8 por 100.000 niños (202 casos), similar a la obtenida en Portugal[6].

Otro tipo de estudios epidemiológicos descriptivos son los estudios transversales que se utilizan fundamentalmente para conocer la prevalencia de problemas de salud frecuentes y para identificar la prevalencia de determinados factores de riesgo en la población como obesidad, hábitos alimentarios… En Aragón, para ello, se utilizan los datos procedentes de la Encuesta Nacional de Salud en la que se incluye una encuesta para niños.

Los estudios epidemiológicos analíticos observacionales, tanto los estudios caso control como los de cohorte, se utilizan fundamentalmente para la identificación de factores de riesgo asociados a la enfermedad, aunque también se han diseñado en ocasiones para la evaluación de medidas preventivas.

Como ejemplo de estos diseños se puede citar el estudio caso control de base poblacional llevado a cabo en Suecia con objeto de identificar si factores de crecimiento intrauterino pueden estar asociados a un mayor riesgo en la edad infantil de DM1[7].

Por último, los estudios epidemiológicos experimentales como los ensayos clínicos controlados tienen como finalidad evaluar la eficacia de un tratamiento, prueba diagnóstica o medida preventiva. Los estudios experimentales en la comunidad se suelen utilizar para evaluar medidas de prevención de procesos patológicos, ya sea en el ámbito de la prevención primaria (educación para la salud) o secundaria (eficacia de cribado).

Bibliografía

1. Aso K, Sarti C, Forsen T et al. *Long-term mortality in Nation-wide cohorts of childhood-onset Type 1 Diabetes in Japan and Finland.* Diabetes Care 2003, 26: 2037-2042
2. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA. *Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis.* The Bart's-Oxford Study Group. BMJ 1997, 315: 713-7.
3. Giralt P, Santillana L, Madrigal D, Merlo, Toledo B, Anaya. *Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes de diabetes mellitus tipo 1 A en la provincia de Ciudad Real.* Anales Españoles de Pediatría 2001, 55: 213-218.
4. Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Paterson AD, Crummel C, Bridger T, Parfrey P. *High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canadá.* Diabetes Care. 2004, 27: 885-8.
5. Carle F, Gesuita R, Bruno G et al. *Diabetes incidence in 0 to 14 year age-group in Italy.* Diabetes Care 2004, 27: 2790-2796.
6. Jorge Z, Lacerda Nobre E, Macedo A, Jácome de Castro J. *Prevalência da Diabetes Mellitus tipo 1 em Portugal, 1995-1999.* Acta Médica Portuguesa 2003, 16: 251-253.
7. Dahlquist G, Bennich SS, Kallen B. *Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type I) diabetes: population based case-control study.* BMJ 1996, 313

Asociación entre el peso al nacer y la diabetes en menores de cinco años

Drs. V. Borrás[1], E. Sánchez[2], Mireia Jané[3], A. Carrascosa[4], C. Castell[3]
[1]Hospital Gral. de Granollers. [2]Agencia de Evaluación de Tecnología e investigación Médica.
[3]Dirección General de Salud Pública. [4]Hospital Materno-infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Introducción

La evidencia del incremento de la incidencia de la diabetes tipo 1 (DM1) durante las últimas décadas junto al reconocimiento del diagnóstico cada vez en edades más tempranas ha conducido a la búsqueda de factores de riesgo medioambientales que intervengan en una etapa temprana de la vida, posiblemente intraútero, y a factores relacionados con el periodo perinatal. Varios estudios de casos y controles han demostrado una asociación entre el peso elevado al nacer y el riesgo de diabetes.

Objetivos

- Evaluar si los niños nacidos entre 1993 y 2001 en Cataluña que fueron diagnosticados de diabetes antes de los cinco años de edad tuvieron al nacer un peso más elevado que los nacidos de la población general.

Material y métodos

- Se han incluido todos los niños diagnosticados de DM1, según los criterios de la OMS, antes de los cinco años de edad en Cataluña y nacidos entre los años 1993 y 2001.
- Fuentes de información:
  -Registro de diabetes de Cataluña iniciado en 1987 e incluido en el programa colaborativo europeo EURODIAB en 1989.
  -Registro de Salud Materno-infantil de Cataluña iniciado en 1993.
- Se ha comparado el peso al nacer de la población de niños con diabetes con la población de nacidos en Cataluña. Se han utilizado los patrones antropométricos de los recién nacidos de Barcelona (tablas de Carrascosa y col., 2004). Se ha clasificado el peso al nacer según sea: bajo peso para la edad gestacional (BPEG): peso ≤ P10, adecuado edad gestacional (PAEG): peso > P10 y < P90 y peso elevado edad gestacional (PEEG): peso ≥ P90.
- Análisis estadístico: Test de comparación de proporciones Chi cuadrado y Odds Ratio, int. confianza 95%.

Resultados

Entre los años 1993 y 2001 han nacido 120 niños que posteriormente desarrollaron DM1: 65 niños y 55 niñas. En la tabla adjunta se expone el número y porcentaje de la distribución del peso al nacer de los niños con diabetes y de la población general de Cataluña.

Diabéticos Cataluña

	NIÑOS	%	NIÑAS	%	TOTAL	%	N	%	p
BPEG	6	9,2	5	9	11	9,2	14.946	7,6	0,346
PAEG	50	77	33	60	83	69,2	171.640	87,2	0,0001
PEEG	5	7,7	11	20	16	13,3	9.711	4,9	<0,0001
NC	4	6,1	6	11	10	8,3	556	0,3	------
TOTAL	65	100	55	100	120	100	196.853	100	------

El análisis estadístico se ha realizado con los 110 niños diabéticos y los 196.297 de la población general de los que se disponía información completa. La probabilidad de tener PEEG en los niños que posteriormente desarrollan DM1 es 3,27 veces superior a la de los recién nacidos de la población general catalana. OR = 3,27; IC 95% (1,85-5,69); p < 0,0001.
Enre los niños con diabetes, el riesgo de PEEG es el triple para las niñas [OR = 3,00; IC 95% (0,88-11,72); p = 0,048], aunque esta asociación se halla en el límite de la significación estadística.

Conclusiones

Los niños diagnosticados de DM1 antes de los cinco años nacidos entre 1993 y 2001 tuvieron una proporción de pesos elevados al nacer significativamente mayor que el total de niños de la población de Cataluña. La proporción de niñas con diabetes que tuvo peso elevado al nacer fue superior a la de niños.

Evolución de los marcadores inmunológicos (ICAs, antiIA$_2$ y antiGAD) y de la función residual tras el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la infancia y adolescencia

Drs. E. Javierre Miranda, M. Suso Fernández, S. Conde Barreiro, Y. Romero Salas, C. Boldova Aguar, L. Castaño González, M. Rodríguez Rigual.*

Unidad Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

* Unidad de Investigación Hospital de Cruces. Bilbao

Introducción

El inicio clínico de la DM1 es el resultado de un proceso autoinmune lento y progresivo que daña la célula ß pancreática provocando la insulinopenia. Este proceso prosigue tras el diagnóstico y en dependencia de su intensidad se va a perfilar la terapéutica.

Objetivos

- Avanzar en el conocimiento etiopatogénico de la DM1.
- Relacionar características clínicas y metabólicas en el diagnóstico con marcadores inmunológicos y función ß residual.
- Determinar la evolución tras el diagnóstico de los anticuerpos (ICAs, IA$_2$, GAD) relacionándolos con la función ß residual, las necesidades de insulina terapéutica y el control metabólico.

Material y métodos

En 81 pacientes diagnosticados de DM1 (42 varones y 39 mujeres) se ha evaluado: edad, duración de los síntomas hasta el diagnóstico; glucemia, cetonuria/ cetoacidosis (CAD); hemoglobina A$_1$c.; necesidades insulínicas (U/Kg/d); anticuerpos: ICAs, antiIA$_2$ y antiGAD; test de glucagón (reserva pancreática). Ello se ha determinado en el diagnóstico (punto 0) y evolutivamente a los 6, 12, 24, 48 y aproximadamente 60 meses. Se han diferenciado dos subgrupos según hayan sido portadores de un solo anticuerpo o de dos o más de ellos.

Resultados

- En el debut:

- **Clínicos:** Edad media 8,2 ± 3,9 años (19 < 5 años y 62 ≥ 5 años). Duración previa de los síntomas: 34,9 ± 42,4 días.
- **Metabólicos:** glucemia 369 ± 157 mg/dl. Cetonuria presente: 88,3% de los casos; CAD: 28,7%. HbA$_1$c: 10,3 ± 2,4%.
- **Inmunológicos:** ICAs+: 100% (< 5-20 JDF: 14%, ≥ 20 JDF: 86%), antiGAD+: 74,2%, antiIA$_2$+: 69,1%.
- **Funcionales** (reserva insulínica en test de glucagón): Respuesta péptido C a los 6 minutos del estímulo 1,05 ± 0,72 ng/ml.

- Evolutivamente:

Meses evolución	% Anticuerpos +			Pept C 6' (ng/ml)	Insul. (U/Kg/d)	HbA$_1$c
	ICA	GAD	IA$_2$			
0	91	74,24	69,1	1,05 ± 0,72	0,73 ± 0,28	10,3 ± 2,4
6	6,25	70	59,67	1,41 ± 1,01	0,58 ± 0,23	6,4 ± 1,3
12	-	70,5	70,3	0,98 ± 0,7	0,64 ± 0,25	6,7 ± 1,3
24	20	71,43	6,52	0,47 ± 0,5	0,77 ± 0,3	7,2 ± 1,5
48	-	76,2	53,84	-	0,8 ± 0,29	7,6 ± 1,3
≈60	-	60	60,86	-	-	-

- Se encuentra mayor necesidad de insulina en el punto 0 y 48 meses en el grupo portador de dos o más anticuerpos (0,79 ± 0,26 vs 0,65 ± 0,29, p = 0,036; 0,91 ± 0,30 vs 0,65 ± 0,23, p = 0,03). Hemos encontrado correlación negativa entre la reserva pancreática y las necesidades de insulina a los 6 y 12 meses de evolución (R = -0,48, p < 0,001; R = -0,39, p = 0,001), y con los valores de HbA_1c a los 0, 6 y 12 meses.

Conclusiones

- Hay persistencia de anticuerpos pasados 5 años tras el debut de la diabetes en un porcentaje de los pacientes.
- A mayor reserva insulínica en los 6 y 12 meses de la evolución, menor necesidad de insulina y mejor estado metabólico.
- No hemos encontrado diferencia en la reserva pancreática entre portadores de 1 o ≥ 2 anticuerpos en ningún punto de la evolución, pero sí en las necesidades de insulina a los 0 y 48 meses.

Tratamiento con insulina glargina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1

Drs. Marta López Capapé, Esmeralda Colino, Luz Golmayo, Emma Lara, Milagros Alonso, Raquel Barrio
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad Alcalá. Madrid

Introducción

Para una insulinoterapia adecuada se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica de la misma, tanto diurna como nocturna. La insulina glargina (Lantus®) (IG) aprobada en España desde Diciembre de 2003, es el primer análogo de acción prolongada con el que hemos podido contar. Tiene una duración de 24 horas, menos pico y menor variabilidad en su absorción que la insulina NPH.

Objetivos

- Objetivar la eficacia y la seguridad de la insulina glargina y comparar los resultados con este tipo de terapia con la pauta con NPH en niños adolescentes con diabetes tipo 1.

Material y métodos

Se incluyen en el estudio 80 pacientes con diabetes tipo 1, con edades comprendidas entre 2 y 19 años, que son controlados en nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica. Comienzan un tratamiento con IG entre diciembre 2003 y abril 2004. Se valoran los 6 primeros meses de tratamiento. Se comparan los siguientes datos: IMC, dosis total de insulina al día, glucemia media, frecuencia de episodios hipoglucemia grave, HA1c y grado subjetivo de satisfacción. Se analizan los datos también por subgrupos de edad, momento de inyección de la IG y control metabólico previo (buen control HbA1c <7,3%). El análisis estadístico se realiza por método SPSS utilizando prueba t de student y tests no paramétricos.

Resultados

Después de 6 meses de tratamiento, la media de HbA1c en el grupo total disminuye de 7,63 ± 0,80 a 7,14 ± 0,70% ($p<0.001$). La glucemia media en ayunas se reduce de 161 ± 37 a 150 ± 35 mg/dl ($p< 0.05$).

Los episodios graves de hipoglucemia también disminuyen de 0,18 episodios por paciente en los 6 meses previos al tratamiento con IG, a 0,12 episodios por paciente en los 6 meses tras el inicio de la nueva terapia. La dosis total de insulina se reduce de 0,90 ± 0,32 a 0,83 ± 0,29 u/kg/day ($p<0.05$). El IMC no se modifica. En el subanálisis por edad es de especial interés señalar que en el grupo de niños menores de 6 años también se observa una disminución de la HbA1c (7,54 ± 0,60 a 6,96 ± 0,57% ($p<0.05$)) sin aumentar el número de episodios de hipoglucemia grave. La mejoría de la hemoglobina fue mayor en el grupo con una HbA1c basal superior a 7,3%. El 90% de los pacientes refirieron estar contentos con el nuevo tratamiento.

Conclusiones

- La insulina glargina es un tratamiento seguro y eficaz.
- En nuestra experiencia, permite mejorar el control metabólico en todas las edades sin incremento del IMC y sin aumentar el riesgo de hipoglucemias graves.

Transición a una pauta insulínica con análogo *glargina*

Drs. E. García-García, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora, E. López-Ruzafa, P. Aguilera-Sánchez, M. Rodríguez-Martínez,
Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario *Torrecárdenas*. Almería

Introducción

Recientemente se ha aprobado la indicación del análogo de insulina de acción prolongada *glargina* en niños y adultos, sin bien la experiencia en la edad pediátrica es muy limitada.

Objetivos

- Evaluar los primeros meses de tratamiento con una pauta insulínica con *glargina* en niños y adolescentes.
- Valorar el grado de satisfacción de los pacientes y sus padres con esta nueva pauta.

Pacientes y métodos

Presentamos 42 pacientes con diabetes tipo 1, 27 mujeres, 11 prepúberes, 21 púberes y 10 postpúberes, edad media al debut 6,8 años (rango 1,2-13,2), edad media al inicio del tratamiento con glargina 12,8 años (rango 7,0-17,7), tiempo de evolución medio 6,1 años (rango 2,0-11,9). Las indicaciones de la nueva pauta fueron mal control metabólico, hipoglucemias frecuentes y sobrepeso a pesar del buen cumplimiento terapéutico con la pauta intensiva con dos o tres dosis de NPH, que fueron sustituidas por una dosis de glargina. La satisfacción de pacientes y padres con el tratamiento de la diabetes se valoró con la escala publicada por Boot et al en *Diabetes Care*. Prueba estadística t de Student, con el programa SPSS versión 11.0. Nivel de significación $p<0,05$.

Resultados

Las variables se expresan como media (desviación típica). Tras un periodo medio de 7,3 meses (rango 6-9 meses), la nueva pauta disminuyó el nivel de hemoglobina glicosilada (7,62% (0,86) frente a 8,11% (0,83), $p<0,001$), la dosis de insulina (0,99 (0,24) U/kg/día frente a 1,07 (0,23), $p<0,001$) y el SDS (score de desviación estándar) del índice de masa corporal según las referencias del estudio español *enKid* (+0,57 (0,93) frente a +0,72 (1,07), $p=0,001$), mientras que aumentó el grado de satisfacción con el tratamiento de los niños (+44,5 (18,8) puntos en la escala frente a –9,9 (26,8), $p<0,001$) y de sus padres (+42,0 (17,9) puntos en la escala frente a –20,8 (29,1), $p<0,001$).

Conclusiones

- La pauta insulínica con glargina mejora el control metabólico y disminuye el peso y la dosis de insulina a corto plazo en niños y adolescentes.
- También mejora el grado de satisfacción de pacientes y padres con el tratamiento de la diabetes.

Evolución de la diabetes durante la etapa puberal en nuestro medio

Drs. M. Martín Alonso, F. Manzano Recio, E. Fernández Pulido,
J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño, E. Álvarez Aparicio
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objeto del trabajo

Confeccionar un registro de adolescentes diabéticos para:

- Estudio demográfico.
- Análisis de las diferentes variables que configuran el registro.
- Estudio de la evolución y el control metabólico de los adolescentes diabéticos seguidos en nuestro hospital.

Material y métodos

- Último Censo Poblacional Salamanca:
  - 345.609 habitantes
    - 15.684 mujeres entre 11-19 años
    - 16.892 varones entre 11-19 años

- Población recogida para el estudio:
  - 55 niños seguidos en la consulta
    - 24 mujeres y 31 varones
    - 27 de medio rural y 28 de medio urbano
    - Edades comprendidas entre 11 y 19 años

Resultados

- Aunque 15 niños llevan 10 o más años de evolución, sólo se constatan datos de microangiopatía en 4 de ellos (microalbuminuria positiva).
- El ambiente familiar puede determinar el control metabólico de la DM (caso de ambiente inhóspito: Hb glicosilada post-puberal: 10,9%).
- En uno de los casos en que se constataba la práctica de conductas de riesgo (tabaco, alcohol), se verificó así mismo un peor control metabólico (Hb glicosilada puberal: 12,1%).
- El caso en que se constató una microalbuminuria positiva de forma repetida precisando tratamiento con captopril llevaba 11 años de evolución y presentaba una HbA1C puberal de 8%.
- En cuanto a las técnicas de insulinización se constata la evolución hacia el tratamiento intensivo con multidosis y el uso de análogos y mezclas estándar.
- Se demuestra además la mayor necesidad de insulina que existe durante la pubertad y el peor control metabólico reflejado en las cifras de HbA1C.
- En cuanto a la asociación con alteraciones autoinmunes se constata la presencia de autoinmunidad tiroidea o celiaca en el 20% de los casos, la mitad de ellos con expresión clínica.
- Un 33% de los casos asocia, así mismo, dislipemia.
- A resaltar también la importante tasa de ingresos de alguno de estos casos.

Conclusiones

- La DM sigue siendo una enfermedad crónica prioritaria a la hora de organizar campañas de educación, especialmente en la edad puberal, por los cambios que durante la misma acontecen.
- Es importante, así mismo, la implicación familiar y la educación sanitaria en general para divulgar hábitos de vida sanos.
- Durante la pubertad empeora el control metabólico de la diabetes.
- Durante la pubertad aumentan las necesidades de insulina

Del CIR a la DM-2

Dr. Antonio Carrascosa Lezcano
Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Estudio comparativo del control metabólico en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes tipo 1, que reciben tratamiento con insulina NPH versus Lantus®

Drs. S. Romero, P. Ventura, M. Ledezma, M. Albisu, M. Gussinyer, A. Carrascosa
Hospital Universitario Vall d'Hebrón, área maternoinfantil

Objetivos

- Requerimientos según cantidad y tipo de insulina según la pauta indicada.
- Valoración de los efectos de la insulina NPH versus Lantus® en el mismo grupo de pacientes: HbA1c.

Métodos

Estudio prospectivo en pacientes de 6 a 31 años, con diagnóstico de diabetes tipo 1, seguidos en el Servicio de nuestro Hospital, que recibieron tratamiento con pauta de insulina convencional en un primer momento, y luego se rotó a Lantus.

Resultados

- Número de pacientes totales: 50
  - Sexo:
    - femenino: 34% (n=17)
    - masculino: 66% (n=33)
- Edad media: 15 años y 2 meses (sd: 4,82).

	NPH N=50	Lantus® N=45
Unidades/kilo de peso (media/sd)	1,02 (sd 0,31)	1,01 (sd 0,25)
% de lenta	55,5% (sd 11,9)	42,33 (sd 8,6)
% de rápida	44,5% (sd 11,9)	57,62 (sd 8,6)
Nº de dosis totales	3,16 (sd 0,47)	4,51 (sd 0,55)
HbA1c (v.n.: 4,6-6,6)	8,99 (sd 1,33)	8,63 (sd 1,11)

Conclusiones

En el seguimiento de este grupo de los pacientes, que recibieron ambas pautas de insulinización (NPH/Lantus®), no se observaron variaciones significativas en el valor de la HbA1c, ni el requerimiento de la dosis total de insulina. Sí se observaron cambios significativos en los porcentajes requeridos de cada tipo de insulina.

Estos resultados deberán ser valorados en un futuro, para evaluar, una vez terminada de ajustar la pauta con insulina Lantus®, si presentan cambios significativos en las variables comparadas.

Monitorización continua de glucosa en terapia con infusor de insulina

Drs. R. Sánchez-Pérez, J. Ramos-Lao, E. López Ruzafa, P. Aguilera-Sánchez, M. Rodríguez-Martínez, E. García-García.
Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario *Torrecárdenas*. Almería.

Introducción

El tratamiento con infusor, que actualmente es el más parecido a la producción natural de insulina, mejora el control glucémico y disminuye el riesgo de hipoglucemia en diabetes tipo 1. Sin embargo, incluso en pacientes adecuadamente entrenados y motivados, su eficacia dista mucho de la del páncreas sano.

Objetivos

Valorar los niveles de glucemia y la presencia, duración y sintomatología de las hipo e hiperglucemias con el uso de un monitor continuo de glucosa, en el espacio intersticial en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con infusión de insulina, así como la tolerancia de esta prueba en estos pacientes.

Material y métodos

Se estudian 8 registros de 7 pacientes (4 varones) con diabetes tipo 1 tratados con infusor de insulina, edad media 10,6 años (rango 3,2-14,2), tiempo de evolución de la diabetes medio 6,3 años (rango 2,1-11,5), tiempo de tratamiento con bomba medio 12,0 meses (rango 8,0-18,0), dosis de insulina media 0,85 U/kg/día (rango 0,55-1,01) y último nivel de hemoglobina glicosilada medio 7,1 (rango 6,4-8,5). Se utilizó el sistema CGMS®, de Minimed.

Resultados

Los variables se expresan como media (desviación típica). El número de horas registradas fue de 52,5 (27,8), con un número de lecturas del sensor de 599 (344). El nivel de glucosa intersticial captado por el sensor fue 196,3 mg/dl (55,4). El tiempo en hipoglucemia (menor de 70 mg/dl) fue el 5,3 (7,5) % del total y el tiempo en hiperglucemia (mayor de 180 mg/dl) fue el 51,5 (24,9)% del total. En ningún caso se detectaron hipoglucemias subclínicas. El sensor no fue tolerado por el niño preescolar de 3 años que lo dobló y se lo arrancó a las 7 horas de su inserción.

Conclusiones

A pesar de un adecuado uso de su tratamiento, los niños y adolescentes con infusor de insulina muestran un perfil glucémico muy irregular y sólo una pequeña parte del tiempo consiguen estar en normoglucemia. Nuestros pacientes conservan la sintomatología de alarma frente a la hipoglucemia y en general toleran bien la realización de esta prueba.

Lipoatrofia, una indicación para la bomba de insulina

Drs. María Duplá Arenaz, Carmen Ruiz de la Cuesta Martín, Beatriz Fernández Vallejo, Segundo Rite Gracia, Santiago Conde Barreiro, Mercedes Rodríguez Rigual
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción

La aparición de lipoatrofias en las zonas de inyección de insulina, es actualmente una alteración muy poco frecuente con el uso de las insulinas altamente purificadas. Su aparición es de origen poco aclarado y el tratamiento es dificultoso.

El objetivo de la colocación de la bomba de infusión continua de insulina (BICI) en niños es, principalmente, el mantenimiento de un buen control metabólico, sobre todo cuando éste no se logra mediante inyecciones múltiples con insulina subcutánea. En el caso que a continuación exponemos, se demuestra también su utilidad e indicación para la colocación de la misma, para la mejoría de las lipoatrofias de las zonas de inyección.

Caso clínico

Niña de 12 años de edad diagnosticada de DMID a los 5 años. Inició tratamiento con insulina subcutánea (Actrapid® + Insulatard®). Durante el primer año de evolución se empiezan a formar zonas de lipoatrofia en tejido celular subcutáneo en ambos brazos a nivel tricipital (con la práctica desaparición del tejido celular subcutáneo), cara anterior de muslos y regiones glúteas (zonas de inyección). Por este motivo se decide cambio a análogos de insulina (Humalog® + Humulina NPH®) y con nuevo sistema de administración a *jet*, que usa durante un plazo de dos años y siete meses. Se aprecia escasa mejoría en las zonas de lipoatrofia y aparecen otras nuevas en las zonas de aplicación. Ante esta situación se propone la instauración de bomba de insulina (BICI); para ajustar las nuevas dosis de insulina se procede a la realización de la monitorización continua de glucosa (CGMS) con 2 estudios, uno previo y otro posterior a la instauración de la BICI, y los siguientes resultados:

- CGMS previo: glucemia media 178,7 mg/dl, glucemia media en ayunas de 83 mg/dl, realizó una hipoglucemia de 38 mg/dl durante 25 minutos;
- En CGMS posterior a la colocación de la BICI: glucemia media es de 121 mg/dl, glucemia media en ayunas de 135 mg/dl, realiza hipoglucemias durante el 8% del tiempo de su colocación;

Tras él se procedió al ajuste de la insulinoterapia. Desde su instauración se ha producido mejoría evidente de las zonas de lipoatrofia (como muestran las imágenes).

Previo a la colocación de BICI

Posterior a la colocación de BICI

Conclusiones

- Mejoría de las zonas de lipoatrofia.
- Mantenimiento de un adecuado control metabólico.

Impacto de un campamento de verano en el control metabólico de niños y adolescentes diabéticos

Drs. C. Morales, C. Campos, A. Fernández-Argüelles, S. Maraver, A. Gentil, I. Serrano, J. Flores, E. Herrera
Servicio de Endocrinología, *Pediatría del Hospital Universitario V. Macarena de Sevilla

Introducción

Desde que Leonard Wendt inició el primer campamento para niños diabéticos en Michigan 1925, su idea se ha extendido por todos los países del mundo. Se estima que todos los veranos hacen acampada de 15.000 a 20.000 niños y adolescentes diabéticos. Dicho campamento debería permitir una experiencia lúdica dentro de un ambiente médico de seguridad, así mismo siendo una excelente oportunidad para realizar un programa de educación diabetológica, pilar clave en el tratamiento de la diabetes.

Objetivos

Evaluar el posible beneficio de un programa educativo realizado en el marco de un campamento de verano sobre el control metabólico de dichos campistas.

Pacientes y método

Se evaluaron 71 pacientes, 34 chicas y 37 chicos, de 9 a 17,78 años de edad, afectos de diabetes mellitus tipo 1, de 6 meses a 15 años de evolución. Se realizó determinación de HbA1c a la llegada al campamento, y se recogió una segunda determinación 3, 4 meses después. Se llevó a cabo durante su estancia un programa educativo teórico práctico sobre conceptos básicos de diabetes. Comparamos la HbA1c con la obtenida 3-4 meses después. Se evaluó la diferencia mediante una prueba de t-student para muestras apareadas mediante SPSS v11.0.

Resultados

La HbA1c inicial fue 8,611+/-1,681, siendo la HbA1c posterior de 8,098 +/- 0,601, con una disminución de 0,5130+/-1,126, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa p:0,002.

Sólo el 15,49% de los niños cumplían objetivos de control, con una Hemoglobina glicosilada menor de 7%.

Conclusiones

En nuestra serie, obtuvimos una mejoría significativa del control metabólico en los niños asistentes al campamento de verano, con la consiguiente mejora de la calidad de vida.

Creemos que es importante desarrollar nuevos modelos de atención al paciente diabético, recalcando la importancia de la educación sobre todo en los primeros años de evolución de la enfermedad.

Bibliografía

1. American Diabetes Association: *The Journey and the Dream*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1990.
2. American Diabetes Association: *Standards of medical care in diabetes (Position Statement)*. Diabetes Care 27 (Suppl. 1): S15–S35, 2004.
3. American Diabetes Association: *Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement)*. Diabetes Care 27 (Suppl. 1):S122–S128, 2004.

4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 329:977–986, 1993.
5. Cryer PE: Banting Lecture: *Hypoglycemia: the limiting factor in the management of IDDM*. Diabetes 43:1378–1389, 1994.
6. Skyler JS (Ed.): *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 3rd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998.
7. American Diabetes Association: *Camp Implementation Guide*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1999.

Control metabólico de niños diabéticos en colonias de verano

Drs. G. Ortiz, R. Tomasini, G.Dodino, M. Gussinyer, A. Carrascosa
Área maternoinfantil. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Barcelona

Introducción

El tratamiento del niño diabético requiere un permanente trabajo, que permita el logro de un adecuado control metabólico.

Son múltiples las variables que influyen en el control metabólico del niño diabético, siendo las más determinantes la terapia insulínica (TI), la dieta y el estilo de vida. En este contexto hemos querido describir cómo es el control metabólico de un grupo de 59 niños diabéticos en colonias de verano.

Objetivos

- Describir las variables relacionadas con el control metabólico de los niños en colonias: edad, sexo, pauta de TI, presencia de hipoglucemia y/o hiperglicemia previo a las comidas y durante la noche, y porcentaje de variación de la dosis diaria de insulina.
- Analizar la relación de las variables de sexo, edad, y pauta de TI con la presencia de hipoglucemia, hiperglucemia y porcentaje de variación de la dosis diaria de TI.

Material y métodos

Estudio descriptivo-prospectivo de 59 niños afectos de diabetes tipo 1, de 6 a 13 años, en colonias de verano. Se tabularon las variables: edad, sexo, pauta de TI, presencia de hipoglucemia y/o hiperglucemia previo a las comidas y porcentaje de variación de la dosis diaria de insulina.

Resultados

Distribución por: sexo femenino 32 (54,2 %) masculino 27 (45,8%); edad de 6 a 13 años, con predomino del grupo de 10 años (30,5%), pauta mas utilizada NPH + Insulina Rápida (IR) 47,5%.

- Presentaron hipoglicemia el 83,1%, sin diferencia de sexo ni uso de pauta; con una mayor frecuencia a la hora de la comida (50,8%) y la menor frecuencia se observó en la cena (8.6%).
- Presentaron hiperglicemias el 93,2% sin diferencia de sexo, edad ni pauta, con una distribución equitativa en todas las comidas.
- El 88,1% de los niños disminuyeron la dosis de insulina, el porcentaje promedio de disminución fue similar en ambos sexos sin ser influenciado por la pauta de TI.

Conclusiones

La mayor parte de los pacientes tuvieron una disminución de los requerimientos de insulina, probablemente explicado por el aumento de la actividad física; este hallazgo no se vio influenciado por las variables de sexo, edad o pauta de TI. De igual manera la presencia de hiper/hipoglucemia no se asoció con las variables ya mencionadas.

Asistencia diabetológica a través de los campamentos para niños y adolescentes con diabetes durante 22 años

Drs. G.M. Lou Francés, E. Javierre Miranda, S. Torres Claveras, M. Pascual Sánchez, M.T. Martínez Sien, M.J. Montoya Oliver*, M. Rodríguez Rigual.*
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
*(ATS)

Introducción

La amplia problemática que el tratamiento de la diabetes pediátrica comporta y la adaptación psicológica al mismo es en gran parte común en todos los niños que la padecen. Las vacaciones escolares es una época muy apropiada para agruparles y en una convivencia que les resulte grata, enseñarles o recordarles algunos conocimientos teóricos y de aplicación práctica necesarios para efectuar con éxito su tratamiento diario.

Objetivos

- Recopilar lo que ha supuesto en medios humanos la asistencia diabetológica de los campamentos.
- Evaluar la evolución del tratamiento de la diabetes a lo largo de los años y su repercusión en el control metabólico.
- Recopilar estudios efectuados en los campamentos sobre la asistencia clínica a la diabetes.

Material y métodos

Se han cuantificado desde 1983 hasta 2004 el número de responsables que han asistido al campamento, del equipo sanitario (pediatras, endocrinos y enfermeras) y no sanitario (directores y monitores). El número de asistentes, sexo, edad y procedencia. Para la búsqueda de los datos fijados en los objetivos se han utilizado los archivos relacionados con toda la organización de los campamentos existentes en la Unidad de Diabetes Pediátrica.

Resultados

Han acudido 33 pediatras (media de 1,9 turnos, rango 1-20 turnos), 16 endocrinólogos (media 1,3 años, rango 1-2 turnos) y 8 enfermeras (media 3,2 años, rango 1-15 años). Los niños y adolescentes que han acudido son 372 con media de 2,4 turnos, rango 1-7 años, habiendo pasado algunos de colonias a campos de trabajo. El número de niños para el número de monitores ha sido de media de 7,9 niños por monitor. El rango de edad de los asistentes ha sido de 11,6 a 15,8 años. La media de edad (media ± D.E) de 13,2 ± 1,1 con un 50 % de chicos y un 50% de chicas. La procedencia ha sido del 83,6% de nuestra Comunidad y 13,7% de otras Comunidades Autónomas. Siendo la procedencia 39,9% rural y 62% urbana. La media de inyecciones ha pasado de 1,8 al día en 1983 a 3 en 2004. El control de la glucemia de 1 análisis al día a 4,5 en la actualidad. La HbA1 de 10,8% el primer año a HbA1c 7,7% en la actualidad. Los estudios realizados a lo largo de los años han sido los siguientes:

- Análisis concomitante de glucemias y glucosurias para determinar una estrategia útil en el autocontrol diario con ambos (1985).
- Evaluar la mejora del control metabólico con dosis suplementarias de insulina rápida ante hiperglucemias preprandiales (1987).
- Estudio del índice glucémico de varios menús (área bajo la curva durante 3 horas tras la ingesta con raciones de carbohidratos equivalentes) (1989).
- Estudio de la reducción adecuada de la dosis de insulina para el ejercicio físico prolongado mediante determinaciones del ß-OH-Butirato (2002).

Conclusiones

La asistencia al campamento es algo muy atractivo para un gran número de niños-adolescentes con diabetes. El hecho de que asistan pediatras y endocrinólogos es muy beneficioso, pues ha servido de enlace entre la Diabetología pediátrica y de adultos, y de continuidad del tratamiento. Los campamentos son un medio muy adecuado para realizar trabajos de investigación clínica. El campamento para niños-adolescentes con diabetes tiene una importante repercusión socio-sanitaria y por ello deben ser amparados por los organismos oficiales de la Administración Pública.

Diabetes Mellitus Tipo 1A, Tiroiditis y enfermedad desmielinizante aguda

Drs. José A. Gil, M. Caimari, J. Ferragut
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Presentamos un caso clínico en el que se produce la asociación de varias enfermedades en las que la autoinmunidad juega un papel fundamental: Diabetes mellitus tipo 1A, Tiroiditis linfocitaria autoinmune, Inflamación diseminada episódica del SNC e Hipermelanosis nevoide lineal.

Caso Clínico

Niña diagnosticada de *debut diabético* y *tiroiditis linfocitaria autoinmune* (anti- TPO positivos) a los 7 años y medio. Antecedentes familiares: padre y tía paterna con DM tipo 1. Dos tíos con esclerosis lateral amiotrófica. A los 9 años de edad acude a urgencias por presentar cuadro de instauración progresiva, en relación con proceso infeccioso de vías respiratorias altas, consistente en paresia del VII par craneal nuclear izquierdo y hemiparesia izquierda con disminución de fuerza de ese hemicuerpo e hiperreflexia de extremidad superior e inferior izquierda. Babinsky positivo. Alteraciones en la sensibilidad propioceptiva en extremidad superior izquierda y Romberg positivo con caída hacia la izquierda. Se realiza TAC craneal en el que se objetiva lesión hipointensa a nivel de protuberancia derecha. Se completa estudio de imagen con Angiorresonancia nuclear magnética, que sugiere la existencia de placa desmielinizante. La paciente es diagnosticada de encefalomielitis aguda desmielinizante que se resuelve completamente con tratamiento (corticoides y gammaglobulina). Para descartar debut de Esclerosis múltiple se realizan Potenciales evocados visuales y auditivos, además de bandas oligoclonales en LCR que fueron normales. No consta aparición de nuevas lesiones en estudios de neuroimagen ni recaídas posteriores. Vista en Dermatología, debido a mácula irregular, de aspecto reticulado, hiperpigmentada, que afecta a región escapular derecha, extendiéndose región costal e hipocondrio derecho, catalogada como *Hipermelanosis nevoide lineal*. En régimen de terapia insulínica intensiva el control metabólico es bueno con Hgl A1c media de 6,3-7,3%. Los controles anuales de función tiroidea, enfermedad celíaca, estudio suprarrenal, oftalmológicos, de función renal, tensión arterial, curva pondoestatural son normales. A los 11 años inicia desarrollo puberal, el control metabólico empeora (Hgl A1c X 8,6%) y se detecta alteración de la movilidad articular. Se inicia tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo.

Discusión

En la literatura reciente, se ha descubierto una posible asociación entre la diabetes tipo 1A y una autoinmunidad del sistema nervioso, como la que surge en la esclerosis múltiple. Se ha comprobado que las estructuras del sistema nervioso que se encuentran alrededor de las células beta productoras de insulina, son las que se destruyen en las primeras etapas de la diabetes. Modificando este ataque del tejido nervioso se ha logrado prevenir la diabetes en un modelo de experimentación animal. Es preciso insistir en la necesidad de descartar patología autoinmune en pacientes afectos de DM tipo 1A y en los familiares de primer grado.

Diabetes Mellitus y Púrpura Trombopénica: asociación infrecuente y difícil manejo

Drs. E. Trillo, M. Caimari, J. Ferragut, M.N. Nieto, M. Guibelalde
Hospital Universitario Son Dureta (Palma de Mallorca)

Introducción

La Diabetes tipo 1 puede asociarse a otras enfermedades de naturaleza autoinmune. Una de ellas es la Púrpura Trombopénica Idiopática (PTI), que tiene un curso crónico (duración mayor a 6 meses) en el 10-20% de los casos, por lo que constituye un problema a la hora de decidir la actitud terapéutica a seguir. Presentamos un caso clínico de un lactante que desarrolla Diabetes Mellitus en el curso de una PTI crónica.

Caso clínico

Lactante de 15 meses que presenta petequias generalizadas y hematomas, sin otros hallazgos en la exploración física. La sospecha diagnóstica inicial es de PTI aguda, administrándose tratamiento con corticoides y gammaglobulina endovenosos durante 2 semanas sin respuesta. Se realizan diversas pruebas complementarias para descartar otra etiología de la trombopenia. El estudio de médula ósea, inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares y complemento son normales. No se detectan Anticuerpos antiplaquetarios ni anticardiolipina. Se realiza estudio genético con el objetivo de descartar un síndrome de Wiskott-Aldrich, siendo el gen WASP negativo. Se diagnostica de Púrpura Trombopénica autoinmune. Debido a episodios repetidos de plaquetopenia, precisa administración periódica (cada 2-3 semanas) de gammaglobulina ev y corticoterapia a altas dosis (metilprednisolona 10 mg/kg/d) para mantener cifras de plaquetas en niveles de seguridad. A los 9 meses de evolución, se objetiva hiperglucemia alternando con hipoglucemia, sudoración y palidez (última administración de corticoides a altas dosis 4 meses antes). En ese momento la HbA1c es de 5,6 %. Se realiza el estudio etiológico de diabetes e hipoglucemia. Se detecta presencia de AAI, IA2 y GAD. Los ICA son negativos y el test de glucagón y la RNM pancreática normales. Inicialmente se controla con dieta, precisando iniciar 1 mes después Insulina sc para el control de las glucemias. Actualmente, presenta una PTI crónica precisando Gammaglobulina ev periódicamente para poder realizarse con seguridad los controles de glucemia y la administración de Insulina sc. Se añade a esta circunstancia, la dificultad de manejo de la Diabetes en los pacientes lactantes.

Conclusiones

- En los pacientes con DM tipo 1A debe vigilarse la aparición de otras enfermedades autoinmunes y viceversa, dado que existe mayor riesgo de que aparezcan que en la población general.
- Debe realizarse despistaje de enfermedades autoinmunes en los familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 1A.
- Revisando la literatura, no hemos encontrado la asociación de estas dos patologías en el mismo paciente en edad pediátrica y es muy infrecuente en el adulto.
- El manejo de estos pacientes supone un reto, tanto por su corta edad como por la plaquetopenia crónica que presentan.

Utilización de monitorización continua de glucosa en diabetes tipo MODY

Drs. R. Cebrián, M. Gussinyer, M. Clemente, D. Yeste, M. Albisu, A. Carrascosa
Área maternoinfantil. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Objetivo

Utilidad de la monitorización continua de glucosa en diabetes tipo MODY.

Material y métodos

Se estudiaron cinco familias afectas de diabetes tipo MODY, en dos de ellas no se ha encontrado mutación genética aunque cumplen los criterios diagnósticos de MODY, las otras tres familias presentan mutación en el gen de la glucokinasa 7p15 - p13.

En tres de estas familias, en total siete sujetos comprendidos entre 3 y 47 años, se ha realizado durante tres días monitorización continua de glucosa intersticial mediante el Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

Durante la monitorización, algunos pacientes seguían una dieta exenta en hidratos de carbono de absorción rápida y otros pacientes dieta libre.

Resultados

- Todos los pacientes presentan glucemias en ayunas superiores a 100 mg/dl
- Todos los pacientes presentan glucemias superiores a 150 mg/dl en algunas ocasiones.

Conclusiones

- Parece que el perfil glucémico no varía con la edad.
- Hay una diferencia no significativa en el perfil glucémico siguiendo o no dieta exenta en hidratos de carbono de absorción rápida.

Diabetes tipo MODY. Presentación de dos casos

Drs. Xenia Alonso Curcó, Gonzalo González García, Santiago Gallego Vela, Gloria Bueno Lozano, Jesús Mª Garagorri Otero
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es un tipo de diabetes juvenil no insulinodependiente, con una prevalencia en España de 1-5% de los casos de diabetes. Su herencia es autosómica dominante y originada por alteración en la secreción de insulina a causa de defectos en varios genes.

Clínicamente tiene múltiples formas de presentación, generalmente con ausencia de obesidad. Existen diferentes subtipos (hasta el momento 7 genes distintos alterados).

Casos clínicos

Presentamos dos pacientes con clínica sugestiva de diabetes y cifras de glucemia compatibles con intolerancia a hidratos de carbono.

En las pruebas complementarias realizadas no apareció glucosuria ni cetonuria, no haplotipos de riesgo de DM tipo 1, Ac antipancreáticos (-) manteniendo cifras normales de insulina y péptido C durante 3 años.

En controles sucesivos se constató la aparición de diabetes, dado que cumplía criterios diagnósticos del tipo MODY. En el estudio genético se detectó la mutación en el Cr. 7q causante de la diabetes MODY 2. Dicha mutación también apareció en familiares de nuestros pacientes.

Consideraciones

- La necesidad de un diagnóstico certero se justifica por los diferentes enfoques terapéuticos según el subtipo.
- Existen ciertos criterios diagnósticos que deben cumplirse antes de plantearse el estudio molecular al paciente y familiares.
- Debe diferenciarse de la diabetes mellitus tipo 2 propia del adulto.
- La diabetes MODY 2 es el subtipo de MODY más frecuente en el niño. Se debe a una mutación en el gen de la GK que altera el sensor de la glucosa en la célula ß pancreática. La mutación en hererocigosis de este gen se manifiesta como una hiperglucemia leve y tiene un curso benigno y progresivo. El tratamiento consiste en control de la dieta y ejercicio. Sólo un 2% precisan insulinoterapia.

Asociación inusual de Diabetes tipo MODY con malabsorción de glucosa-galactosa

Drs. Martín Campagne E., Martínez López M.M., González Casado I., Álvarez-Acevedo M., Solera García J., Gracia Bouthelier R.*

Sº Endocrinología Pediátrica, *Sº Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

La diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se debe a alteraciones genéticas que producen un déficit en la secreción de insulina. Existen 6 tipos principales, siguiendo todos ellos un patrón de herencia autosómica dominante. La diabetes MODY tipo 3 se origina por una mutación en el gen del factor hepatonuclear-1α (HNF-1α). Se produce un deterioro progresivo de la función de la célula ß pancreática, con inicio de los síntomas a partir de la adolescencia.

Caso clínico

Se presenta el caso de un niño estudiado desde el nacimiento en el Servicio de Gastroenterología por un cuadro de diarrea crónica con malabsorción de glucosa-galactosa (test hidrógeno espirado) y retraso pondero-estatural, en el que a los 8 años de edad se detectan cifras de glucemia en rango de diabetes en la sobrecarga oral de glucosa. Es remitido al Servicio de Endocrinología, donde se inicia estudio. Los anticuerpos anti-$IA_{2,}$ anti-GAD y anti-insulina son negativos, con respuesta normal del péptido C al estímulo con glucagón. El resto de estudios realizados fueron normales. Con estos datos y dada la existencia de antecedentes familiares de diabetes (madre con diabetes tipo 1 con insulinoterapia desde los 17 años y varios familiares en rama paterna con diabetes tipo 2), se sospecha una diabetes tipo MODY y se solicita estudio genético. El estudio molecular permitió identificar la inserción -153insTGGGGGT en la región promotora del gen HNF-1α, mientras que el resto del gen, analizado por secuenciación de todas las regiones funcionalmente importantes, era rigurosamente normal. Esta alteración fue identificada tanto en el paciente como en su madre. La inserción podría afectar el normal funcionamiento de la actividad promotora. Esta mutación ha sido previamente identificada en pacientes noruegos con un fenotipo clínico también compatible con diabetes MODY tipo 3 y en los que el resto del gen era así mismo normal.

Evolución: En nuestro paciente, se inicia tratamiento con glicazida a los 10,5 años por presentar malos controles glucémicos y empeoramiento de la hemoglobina glicosilada.

Conclusiones

Se trata de un caso de presentación inusual de diabetes MODY tipo 3, ya que los individuos afectados por esta entidad suelen presentar una tolerancia a la glucosa normal durante la infancia. Dado que el gen de HNF-1α se expresa también en el enterocito, podría especularse sobre una posible relación entre malabsorción de glucosa-galactosa y este tipo de diabetes, aunque no se ha encontrado ningún caso similar en la literatura.

Síndrome de Beals-Hecht y diabetes MODY tipo 2

Drs. Álvarez-Acevedo M., Martínez-López M.M., González Casado I., Martín Campagne E., Solera García J., Gracia Bouthelier R.*

Sº Endocrinología Pediátrica, *Sº Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

El Síndrome de Beals-Hecht es un cuadro autosómico dominante que se produce por una alteración congénita de la fibrilina 2, presente en el tejido conectivo y secundario a mutaciones en el brazo largo del cromosoma 5. Asocia talla alta, contracturas articulares y en un 15% de los casos, anomalías cardiacas tales como prolapso e insuficiencia de la válvula mitral. Presenta un estrecho parentesco con el síndrome de Marfan sin las complicaciones oculares ni cardiovasculares típicas de esta entidad. La diabetes MODY tipo 2 es la forma más frecuente de este tipo de diabetes en la infancia. Se debe a una mutación en el gen de la glucoquinasa que se localiza en el cromosoma 7. Esta enzima actúa en la célula ß pancreática como sensor de la secreción de insulina estimulada por glucosa.

Casos clínicos

Se presenta un paciente varón, diagnosticado al nacimiento de síndrome de Beals-Hecht, que es remitido al Servicio de Endocrinología Infantil a los seis años y 10 meses por el hallazgo casual de una glucemia basal de 125 mg/dl. Se realiza una sobrecarga oral de glucosa en la que se detecta alteración de la glucosa en ayunas y alteración de la tolerancia a la glucosa. Existen antecedentes familiares en la rama paterna de: hiperglucemia (abuela, padre y prima), diabetes neonatal (primo), diabetes gestacional (tía) y síndrome de Beals (abuelo y padre). Se realiza estudio de autoinmunidad que resulta negativo, con péptido C normal y hemoglobina glicosilada de 6,2%. En el estudio genético se detecta una mutación en el exón 8 del gen de la glucoquinasa. Actualmente tiene 14 años y medio y sigue dieta por raciones de hidratos de carbono, manteniendo controles glucémicos aceptables con hemoglobina glicosilada normal.

Conclusión

En la literatura revisada no se ha descrito asociación entre el síndrome de Beals-Hecht y la diabetes tipo MODY. La presentación de dos entidades de herencia autosómica dominante en un mismo paciente podría ser casual aunque no puede descartarse que exista alguna relación genética no descrita en la actualidad.

Actualización en aspectos clínicos: Introducción

Dra. Ana Gómez Gila
Hospital Infantil Vírgen del Rocío. Sevilla

El objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 es el mantenimiento de la glucemia en valores lo más próximos posibles a la normalidad, con el fin de prevenir tanto la instauración de las complicaciones crónicas como su progresión[1].

La monitorización capilar de la glucemia sanguínea en domicilio es el método de elección para el control diario del diabético, que permite valorar la eficacia del tratamiento, así como realizar las oportunas modificaciones en la dieta, la insulina y el ejercicio con el objetivo de alcanzar el mejor control metabólico posible[2]. Se ha observado una importante asociación entre la frecuencia en la determinación de la glucemia y el control metabólico, con unos niveles inferiores de hemoglobina glicada[3]. Sin embargo, de determinación de glucemia capilar sólo facilita datos puntuales que no permiten conocer los cambios que acontecen en la glucemia a lo largo del día y, para muchos niños y adolescentes, así como para sus familiares, la punción frecuente supone una carga excesiva.

Los sensores de monitorización continua de glucosa (CGM) se han desarrollado con el objetivo de obtener determinaciones frecuentes de glucosa en pacientes diabéticos. El sistema CGMS de Medtronic fue el primero en ser aprobado para su uso en clínica en 1999, aunque sólo para evaluar la tendencia de la glucemia. Estimar la precisión de los CGM no es sencillo, ya que los estudios deben fundamentarse en valores de referencia de glucemia que aportan solamente una información puntual, habitualmente muy separada en el tiempo de la siguiente determinación[4], y no se dispone de suficientes estudios para valorar su eficacia, sobre todo en situaciones de hipoglucemia. Así, mientras algunos autores refieren resultados fiables[5], otros grupos encuentran disparidad entre los datos recogidos por el sensor y las determinaciones de glucemia realizadas[6]. Por otro lado, la detección de falsas hipoglucemias es particularmente frecuente en niños diabéticos[7].

En la actualidad, se están desarrollando nuevas generaciones de monitores con mayor fiabilidad que permiten visualizar las cifras, con lo que posibilitan un inmediato cambio en el tratamiento y la detección de hipoglucemias, sin olvidar la ya vieja ambición de conectar el monitor a algoritmos de administración de insulina en un circuito cerrado entre el sensor y el sistema de infusión continua.

La introducción de mejores herramientas en la monitorización del control glucémico, junto con la evidencia de que la reducción de los niveles de hemoglobina glicada reduce la incidencia de complicaciones, ha conducido a la necesidad de obtener insulinas más efectivas, seguras y versátiles.

Las nuevas estrategias en el tratamiento insulínico se han encaminado a establecer un régimen de insulinoterapia lo más parecido posible al modelo fisiológico. Así, en tratamiento insulínico multidosis, el empleo de un análogo de acción lenta como insulina basal y de insulina lispro o aspártico en bolus, conlleva un control glucémico más estable y una menor incidencia de hipoglucemias si se compara con los regímenes que emplean insulina intermedia y rápida[8].

La mejora de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina ha permitido difundir su uso en Pediatría con buenos resultados[9-10]. El empleo de insulina lispro o aspártico en infusión subcutánea continua conduce a una ligera pero significativa reducción de los niveles de hemoglobina glicada, si se compara con insulina regular[11].

Aunque el control intensivo de la glucemia reduce la incidencia de complicaciones microvasculares, no es éste el único factor de riesgo asociado a su presencia, por lo que resulta de gran importancia

detectar lo más precozmente posible su aparición[12].
La retinopatía diabética es la complicación crónica más frecuente y constituye la causa más frecuente de ceguera en los países desarrollados. Estudios previos han comunicado una incidencia elevada de retinopatía que muestra una tendencia a su disminución en los últimos años[13], si bien esta incidencia continúa siendo elevada en aquellos diabéticos que han iniciado su enfermedad en la edad pediátrica, a pesar de las nuevas estrategias de tratamiento[14]. En nuestro país, la Dra Oyarzábal comunicó que, en un grupo de 274 jóvenes de procedentes de 5 unidades de Endocrinología Pediátrica, con una edad media de 23 ± 3 años, edad al debut de 9 ± 4 y un tiempo de evolución de 13 ± 5 años, sólo el 13% presentaban retinopatía, incipiente en la mayor parte de los casos[15].

Bibliografía

1. The DCCT Research Group: *Effect of intensive diabetes treatment on the development of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus.* J Pediatr 1994; 125: 177-188.
2. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson Ch M, Sacks DB. *Tests of Glycemia in Diabetes.* Diabetes Care 2004; 27: 1761-1773.
3. Levine BS, Anderson BJ, Buttler DA, Brackett J, Laffel L. J Pediatr 2001; 139: 197-203.
4. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WI. *Evaluating the accuracy of continuos glucosa-monitoring sensors.* Diabetes Care 2004; 27: 1922-1928.
5. Tavris DR, Shoaibi A. *The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)-an assessment of the literature.* Diabetes Technol Ther. 2004; 6: 518-22.
6. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study.* Diabetes Technol Ther 2003 ;5 :381-389.
7. Chase HP, Kim LM, Owen SL, Mackenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldts R, et al. *Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes.* Pediatrics 2001;107: 222-226.
8. American Diabetes Association. *Care of children and adolescents with type 1 diabetes (A statement of the American Diabetes Association).* Diabetes Care 2005; 28: 186-212.
9. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV. *Insulin pump therapy in pediatrics: an therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age-groups.* Pediatr Diabetes 2002; 3: 10-15.
10. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. *A Two-Center Randomized Controlled Feasibility Trial of Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes.* Diabetes Care 2005; 28: 15-19.
11. Colquitt J, Royle P, Waugh N. *Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis.* Diabet Med 2003; 20: 863-866.
12. Schultz CJ, Amin R, Dunger DB. *Markers of microvascular complications in insulin dependent diabetes.* Arch Dis Child 2002; 87: 10-12.
13. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving H-H. *Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes.* Diabetes Care 2003; 26: 1258-1264.
14. Svenson M, Ericson JW, Dalhquist G. *Early glicemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes.* Diabetes Care 2004: 27: 955-962.
15. M. Oyarzábal, M. Chueca y M. Berrade. *Diabetes mellitus.* An Pediatr 2003;58(Supl 2):41-42

Controversias sobre el uso del CGMS en la edad pediátrica

Drs. Itxaso Rica, Mª José López[1] y Miguel Gussinyé[2]
Hospitales de Cruces, Clínico Universitario de Valencia[1] y Vall d'Hebrón[2].

Los resultados del DCCT mostraron la importancia del buen control metabólico para disminuir el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 1[1,2]. Un aspecto fundamental en el tratamiento de estos pacientes y de difícil cumplimiento es la práctica de glucemias domiciliarias frecuentes para el ajuste de la terapia insulínica. Como media, los pacientes realizan 4 determinaciones al día, con mayor frecuencia en situación preprandial. Este tipo de monitorización solo nos muestra pinceladas del perfil glucémico real, quedando grandes lagunas de información que afectan a la mayor parte de la noche y a los periodos postprandiales.

Existe una relación directa entre el número de glucemias realizadas y el buen control de la enfermedad, hecho que parece lógico. La limitación estriba en el impacto que tiene el aumento del número de determinaciones en la calidad de vida del paciente. En muchas ocasiones y especialmente en algunos periodos de la vida como es la adolescencia y la lactancia, no es fácil conseguir una información eficaz con los resultados de las 4 glucemias diarias, pero tampoco se puede disponer de mayor número de determinaciones.

Para solucionar este problema lo ideal sería que existiera un método no invasivo que reflejara la glucemia de forma continua sin que supusiera una molestia añadida para el paciente. En este sentido disponemos desde hace unos años de dos sistemas de monitorización continua de glucosa: el CGMS (Continuous Glucosa Monitoring System; Medtronic MimiMed, CA) y el Glucowatch Biographer (Cygnus, Redwood City, CA). A continuación vamos a comentar los resultados clínicos de la utilización de ambos métodos, especialmente del CGMS, dada su mayor difusión, para intentar establecer cuál es su aportación real al tratamiento de la diabetes así como su posible utilización en otras patologías.

Monitor continuo de glucosa intersticial (CGMS)

• CGMS y Diabetes Mellitus tipo 1.

El sistema de monitorización continuo de glucosa CGMS fue el primer sensor aprobado para uso clínico por la FDA americana en Junio de 1999. En nuestro país la dirección general de farmacia permitió su utilización en Febrero de 2001.

El CGMS es un sistema holter que mide de forma continua la glucosa intersticial con un rango que oscila de 40 a 400 mg/dl. El sensor de glucosa es un microelectrodo que se inserta en el tejido celular subcutáneo y genera una señal eléctrica proporcional al nivel de glucosa en el líquido intersticial. La señal se envía a un monitor que calcula el nivel de glucosa cada 5 minutos, proporcionando 288 datos en 24 horas. La duración media de cada registro es de 3 días. El sensor se introduce mediante un catéter a nivel abdominal. Los datos se recuperan al final de la monitorización y se descargan en el ordenador que genera diferentes gráficos con el perfil de glucosa continuo (Gráfico 1). El valor de la glucosa con este método tiene un decalaje de 10 minutos, respecto a la glucosa plasmática. Para que la calibración y el funcionamiento del sistema sean adecuados precisa de la introducción de un mínimo de 4 valores de glucemia cada 24 horas.

Los trabajos realizados antes de su uso clínico mostraron una buena correlación entre los niveles de glucosa medidos por el CGMS y datos de glucemia tanto plasmática como capilar[3,4]. La FDA aprobó su uso en base a los resultados derivados de un estudio en 62 pacientes con diabetes en los que se comparó el resultado de la monitorización con un gran número de glucemias capilares. El coeficiente de correlación de los datos de ambos métodos fue de 0,92.[5].

- CGMS y control metabólico, en diabetes mellitus.

Tras la introducción del CGMS en la práctica clínica se han publicado numerosos estudios sobre su uso en pacientes diabéticos. Restringiéndonos al campo pediátrico los trabajos han demostrado en general una buena tolerancia del sistema. Algunos, además, han conseguido objetivar una discreta mejoría del control metabólico de los pacientes tras introducir esta monitorización como una nueva fuente de información, como se refleja en la tabla 16[7,8,9,10]. En general la mejoría de los niveles de HbA1c obtenida es discreta, siendo claramente superior en los pacientes que parten de un peor control metabólico inicial.

J. Ludvigsson y cols. objetivaron una mejoría del control metabólico en 27 niños con diabetes tipo 1, con una disminución de su HbA1c de 0,5% en un estudio con un diseño perfecto desde el punto de vista metodológico[6]. En otros trabajos es difícil separar la repercusión que un seguimiento médico más estrecho de los pacientes puede tener en la mejoría obtenida.

No hay ninguna duda de que el CGMS aporta una gran información para el manejo de la diabetes. El perfil completo que ofrece no es comparable a los datos puntuales de las glucemias capilares. Esta información, que ha sorprendido en algunos aspectos a los clínicos, es de utilidad como estímulo para los propios pacientes que pueden tener acceso a un mejor conocimiento de su enfermedad. E. Boland y cols[11] mostraron las limitaciones de las glucemias capilares en un estudio en 56 niños diabéticos con control metabólico aceptable (HbA1c: 7,7%). El 90% de los pacientes alcanzaban picos postprandiales > 180 mg/dl, a pesar de estar recibiendo tratamiento con análogos de insulina rápida. Así mismo la mayoría de los niños tenían algún registro inferior a 60 mg/dl, durante el día.

En el estudio publicado por S. Salardi y cols[9] se demostró que existe una correlación positiva entre el área bajo la curva de glucosa recogida por el CGMS y los niveles de HbA1c de los pacientes. En este mismo sentido G.S. Jeha y cols[12] mostraron la existencia de una correlación positiva (r= 0,93) entre el nivel medio de glucosa detectado por CGMS y el valor de la HbA1c.

Una aplicación interesante del registro con el CGMS es su manejo para iniciar o ajustar el tratamiento insulínico con bombas de perfusión continua de insulina. La información que aporta permite adecuar mejor tanto la dosis de insulina basal que se precisa en los diferentes momentos del día, como los bolus de insulina que se administran tras la ingesta. Considerando que los pacientes que se tratan con bomba de insulina en nuestro medio en la actualidad son pacientes motivados, el rendimiento de la información del CGMS es mayor. Heptulla y cols[13] mostraron una mejoría del control metabólico en niños diabéticos tras iniciar tratamiento con bomba de insulina, así como la ayuda que la monitorización del CGMS supuso en el inicio de esta terapia. D. Deiis y cols apoyan estos resultados con su experiencia en un grupo de 50 niños con diabetes tipo 1[14].

- CGMS e hipoglucemias, en diabetes mellitus.

Un aspecto común a la mayoría de los trabajos publicados con el uso del CGMS es la detección de numerosas hipoglucemias de duración muy prolongada y con ausencia de sintomatología. Es más llamativa su aparición durante la noche dado que éste es el periodo de tiempo en el cual los pacientes realizan menor número de glucemias capilares. Este hecho en principio es un signo de alarma que nos obliga a hacer cambios en la terapia insulínica de los pacientes.

J. Ludvigssonn y cols estudiaron la frecuencia de hipoglucemias (glucemia < 54 mg/dl, durante 15 minutos de registro) detectadas por el CGMS, en 27 niños con diabetes tipo 1. Sus resultados mostraron la aparición de 1 hipoglucemia/día/paciente, con una duración media de 60 minutos; por la noche todos los pacientes tuvieron al menos 1 hipoglucemia durante los 3 días de registro, de una duración media de 132 minutos[6].

Estos datos son superponibles a los encontrados por otros autores en lo referente a una elevada pre-

valencia de hipoglucemias, muy superior a las detectadas previamente por los pacientes en función de las glucemias capilares o de la presencia de síntomas[8,12,15,11,16]. Recientemente se han publicado una serie de trabajos que cuestionan la existencia real de estas hipoglucemias detectadas por el CGMS. Así, K. McGowan y cols[17] recomiendan cautela en la interpretación de las mismas tras los resultados de un estudio realizado en pacientes adolescentes con diabetes tipo 1 a los que se monitorizó con el CGMS durante 24 horas. Al comparar los datos del sensor con los resultados de glucemias plasmáticas observaron que solo en el 20% de los casos se confirmaba la hipoglucemia; en este trabajo los pacientes partían de un control metabólico muy bueno.

Apoyando esta sospecha, en Diciembre de 2004 se han publicado los resultados de un estudio para valorar la seguridad del CGMS en la detección de hipoglucemias en niños realizado por el *"Diabetes Research in Children"* (Network Study Group)[18]. Los resultados del trabajo cuestionan seriamente la existencia real de las hipoglucemias detectados por el CGMS por una falta de concordancia entre los resultados del sensor y las mediciones de glucosa plasmática realizadas en 91 niños con diabetes tipo 1.

Ante esta problemática se han apuntado varias hipótesis que pueden explicar la dudosa eficacia del CGMS en la detección de hipoglucemias. La correlación entre los valores de glucosa por CGMS y glucemia plasmática es buena en situaciones de normo/hiperglucemia. En cifras de glucemia bajas la variabilidad entre ambos métodos es mayor[9]. En situaciones de hipoglucemia puede ser más intenso el descenso de glucosa a nivel intersticial como consecuencia de la redistribución de glucosa a los órganos[6]; algunos autores han demostrado que la recuperación de la glucosa intersticial tras una hipoglucemia es más lenta que la de la plasmática[19,20]. En otros trabajos se apunta la posibilidad de que durante la noche el registro del sensor pueda sufrir fallos en la calibración por una escasa variabilidad de fluctuación de la glucosa[17]. Por último, en algunas series se ha demostrado la detección de hipoglucemias nocturnas prolongadas en adultos y escolares sanos, atribuyendo el fallo del sensor a la falta de oscilación de los niveles de glucosa que al parecer son necesarios para una correcta calibración del CGMS[6].

- Experiencia: Grupo de trabajo de Diabetes de la SEEP - CGMS.

En el año 2002 los miembros del grupo de trabajo de diabetes de la SEEP iniciaron un estudio prospectivo utilizando el CGMS en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. Los objetivos fueron 3:

- conocer la incidencia y características de las hipoglucemias nocturnas asintomáticas (HN) detectadas por el CGMS en niños diabéticos.
- ver la eficacia del CGMS en la prevención de hipoglucemias nocturnas asintomáticas.
- objetivar si existían cambios en el control metabólico (HbA1c) con el uso del CGMS.

Se reclutaron un total de 95 pacientes pediátricos afectos de diabetes mellitus tipo 1. Se realizaron 2 monitorizaciones con el CGMS en cada paciente, separadas por un intervalo de 3 meses. Los resultados de la primera monitorización fueron empleados para realizar cambios en el tratamiento global de la diabetes, especialmente orientados a prevenir la aparición de hipoglucemias nocturnas.

Los pacientes partían de un control metabólico aceptable con una media de HbA1c basal de 7,49±1,1%. Realizamos controles de HbA1c en el inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses.

Los resultados más reseñables fueron:
- El 66% de los pacientes tuvo al menos una hipoglucemia nocturna (HN) detectada con el CGMS en la primera monitorización. La duración media de estas HN fue de 103 ± 83 minutos.
- Del subgrupo de niños que tuvieron HN en la primera monitorización (n=63) solo el 37% la repitió en el segundo registro.
- Los niveles de HbA1c no variaron a lo largo del estudio.

Como conclusiones a este trabajo podemos decir que los datos derivados de la primera monitorización con el CGMS, fueron de utilidad para prevenir hipoglucemias posteriores, sin suponer un empeoramiento del control metabólico. Como limitación en el diseño, no se pudo disponer de un grupo control para eliminar el posible efecto derivado de la simple inclusión en el estudio.

• Aplicación del CGMS en otras patologías

Existen pocos trabajos que hayan estudiado la aplicación del CGMS en otras enfermedades diferentes a la diabetes mellitus tipo 1. En pacientes adultos se ha utilizado en diabetes tipo 2, habiéndose obtenido resultados similares en lo referente a mejoría discreta del control metabólico y gran prevalencia de hipoglucemias asintomáticas[16].

El registro con el CGMS aporta una información que ayuda a conocer mejor el grado real de hiperglucemia y la fisiopatología de algunos otros tipos de diabetes diferentes a la tipo 1, como puede ser la diabetes tipo Mody o la secundaria a Fibrosis Quística de Páncreas. El sensor además aporta información que puede ser de utilidad para conocer la respuesta del perfil glucémico tras realizar una intervención terapéutica en estas patologías.

Ante la sospecha clínica de episodios de hipoglucemias la monitorización con el CGMS puede ayudar, especialmente si se obtiene un registro normal, hecho que apoyaría la ausencia de patología. Por último, el sensor nos informa de la respuesta a diferentes tratamientos en patologías que cursan con hipoglucemias como se recoge en el trabajo publicado por S. Conrad y cols[21].

• Conclusiones

En este momento podemos decir que el CGMS ha abierto una nueva vía de información y posible mejora en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. El sistema actualmente no sustituye a los controles de glucemia capilares y tiene limitaciones que habrá que mejorar. Algunas de ellas son de tipo técnico y parecen haberse solucionado parcialmente con una nueva versión del software (Solution 3.0) recientemente desarrollada. Según información publicada por Meditronic[22] con esta versión mejora la correlación de los datos con las glucemias, disminuyen los registros de cambios bruscos de glucosa nocturnos y mejoran la exactitud-reproductibilidad del sistema. La falta de información de glucosa a tiempo real sigue siendo una limitación, así como la dudosa eficacia en la detección de hipoglucemias.

Glucowatch Biographer en pediatría

El **Glucowatch-Biographer** es un sistema no invasivo de monitorización transcutánea de glucosa que se basa en una reacción de iontoforesis. La glucosa que existe en el fluido sufre una oxidación que la transforma en peróxido; éste genera una corriente eléctrica que se registra. El sistema precisa de la introducción de 1 valor de glucemia en cada registro y aporta 4 determinaciones de glucosa a la hora. Cada monitorización dura 12 horas. Antes de su aprobación por la FDA americana diversos estudios demostraron su seguridad, buena tolerancia y buena correlación con glucemias capilares[23,24,25]. La lectura de glucosa es en tiempo real, dispone de un sistema de alarma ante valores extremos de glucosa y tiene un decalaje de 15 minutos respecto de la glucemia plasmática.

P. Chase y cols, publicaron el año pasado el primer trabajo en el que se demuestra una mejoría del control metabólico en 40 niños con diabetes tipo 1, tras el uso del Glucowatch[25]. Como dificultad del sistema, obtuvieron un 50% de errores en la calibración del método, hecho que hasta el momento ha limitado su uso.

De forma similar a lo descrito con el CGMS, con el Glucowatch también se obtiene una prevalencia muy elevada de hipoglucemias asintomáticas a lo que se añade fallos en el sistema de alarma[26]. La experiencia del *Diabetes Research in Children Network* con su uso en niños con diabetes tipo 1 muestra que existe una buena correlación de sus valores con la glucemia plasmática, en el rango de normo/

hiperglucemia; la diferencia entre ambos métodos es mayor en cifras bajas de glucosa y por lo tanto tampoco parece un sistema seguro para la detección de hipoglucemias[18]. En este momento parece necesaria mayor experiencia con el Glucowatch, antes de generalizar su uso clínico.

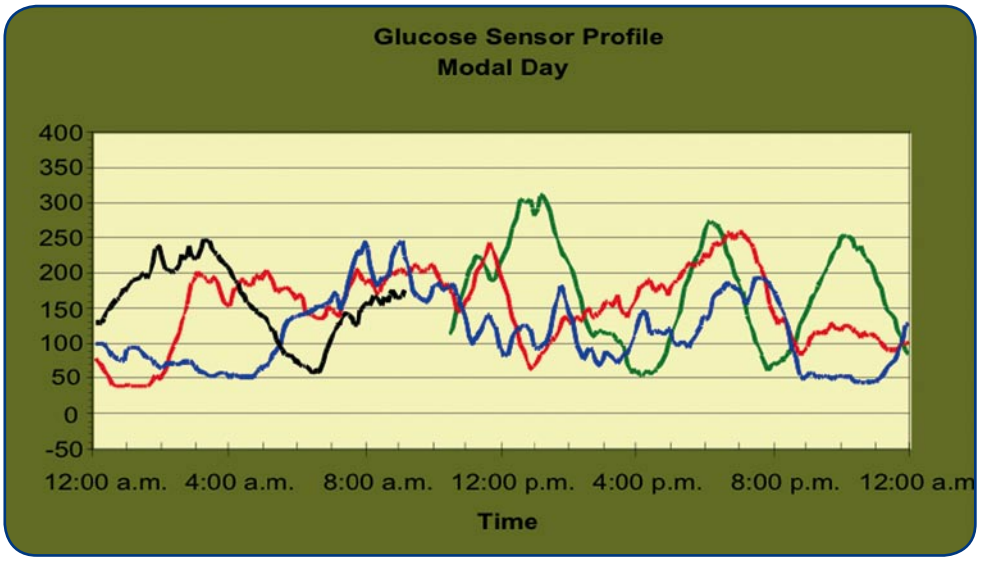

Gráfico 1: Ejemplo de gráfica generada por el CGMS en un paciente con diabetes mellitus tipo1. El color de las líneas diferencia los días del registro.

	n	HbA1c inicial	HbA1c final
J. Ludvigsson y col, Pediatrics 2003	27	7,7%	7,31%
Chase y col, Pediatrics 2004	11	10%	8,8%
Salardi y col, Diabetes Care 2002	44	8,7%	8,3%
Kaufman y col, Diabetes Care 2001	35	8,6%	8,3%
Schaepelynck-Belicar y col, Diabetes Metab 2003	12	10,3%	8,8%

Tabla 1: Datos de algunos artículos que muestran una discreta mejoría del control metabólico tras la aplicación del CGMS en niños con diabetes tipo 1.

	n	Prevalencia hipoglucemias	Duración media
Chase y col, Pediatrics 2001	11	2,1 episodios/paciente/monitorización	-------
Deiss y col, Diabet Med, 2001	15	0,02 hipoglucemias/paciente/hora	58 minutos
Jeha y col, Diabetes Care 2004	10	3 episodios/paciente/monitorización	42 minutos
Boland y col, Diabetes Care 2001	56	70% niños: ≥1 hipo nocturna/registro	52 minutos
Chico y col, Diabetes Care 2003	40	63% pacientes: ≥ episodio/registro	214 minutos

Tabla 2: Prevalencia de hipoglucemias detectadas con el CGMS en varios estudios; la mayoría de ellas son asintomáticas.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term treatment of complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1993; 329: 977-986.
2. The DCCT Research Group. *Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescnts with insulin-dependent diabetes mellitus*. J Pediatr, 1994; 125: 177-188.
3. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro J.J. *Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring*. Am J Physiol 1999; 277: E561-E571.
4. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro J.J. *Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use*. Diabetes Technol Ther, 2000; 2: 49-56.
5. Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose monitoring system, 1999. Avaliable from htpp://www.fda.gov. Accessed 26 April 2002.
6. J. Ludvigsson and R. Hanas. *Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring improved metabolic control in pediatric patients with Type 1 diabetes: a controlled crossover study*. Pediatrics, 2003; 111: 933-938
7. Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G. *Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system*. Diabetes Metab 2003; 29 (6): 608-612.
8. HP. Chase, LM Kim, SL Owen, TA MacKenzie, GJ Klingensmith, R Murfeldt and SK Garg. *Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes*. Pediatrics, 2001; 107: 222-226.
9. S Salardi, S Gualandi, S Zucchini, A Cicognani, R Santoni, E Cacciari and L Ragni. *The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationship with HbA_1c in pediatric type 1 diabetic patients*. Diabetes Care, 2002; 25(10): 1840- 1844.
10. F. Kaufman, S Carpenter, L Gibson, L Fisher. *A pilot study of the continuous glucose monitoring system*. Diabetes Care, 2001; 24: 2030-2034.
11. E. Boland, C Brandt, T Monsod, S Fernando, M Delucia, W Tamnorlane. *Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care, 2001; 24 (11). 1858- 1862.
12. GS Jeha, S Donaldson, LP Karaviti, TS McGirk, B Anderson, MW Haymond and EO Smith. *Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2004; 27(12): 2881- 2886.
13. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Rertiter EO. *Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin therapy*. Pediatr Diabetes 2004; 5(1): 10-15.
14. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J. *Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy*. Pediatr Diabetes 224; 5(3): 117-121.
15. D Deiss, O Kordonouri, K meyer and T Danne. *Long hypoglycaemic periods detected by subcutaneous continuous glucose monitoring in toddlers and pre-school children with diabetes mellitus*. Diabet Med, 2001; 18 (4): 337-338.
16. A Chico, M Subira, P Vidal.Rios, A Novials. *The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frecuent capillary glucose maesurements for improving metabolic control*. Diabetes Care, 2003; 26(4): 1153- 1157
17. K McGowan, W Thomas and A Moran. *Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2002; 25(9): 1499- 1503.
18. The diabetes research in children; Network study group. *Accuracy of the glucowatch G2 biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia*. Diabetes Care, 2004; 27 (3): 722- 726.
19. Kerr D, Cheyne EH, Weiss M, Ryder J. *Accuracy on Minimed continuous glucose monitoring system during hypoglycemia*. Diabetologia, 2001; 44 (suppl.1): A239.
20.- Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC. " Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous glucose monitoring system". Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E716-E728.
21.- SC Conrad, JJ Mastrototaro and SE Gitelman. *The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglucemic disorders*. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17 (3). 281- 288.
22.- JJ Mastrototaro. *Reproducibility of the continuous glucose monitoring system matches previous reports and the intended use of the product*. Diabetes Care, 2003; 26(1): 256-7.
23. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SI, Tamada JA, Chase HP. *Correlation of finger stick blood sugar measurements with glucowatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes*. Diabetes Care ,1999; 22:1708-1714.
24.- Tamada JA, Garg SK, Jovanovic L, Fermi S, Potts RO. *Non invasive glucose monitorin: comprehensive clinical results*. JAMA, 1999; 282: 1839-1844.

25.- Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith G, Garg SK et al. *Use of glucowatch biographer in children and adolescents with diabetes*. Pediatrics, 2003; 111: 790-794.
26. Iafusco D, Errico MK, Gemma C, Prisco F and Eastman RC. *Usefulness or uselessness of glucowatch in monitoring hypoglycaemia in children and adolescents*. Pediatrics, 2004; 113: 175-176.

Nuevas estrategias en la insulinoterapia

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El estudio del Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)[1] que se realizó, entre otros, en una población de adolescentes, demostró que el buen control glucémico previene o retrasa la aparición y/o progresión de las complicaciones microvasculares. Datos posteriores han corroborado también la eficacia de su uso en todo el período infantil. La terapia intensiva debe realizarse desde el inicio de la enfermedad. Hay que intentar minimizar los riesgos de este tipo de tratamiento como son el incremento de las hipoglucemias y el aumento de peso. Para una insulinoterapia adecuada se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a su secreción fisiológica, tanto diurna como nocturna.

En la actualidad, la posibilidad de utilizar sistemas de medición continua de glucosa en fluidos extracelulares (CGMS, Glucoday...), la utilización de análogos de insulina de acción rápida y retardada, con una farmacocinética más fisiológica, o el uso de infusores de administración continua de insulina hace que la relación riesgo/ beneficio del tratamiento intensivo sea más favorable que cuando se realizó el estudio del DCCT.

Insulinoterapia

La célula ß consigue un balance adecuado del metabolismo hidrocarbonado con un ajuste estrecho entre secreción de insulina y niveles de glucosa a través de una secreción continua de insulina entre comidas (secreción basal) y una secreción aguda en respuesta a los alimentos (secreción prandial). La respuesta rápida de la insulina a la ingesta es muy importante para la inhibición de la producción endógena de glucosa por el hígado y además, para la utilización de la glucosa, limitando la hiperglucemia postprandial.

En la actualidad, la estrategia de tratamiento es el régimen basal/ bolus para imitar esta secreción fisiológica. Los requerimientos basales de insulina se cubren con la insulina de acción prolongada o con la administración continua de insulina mediante una bomba de infusión y, para evitar la hiperglucemia posprandial, hay que administrar insulina de acción rápida antes de cada ingesta[2].

La insulina rápida regular (Actrapid®) no remeda la secreción fisiológica de insulina. Para evitar estos inconvenientes se han obtenido, mediante la técnica de ADN recombinante, los análogos de insulina humana de absorción más rápida y con perfil de acción más corto (AAR)[3,4], estos mejoran las glucemias posprandiales. En la actualidad, contamos con 2 tipos de análogos de acción rápida: la insulina Lispro (Humalog®) y la Aspártico (NovoRapid®). Ambas tienen un comienzo más rápido de su acción y una duración más corta que la insulina humana regular[5]. El AAR es la insulina ideal para la administración preprandial, para corregir las hiperglucemias incidentales y para el manejo de la cetosis en el paciente pediátrico ambulatorio.

Sin embargo, la mejoría en el control de la glucemia posprandial, obtenida con los análogos de acción rápida, solo se traduce en una mejoría del control metabólico si se asocia a una sustitución adecuada de la insulinemia basal, esto puede hacerse con bomba de infusión continua de insulina, análogos de acción prolongada o múltiples dosis de insulina NPH.

El candidato ideal para ser empleado como insulina basal sería un preparado sin pico de acción, con larga duración, que pudiera imitar la secreción plana de insulina interprandial de los sujetos sin diabetes y que tuviera una absorción subcutánea reproducible. La insulina NPH es un pobre sustituto de la

insulina basal, por ello era necesaria la búsqueda de un análogo de acción retardada. El primer análogo de acción prolongada con el que hemos podido contar es la insulina glargina (Lantus®) disponible para su uso clínico en España desde Diciembre de 2003.

Insulina Glargina (Lantus®)

La insulina glargina (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-insulina humana) cuando se inyecta por vía subcutánea forma un microprecipitado al pH fisiológico del tejido celular subcutáneo. Debido a esta estabilidad, la absorción de la insulina glargina se retrasa y dura más tiempo, proveyendo un aporte más constante de insulinemia que remeda mejor la secreción basal de insulina de la persona no diabética en el estado post-absortivo[6]. Los estudios con *calmp euglucémico* muestran que el momento del inicio de la actividad es hacia las 2 horas, la duración de 24 horas con una acción bastante plana. La variabilidad es cercana al 20%.

Hasta la actualidad no existen muchos estudios con insulina glargina en la edad pediátrica y no todos los resultados han sido siempre concordantes. Schober[7] no encuentra mejoría en la HbA1c que sí ha sido evidenciado en nuestro estudio en 80 pacientes[8], en el de Hathout[9] y en el de Jackson[10]; este último, encuentra una mejoría más evidente en los pacientes con peor grado de control metabólico previo. En los estudios que han analizado la glucemia en ayunas se ha evidenciado una mejoría de la misma también en este grupo de edad[8]. Otro de los hallazgos más constantes ha sido la disminución de las hipoglucemias nocturnas y diurnas, esto puede ser debido a que la insulina glargina tiene menos pico.

Aunque se postula que la insulina glargina tiene poco pico, en la práctica hay un mayor riesgo de hipoglucemia hacia las 6 a 8 horas tras su administración. En nuestra experiencia[8], concordante con la de otros autores, muchos pacientes tuvieron que administrarse la insulina glargina por la mañana o al mediodía en vez de en el momento de irse a la cama para evitar la hipoglucemia nocturna. Hamann y cols[11] en su estudio demuestra que la insulina glargina es igualmente eficaz administrada antes del desayuno, cena o al irse a la cama y encuentran que la HbA1c se redujo en igual proporción en los 3 grupos con unos perfiles semejantes de glucemia y sin diferencias en la incidencia de las hipoglucemias sintomáticas y graves. Sin embargo, las hipoglucemias nocturnas fueron menos frecuentes en los pacientes en los que se administraba insulina glargina por la mañana.

La experiencia con esta insulina en preescolares es escasa. En nuestra serie[8], en este grupo de edad, obtuvimos los mismos resultados que en los niños mayores y en los adolescentes con mejoría del control glucémico sin incremento del riesgo de hipoglucemias graves. Por todo ello pensamos que la insulina glargina es útil en la edad pediátrica como insulina basal.

Tratamiento con infusión continua de insulina

Otra posibilidad de un aporte fisiológico de insulina es la utilización de bombas de infusión continua de insulina (BICI). Con ellas, en comparación con el régimen de múltiples dosis de insulina (MDI), solo necesita insulina de acción rápida (análogo). Este tipo de terapia da mayor flexibilidad para el momento de la ingesta, permite el buen control con menos dosis de insulina, lo que ayuda a controlar el peso, reduce el riesgo de hipoglucemia y da mayores oportunidades al paciente para controlar su propia diabetes.

La reciente introducción de métodos de monitorización continua de insulina provee nuevas vías para programar las necesidades basales y de los bolus y ofrece la esperanza del desarrollo de un sistema controlado de feed-back que lleve al páncreas artificial.

En USA los niños y adolescentes que llevan BICI han pasado de menos de 500 en 1997 a más de 7.500 en 2001[12] y cada vez con mayor frecuencia se utiliza esta terapia en los niños más pequeños. El grado

de satisfacción es muy bueno, así en la Universidad de Yale el 98% de los pacientes que iniciaron este tipo de terapia siguen con ella. En ese centro diabetológico más de 300 niños y adolescentes llevan BICI, lo que supone el 50% de sus pacientes. Evidenciaron una disminución de la HbA1c de un 0,7 junto a un descenso en el número hipoglucemias graves.

Los avances técnicos de los sistemas utilizados (bombas y catéteres) han permitido ampliar el uso diario de la terapia con bomba en la edad pediátrica.

Todavía, en la mayoría de los países, la utilización de la BICI en la edad pediátrica es minoritaria. Posiblemente la causa sea el miedo a las nuevas tecnologías así como el coste de las mismas. Nuestra experiencia con 29 pacientes es positiva especialmente en el paciente prepuberal.

El uso de BICI permite mayor flexibilidad de vida, ya que la ingesta puede ser retrasada u omitida y el contenido variado. También se puede modificar la intensidad del ejercicio y el momento de la realización del mismo sin comprometer el control glucémico y, al disminuir el depósito de insulina en el tejido subcutáneo, se disminuye el riesgo de hipoglucemia inducida por el mismo. La BICI mejora el control del fenómeno del alba al poder modificar la basal a lo largo de la noche y disminuye el riesgo tanto de hipoglucemia nocturna como de hipoglucemias inadvertidas y graves incluso en los menores de 6 años[13].

Al haberse incrementado le experiencia en la utilización de las bombas se ha ampliado en número de pacientes con DM tipo1 que pueden ser candidatos al tratamiento con ellas.

Entre las desventajas del uso de la BICI podríamos apuntar el incremento de peso. Esto, que fue evidenciado en los primeros estudios, no se ha encontrado en los más recientes[14]. Hoy se conoce que los programas de educación dietética sobre el contenido calórico de los alimentos deben jugar un papel importante en la educación previa al uso de las BICI.

Otro de los riesgos referidos ha sido el incremento de episodios de cetoacidosis. Si la bomba falla y no se detecta precozmente, se entra en cetosis de manera más rápida debido a que existe un depósito de insulina muy pequeño en el tejido celular subcutáneo. Un meta-análisis realizado en 1993 por Wang y cols[15] encontraron que la cetoacidosis es más frecuente en la terapia con bomba que en la terapia convencional, sin embargo, estudios posteriores han demostrado que este riesgo se reduce a medida que aumenta la experiencia del equipo diabetológico y de los pacientes[16].

El riesgo de infección en la zona de inyección se minimiza con medidas de asepsia al realizar el cambio del catéter y al no prolongar más de 2-3 días el uso de un mismo catéter.

Parece que en la actualidad los efectos beneficiosos superan a los riesgos, por lo que en los últimos años se ha incrementado su uso entre adolescentes y escolares, sobre todo en ciertos países. Es importante valorar de manera individualizada la indicación de este tipo de terapia.

A los niños pequeños que no son capaces de utilizar la bomba se les puede poner una bomba nocturna, lo que permite mejorar el control glucémico durante la noche.

Para implantar este tipo de terapia es imprescindible contar con un equipo de diabetes con experiencia en este tipo de tratamiento, con programas educativos específicos para el niño y para la familia, y posibilidad de contacto las 24 horas del día. El inicio del tratamiento con bomba se hace de manera ambulatoria.

Para programar la bomba se tiene en cuenta las necesidades de insulina las 2 semanas previas, se disminuye la dosis total en un 20% en los adolescentes y se mantiene la misma dosis en el prepúber.

En los adolescentes se programa un 50-60% como perfil basal y un 40-50% como bolus. En los niños prepuberales se administrará inicialmente un 50% como insulina basal y un 50% como bolus preprandiales. Al inicio se pone solo un perfil basal de insulina. Luego se modifica si el paciente tiene fenómeno del alba o llega con glucemias altas a la próxima ingesta. En el caso de fenómeno del alba se aumenta 0,1 a 0,3 u/h a las 3 de la madrugada. En los niños más pequeños de 12 años, entre otros en la experiencia de Yale, se han evidenciado unas necesidades basales más altas entre las 9 de la noche y las 3 de la madrugada y menores desde la 3 a las 6 de la madrugada. En los adolescentes las necesidades son altas en el periodo del atardecer y durante el alba.

Los bolus preprandiales se calculan según la glucemia en ese momento, se utiliza el bolus corrector si están hiperglucémicos utilizando el factor de sensibilidad y, la cantidad de hidratos que vayan a ingerir, utilizando el **índice insulina ración de hidrato de carbono**. Hay que evitar los snacks durante las 2-4 semanas hasta que se hayan encontrado las necesidades basales a lo largo del día.

El **índice de sensibilidad** (1800/dosis total de insulina al día) indica cuánto disminuye la glucemia una unidad de análogo de insulina de acción rápida. Este índice se utiliza para corregir hiperglucemias. Siempre hay que tener en cuenta la dosis de insulina administrada hasta 3 horas antes y descontar la cantidad del bolus previo que pueda permanecer activa.

Es muy importante la realización de controles de glucemia capilar pre y postprandiales para ajustar los bolus prandiales y la glucemia a partir de las 3 horas de los mismos y durante la noche para ajuste del perfil basal.

En la educación específica que reciben los pacientes, previa a la instauración de este tipo de terapia, hay que hacer hincapié en cómo actuar ante la cetosis. Todos estos aspectos están recogidos en el libro que les proporcionamos antes de iniciar la terapia.

En conclusión

El tratamiento intensivo con los nuevos análogos de insulina de acción rápida y retardada o con los infusores de administración continua de insulina puede ser un excelente tratamiento para el niño y adolescente con diabetes tipo 1, pues permite un mejor ajuste de la dosis de insulina y una rápida respuesta a los cambios metabólicos característicos de este grupo de edad. Facilita mayor flexibilidad permitiendo cambios en el horario de comidas y una adaptación mejor a la vida variable de los adolescentes. Finalmente, al permitir conseguir un mejor control metabólico, minimiza el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Bibliografía

1. *Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Eng J Med 1993;329:977-986.
2. Dahl- Jorgensen K. *Modern insulin therapy in children and adolescents.* Acta Paediatr Suppl 1999;427:25-30.
3. Tuset MJ, Martinez-Badás I, Alonso B, Barrio R. *Tratamiento con insulina Lispro en adolescentes y jóvenes con diabetes tipo 1.* An Esp Pediatr 2000;52:334-338.
4. R Barrio. *Utilización de la insulina Lispro en situaciones especiales. II. Niños y adolescentes.* Endocrinología y Nutrición. 2001;48:44-47.
5. **Hirsch IB. *Insulin analogues.* N Engl J Med 2005;352:174-183.**
6. Home Ph D, Ashwell SG. *An overview of insulin Glargine.* Diabetes Metab Res Rev 2002;18:S57-S63.
7. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Paten K, the Pediatric Study Group of insulin Glargine. *Comparative trial between insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescents with type 1 diabetes.* J Pediatr Endocrinol &

Metab 2002;15:369-376.
8. E. Colino, M. López-Capapé, L. Golmayo, MA Álvarez, M. Alonso. Barrio. *Therapy with insulin glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes.* Diabetes Research and Clinical Practice (in press)
9. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, ischandar M, Maruo S, Mace JW. *Effect of therapy with insulin glargine on glycemic control in toddlers, children and adolescents with diabetes.* Diabetes Technology & Therapeutics 2003;5:801-806
10. Jackson A, Ternand Ch, Brunzell C, kleinschmidt T, Dew D, Milla, Moran A. *Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes*. Pediatric Diabetes 2003;4:64-69.
11. Hamann A, Matthaei S, Rosak Ch, Silvestre L for the HOE901/4007 Study Group. *A Randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Care 2003;26:1738-1744.
12. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. *Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes.* Postgraduate Medicine. Mayo 2002;111(5) 69-77.
13. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P. *Remission of severe hypoglycemia incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion.* Arch Pediatr 1996;3:969-976.
14. Raile R, Noelle V, Landgraf R, Aschwarz HP. *Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy.* J Pediatr End & Metab 2002;15:607-612
15. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. *Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes.* Lancet 1993;341:1306-9.
16. Kaufman FR. *Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients.* Diabetes/Metabolism Research and Reviews 1999;15:338-352.

Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1

Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Vírgen del Camino. Pamplona

Introducción

Hoy en día el objetivo del tratamiento de la diabetes incluye mantener un estilo de vida lo más próximo a la normalidad, evitar las complicaciones agudas e intentar mantener una normoglucemia que reduzca el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. La enfermedad microvascular es la responsable de la retinopatía, nefropatía y neuropatía. Conocemos que las complicaciones macrovasculares que afectan a las coronarias, carótidas, y a otros vasos mayores se inician ya durante la infancia.

Las complicaciones microvasculares de la diabetes son más comunes en la diabetes tipo 1 que las macrovasculares. Los cambios subclínicos tempranos de microangiopatía diabética pueden ser detectados por métodos diagnósticos sensibles, por lo tanto, al menos una vez al año, debería realizarse el despistaje de complicaciones crónicas en el niño-adolescente diabético.

Los predictores más importantes en el desarrollo de microangiopatía en el niño y adolescente diabético son el mal control glucémico, la duración de la diabetes, mayor edad y la historia familiar de factores de riesgo cardiovascular: HTA, hiperlipidemias, accidentes cardiovasculares precoces.

Hipertensión, dislipidemia y tabaco influyen tanto en el desarrollo de las complicaciones microvasculares como de las complicaciones macrovasculares.

Fisiopatología de las complicaciones crónicas

La diabetes se asocia con un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular por arteriosclerosis que afecta de forma difusa al sistema arterial y, fundamentalmente, a las arterias coronarias cerebrales y las de los miembros inferiores afectando por igual a ambos sexos y siendo rápida, extensa y precoz. La pérdida de años de vida y de calidad de la misma es severa según estudios poblacionales.

Los principales factores de riesgo vascular en los diabéticos son las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial y el tabaco, así como otros factores independientes entre los que destacan el factor VII, VIII y el fibrinógeno.

Existe un rápido desarrollo del fenómeno tromboembólico en la diabetes. La hiperglucemia por mecanismos de glicación no enzimática y stress oxidativo serían una causa patogénica en la trombofilia, siendo el **daño en la célula endotelial** el punto de referencia del daño vascular, y esta alteración de la función endotelial se correlacionaría con alteraciones que activarían la coagulación. El disbalance entre una activación de la coagulación, una falta de acción de los factores inhibidores y una fibrinolisis alterada, implicaría una aparición del fenómeno de la trombofilia, expresado por aumento del factor Von Willebrand, fibrinógeno y factor VII fundamentalmente.

Tanto en la diabetes tipo 1 como la tipo 2, la **hiperglucemia** sería el nexo común de riesgo para el desarrollo de angiopatía, sumándose la insulinoresistencia sobre todo en la tipo 2. Los mecanismos por los que la hiperglucemia estaría relacionada con el fenómeno patogénico de la arteriosclerosis y trombosis en la microangiopatía y después en la macroangiopatía serían:

1. Efecto directo tóxico: **glucotoxicidad** o mecanismo *glucocéntrico*.

2. Acúmulo de AGE (productos finales de la glicoxilación avanzada), que son productos de una reacción no enzimática entre la glucosa y varias macromoléculas de vida media larga, intra y extracelulares, que se forman a partir de los compuestos Amadori y causan modificaciones estructurales y funcionales en las proteínas, reproduciendo de modo más precoz los cambios propios del envejecimiento en las estructuras vasculares de los sujetos con diabetes (fig.1).

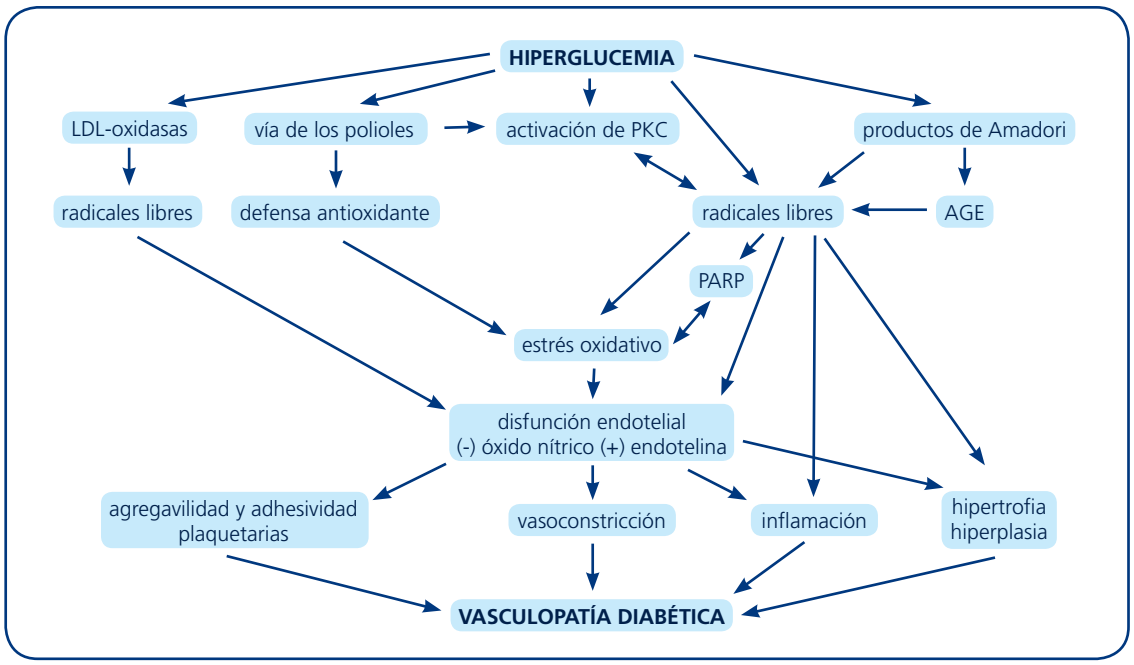

Figura 1. *Factores implicados en la disfunción endotelial diabética.*

Los AGE:

- Se unen a receptores de los macrófagos, se internalizan e inducen la formación de citoquinas (ILK-1, TNFα, IGF-1). Estos promueven la síntesis de colágeno tipo IV, que a nivel del glomérulo estimularía la proliferación del mesangio y a nivel del vaso las células musculares lisas.

- Producen aumento del factor tisular que inicia la vía exógena de la coagulación y reducción de la actividad de la trombomodulina lo que favorece los mecanismos de trombosis focal.

- Incrementan la producción de endotelina1 que tiene capacidad vasoconstrictora potente y aumenta la producción de radicales libres de O2, generando *stress oxidativo*. Esto facilita la degradación del óxido nítrico (potente dilatador) del endotelio contribuyendo a la proliferación mesenquimal.

La hiperglucemia crónica en la diabetes genera la aparición de *memoria hiperglucémica* que se define como la progresión de alteraciones microvasculares inducidas por hiperglucemia incluso en periodos tempranos de la enfermedad y con buen control.

3. Incremento de la vía poliol de la glucosa, lo que origina acúmulo de polioles que alteran el sistema redox (hiperglucemia-pseudohipoxia), con activación de la protein-kinasa (PCK) que dará lugar al daño endotelial, incrementando la adhesión y agregación plaquetar, y del músculo liso vascular.

4. Otro de los factores que interviene en la diabetes para el incremento del riesgo de aterosclerosis es la **glicación de las lipoproteínas (LDL)**, afectando su oxidación tanto a la parte lipídica como proteica

y alterando la función endotelial, fundamentalmente la relajación y la reducción de la síntesis de óxido nítrico, lo que favorece que lesiones del tipo de la estría grasa progresen a lesiones mas complejas.

Queda claro que el estado diabético **altera el endotelio**, lo que supone el inicio del fenómeno trombótico, y altera la función plaquetar activando la cascada de la coagulación a múltiples niveles (↑ activación factor VII, activación de la trombina, aumento del fibrinógeno, ↓ antitrombina3, ↓ PAI y ↑ TPA funcional). El disbalance entre la activación de la coagulación, una falta de acción de los factores inhibidores y una fibrinolisis alterada implicaría una aparición del fenómeno de la trombofilia. Estas alteraciones están ya evidenciadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 indicando una precoz pero aún posiblemente reversible disfunción endotelial, directamente relacionada con la hiperglucemia.

Complicaciones microvasculares

• Retinopatía diabética

Esta complicación aparece en una tercera parte de los diabéticos con más de 15 años de enfermedad y es la primera causa de ceguera en los países industrializados en mayores de 25 años. Es la complicación más frecuente, mejor documentada con métodos sensibles y reversible en fases tempranas.

- Fisiopatología

La retinopatía diabética es diagnosticada por la aparición de lesiones vasculares en la retina de diferente severidad que desembocan en la proliferación de nuevos vasos **(retinopatía proliferativa)**. En el inicio de la enfermedad la hiperglucemia es responsable de algunos cambios vasculares: deterioro del flujo retiniano, incremento de la adhesión de leucocitos y monocitos en la microcirculación retiniana y oclusión capilar, que resultan en una hipoxia local. En consecuencia, una de las lesiones tempranas y específicas inducidas por la hiperglucemia será la muerte de los pericitos con la pérdida de la conexión intercelular de los vasos retinianos. Esta lesión provoca la proliferación de las células endoteliales y facilita el desarrollo de microaneurismas, hemorragias y exudados. Si el daño vascular es extenso se producen áreas de isquemia retiniana determinando la activación de factores de crecimiento como es el factor de crecimiento endotelial (vascular endothelial growth factor-VEGF) que induce la proliferación vascular.

- Clasificación

1. Retinopatía temprana o no proliferativa: No amenaza la función visual, puede o no progresar a retinopatía severa y en ocasiones puede ser reversible.
- Microaneurismas
- Hemorragias
- Exudados blandos y duros
- Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR o IRMA)

2. Retinopatía severa: Compromete la función visual.
- Edema macular (raro en niños): Produce deterioro importante de la visión. Puede acompañarse o no de cambios proliferativos.
- Retinopatía preproliferativa (obstrucción vascular, progresiva AMIR, infartos de las fibras nerviosas causando exudados algodonosos): Aunque no comprometa la visión, predice la progresión a estadios más avanzados.
- Retinopatía proliferativa (formación de nuevos vasos en retina y/o vítreo en cápsula posterior): La aparición de neovasos puede causar hemorragia retiniana y vítrea con posterior reacción fibrótica y subsecuentes desprendimientos.

- Factores de riesgo

La duración de la diabetes, el mal control metabólico y la pubertad son los factores más directamente relacionados con la progresión de la retinopatía.

Además de estos, se han encontrado otros factores asociados. La hipertensión arterial se ha identificado como factor de riesgo de retinopatía incluso con un control adecuado de la microalbuminuria. Valores elevados de colesterol se han asociado con la aparición de exudados y edema macular mientras que las cifras bajas de HDL-colesterol se asocian con mayor retinopatía. Así mismo, niveles altos de fibrinógeno se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación. Sin embargo no se ha encontrado correlación entre tabaco y retinopatía.

- Epidemiología

En la actualidad existen estudios en adolescentes y jóvenes (hasta 25 años de edad) que hablan de prevalencias de retinopatía variables entre un 14,5% y un 52%. Estas cifras están muy por debajo de las obtenidas en amplios estudios epidemiológicos previos a la instauración del tratamiento intensivo. El estudio Wisconsin publicado en 1994 refería incidencias de RD tras 10 años de seguimiento de un 78%. Sin embargo, ya el estudio DCCT encuentra un gran descenso en los casos de RD en el grupo de diabéticos adolescentes sometidos a terapia optimizada frente a aquellos tratados con terapia convencional. Algunos trabajos prospectivos, como el estudio Berlin, realizado sobre 340 jóvenes diabéticos, encuentran diferencias en el tiempo de progresión a RD según el grado de control metabólico. Este grupo valoró la existencia de retinopatía mediante angiografía con fluoresceína y refieren un tiempo medio de progresión a RD de 25 años en aquellos con HbA1c <7% frente a 12 años en los que presentaron valores HbA1c >9%. Otro grupo sueco (The Linköping Study 2004) constata en un grupo de niños ya diabéticos antes de los 15 años y con 20 años de evolución, un descenso de RD en aquellos diagnosticados entre 1971 y 1975 frente a los diagnosticados en la década de los sesenta (24% vs 47%). En nuestro grupo también se refleja esta tendencia al descenso de RD con el mejor control, ya que encontramos un 16,4% de retinopatía, fundamentalmente de grado incipiente, en jóvenes con una evolución media de la enfermedad de 13 ± 4 años. También se refleja un riesgo de RD 5,8 veces menor en aquellos jóvenes con HbA1c <7% en la pubertad (OR=0,12).

- Métodos de detección

Los métodos de detección de retinopatía más sensibles son: la fotografía de retina y la angiografía con fluoresceína. Las recomendaciones actuales de *screening* incluyen:

- Evaluación por un experto en patología ocular diabética del fondo de ojo con pupila dilatada: anualmente en adolescentes tras dos años de evolución de la diabetes y tras cinco años en los niños prepuberales.

- Evaluación con fotografía del fondo de ojo: podría ser suficiente el examen bianual en aquellos casos sin o con mínima retinopatía, con duración de la diabetes menor de 10 años y con niveles de HbA1c adecuados.

De existir retinopatía los controles deberán ser más frecuentes.

- Intervenciones

En la actualidad, por todo lo ya mencionado, la medida fundamental para evitar el desarrollo de retinopatía diabética es el buen control metabólico y de la tensión arterial. Niveles de HbA1c <8,1% disminuyen el riesgo de forma evidente, aunque no hay nivel de corte que indique la eficacia frente al desarrollo de RD, sin embargo HbA1c >9% (para DCCT) conllevan alteraciones. Por otro lado, algunos estudios han encontrado un enlentecimiento en la progresión de la retinopatía mediante el uso de IECAs en adultos normotensos. Y, finalmente, una vez establecida la retinopatía proliferativa, la terapia con láser ha demostrado en grandes estudios multicéntricos una reducción de la pérdida visual.

• Nefropatía diabética

Esta complicación de la diabetes es la primera causa de insuficiencia renal terminal en adultos en los países desarrollados. En diabéticos, además de ser la causa más frecuente de fallo renal, se asocia a la aparición de complicaciones macrovasculares.

- Fisiopatología

La nefropatía diabética se caracteriza por una serie de alteraciones hemodinámicas glomerulares que desembocan en una hiperfiltración que produce daño glomerular y éste se manifiesta por microalbuminuria (MA) en fases iniciales y posteriormente por proteinuria, deterioro del filtrado glomerular y fallo renal. La hiperfiltración glomerular inducida por hiperglucemia es resultante de la mayor dilatación de la arteriola renal aferente que de la eferente, con el consiguiente aumento de la presión hidrostática glomerular. Estas alteraciones hemodinámicas están mediadas por sustancias vasodilatadoras como son los prostanoides y el óxido nítrico. La disfunción del aparato de filtración renal conlleva variaciones en las macromoléculas de la membrana basal glomerular, colágeno y proteoglicanos, determinando la aparición de los cambios característicos en el mesangio de la matriz extracelular de la nefropatía diabética. Además, otros posibles mecanismos como el VEGF se han implicado en el incremento de la permeabilidad glomerular.

- Factores de riesgo

El tiempo de evolución de la diabetes, tanto prepuberal como postpuberal, aumenta el riesgo de desarrollar microalbuminuria y, por tanto, aumenta el riesgo de nefropatía. El mal control metabólico y, especialmente, la hipertensión, sobre todo si existen antecedentes familiares, son otros factores claramente implicados. Estudios longitudinales han demostrado que la HTA nocturna detectada con monitorización ambulatoria (MAPA) precede a la microalbuminuria y sería, por lo tanto, un marcador precoz para considerar el inicio de un tratamiento farmacológico.

El hecho de que pacientes con mal control metabólico y largo tiempo de evolución desarrollen en menor número de lo esperado nefropatía diabética, evidencia un fuerte componente de predisposición genética. En este mismo sentido, el componente familiar (hermanos y padres) de HTA e hiperlipidemia, predispone a la nefropatía diabética frente a pacientes que carecen de este componente. Recientemente se ha demostrado una asociación de polimorfismos en el factor de crecimiento TGF-B que desarrolla un papel clave en la fibrosis tisular implicada en la nefropatía diabética. Otros factores genéticos que parecen implicados serían polimorfismos de ACE/ID aunque esto aún no está demostrado.

- Epidemiología

Un 30%-40% de las personas con diabetes desarrollarán microalbuminuria por el daño de los vasos renales. La microalbuminuria persistente es el fundamental factor predictivo del desarrollo de nefropatía diabética clínica con proteinuria franca e hipertensión, que desembocarán en fallo renal en 7-10 años de no corregirse precozmente.

- Métodos de detección

Las recomendaciones actuales para el *screening* de complicación renal en el diabético tipo 1, incluyen la determinación de microalbuminuria anual tras dos años de diabetes en los adolescentes y tras cinco años en los prepuberales.

La microalbuminuria se define como una pérdida de albúmina de más de 20 µg/min en una muestra de orina tomada en un espacio de tiempo conocido, o por más de 30 mg en la orina de 24 horas en dos pruebas sobre tres consecutivas realizadas en un período de tres a seis meses. La proteinuria (que implica daño renal manifiesto), se define como la pérdida de albúmina de más de 200 µg/min en una muestra de orina recogida en un tiempo conocido, o por más de 300 mg en la orina de 24 horas.

Un nuevo método para medir la microalbuminuria en una muestra cualquiera de orina tomada por la mañana, es el cociente entre albúmina y creatinina presentes en esa orina (cociente o razón A/C o ACR). Con este método la microalbuminuria se define como más de 2,5 mg/mmol (> 3,5 mg/mmol en mujeres ya que tienen menor masa muscular). El nivel de corte para diagnosticar microalbuminuria mediante ACR con una orina tomada al azar a cualquier hora del día ha sido definido como más de 4,5 mg/mmol para niños y más de 5,2 mg/mmol para niñas.

Para la correcta valoración de la microalbuminuria hemos de tener en cuenta que el ejercicio físico las 24 horas previas, la infección, la fiebre, un nivel alto de glucosa en sangre o la presencia de sangre en orina pueden aumentar el nivel de albúmina en orina.

Con frecuencia, la microalbuminuria es intermitente en la edad pediátrica y adolescencia o, incluso de confirmarse en repetidas ocasiones, remite posteriormente de forma espontánea. Los niños-adolescentes con valores de microalbuminuria más elevados serán los candidatos para un control más exhaustivo. En este grupo, además de la determinación anual de microalbuminuria, se deberá controlar de forma estricta la tensión arterial y la Hb.A1c independientemente de la edad, de cara a la conveniencia de establecer un tratamiento precoz a tenor de los datos encontrados.

- Intervenciones

El buen control glucémico y el control adecuado de la tensión arterial, así como evitar el hábito tabáquico son las medidas de prevención de la progresión de la nefropatía diabética. Por lo tanto, en cada consulta se debe realizar la medición de la tensión arterial y se debería considerar el control de las presiones arteriales nocturnas durante las 24 horas. En pacientes con nefropatía (proteinuria >300 mg/24 horas o albuminuria >200 µg/min) el adecuado control de la tensión arterial retrasa el fallo renal de 7 a 21 años. Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) se han demostrado como los mejores agentes antihipertensivos en estos pacientes, y protectores de nefropatía cuando se usan de forma precoz.

Reducir la ingesta proteica en niños en crecimiento no es adecuado para prevenir el daño renal, si bien deberían desaconsejarse dietas hiperproteicas (máxima ingesta proteica 1.0-1.2 g/Kg/día).

• Neuropatía diabética

La neuropatía asociada a la diabetes se divide en 2 categorías amplias: la neuropatía focal y la generalizada. La neuropatía focal incluye las mononeuropatías tipo Síndrome de túnel carpiano, parálisis del nervio peroneo, o del 3er par craneal. La polineuropatía diabética sensitivo-motora es más común, y en ella se produce un daño difuso de todas las fibras nerviosas periféricas (motoras, sensitivas y autonómicas) de forma insidiosa y progresiva. Generalmente comienza como una disfunción simétrica de los nervios periféricos asintomática, que dependen de la longitud del nervio afecto. Al comienzo, este daño se caracteriza por una pérdida sensitiva y más tarde, por pérdida motora distribuida en forma de guante-calcetín.

- Fisiopatología

La patogénesis de la neuropatía es multifactorial. El sistema aldolasa reductasa está presente en los nervios periféricos y es responsable del metabolismo de la glucosa a sorbitol (fig.2). Altos niveles de glucosa aceleran la síntesis de sorbitol que no pueden difundir libremente. El sorbitol permanece como una fuerza hiperosmolar dentro del nervio causando inflamación y posible destrucción. El mioinositol, un componente de la membrana neuronal celular y, por tanto, envuelto en el control de la transmisión neuronal, se ha encontrado disminuido en los diabéticos. Además, la membrana basal de las células de schwann se engrosa y los vasos de los nervios tienen las paredes engrosadas por acúmulos en la membrana basal como parte de la enfermedad microvascular de la enfermedad. La alteración de los vasos que irrigan las fibras nerviosas en el paciente diabético ocasiona el daño de la vaina de mielina, especialmente de los nervios largos, por lo cual los problemas suelen aparecer inicialmente en los pies. Por otro lado, el edema endoneural objetivado en distintos estudios de neuroimagen provocaría el aumento de la presión con la subsiguiente oclusión vascular e isquemia, lo cual estimularía la producción de VEFG.

- Factores de riesgo

Los estudios de Tesfaye y cols. han puesto de manifiesto que además del control glucémico, la incidencia de neuropatía se asocia con factores de riesgo cardiovascular modificables como son el aumento de los triglicéridos, el índice de masa corporal, el tabaco y la HTA.

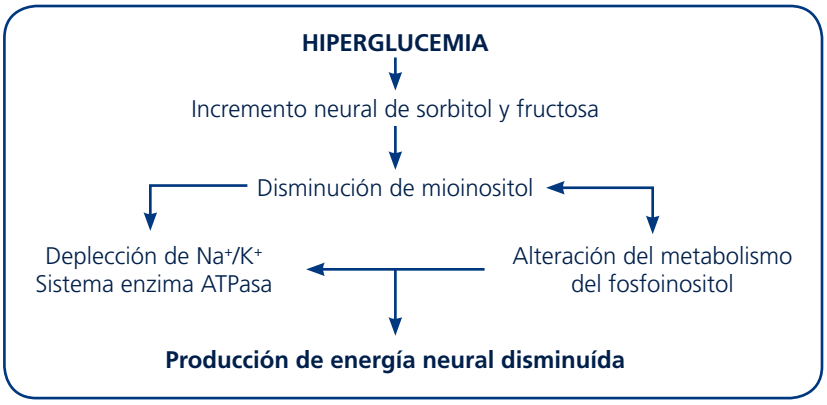

Figura 2. *Mecanismo bioquímico del daño neural*

- Métodos de detección

La neuropatía sintomática es rara en los niños y adolescentes con diabetes; por el contrario, podemos encontrar alteraciones de los nervios sensoriales y motores autonómicos en gente joven. Por ello necesitamos un marcador temprano de daño nervioso antes de que aparezca la neuropatía diabética, del mismo modo que la microalbuminuria es un indicador de riesgo de nefropatía.

La función simpática de difícil valoración puede estudiarse con buenos resultados y de manera inocua a través de las glándulas sudoríparas y su volumen de secreción (Densidad de Glándulas Sudoríparas-DGS- mediante iontoforesis con pilocarpina). Un reciente estudio nuestro realizado en niños y adolescentes diabéticos mediante este sistema, revela ya a estas edades una prevalencia del 15,2% de neuropatía subclínica sin encontrarse relación con el control metabólico ni con la duración de la diabetes, a diferencia de otras complicaciones microvasculares de la diabetes.

En la actualidad, las recomendaciones en el *screening* de neuropatía diabética en el niño-adolescente incluyen el estudio anual de historia de dolor, parestesias, estudio de la sensación vibratoria (diapasón), valoración de los reflejos rotulianos y prueba de sensibilidad con una fibra de plástico (monofilamento). La presencia de pérdida de sensibilidad en los pies en el adolescente incrementa el riesgo de pie diabético y es indicación de control por parte del podólogo.

En aquellos centros en los que sea posible se podrían realizar otros test diagnósticos no invasivos de cara a descartar la afectación nerviosa a otros niveles:

Valoración del sistema nervioso autónomo:
- Frecuencia cardíaca con la respiración profunda, al ponerse de pie y con maniobras de Valsalva.
- Cambios posturales tensión arterial.
- Respuestas pupilares.

Valoración nervios periféricos:
- Sensación vibratoria (biotensiómetro)
- Discriminación sensaciones térmicas.
- Conducción nerviosa.

- Intervenciones

Al igual que en las otras complicaciones microangiopáticas, el factor modificable de mayor importancia será la glucemia, que deberá normalizarse lo más posible. Así mismo son necesarios tratamientos agresivos para la hipertensión y diseñar estrategias para reducir el riesgo cardiovascular.

Complicaciones macrovasculares

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en el adulto con diabetes tipo 1. Aunque la macroangiopatía es rara en menores de 30 años, ya en distintos estudios se han detectado mediante ultrasonidos alteraciones de la capa íntima-media de la aorta y carótida en adolescentes.

La mortalidad y morbilidad por accidente cardiovascular se multiplica por 2-4 veces en los diabéticos, y en menores de 30 años por 10 en los hombres y por 30 en las mujeres comparando con la población general. En diabéticos se iguala el riesgo entre sexos, ya que la mujer joven diabética pierde su protección frente a la aterosclerosis.

Por lo tanto, en el niño-adolescente diabético deben controlarse de forma estricta todos los factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial
- Dislipidemias
- Hábito tabáquico
- Obesidad
- Microalbuminuria y nefropatía diabética
- Hipercoagulabilidad
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular, HTA y dislipidemia.

La **hipertensión** y la **dislipidemia** son factores fundamentales en la progresión a complicaciones en la diabetes, especialmente si tiene carácter **familiar**.

En los últimos consensos se marcan los siguientes puntos de corte para la prevención de los accidentes cardiovasculares en los diabéticos tipo 1:

- HbA1c <8%
- PAS < 120 mm Hg. y PAD < 80 mm. Hg.
- LDL < 100 mg/dl y HDL > 45 mg/dl

• Hipertensión arterial

El control continuo y precoz de la presión arterial en el niño y adolescente diabético es fundamental, no sólo por el riesgo de macroangiopatía sino también por el importante papel que juega la hipertensión en el desarrollo de las complicaciones microvasculares. Cifras tensionales elevadas por edad y sexo deben ser objeto de tratamiento precoz. La hipertensión en el niño se define por presiones medias sistólicas y/o diastólicas mayores o iguales del percentil 95 para la edad, sexo y talla (según tablas de referencia) obtenidas al menos en tres ocasiones. Las presiones arteriales entre el percentil 90 y 95 se consideran valores elevados de la normalidad y requieren cercana y repetida monitorización.
Los métodos de medición de la presión arterial han de ser seguros y reproducibles. En la actualidad se prefiere utilizar la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) como método diagnóstico, ya que proporciona una mayor información sobre el perfil diario de presiones y se correlaciona mejor con el daño orgánico inducido por la hipertensión. Este tipo de medición permite:

- Determinar valores medios de PAS y PAD diurnas y nocturnas
- Registrar las caídas habituales de presión arterial nocturnas (es el método más sensible) que deben ser de más de 10 mm. Hg.
- Calcular la carga tensional: porcentaje de mediciones de PAS y PAD por encima del percentil 95.

En un reciente trabajo se ha encontrado una mayor progresión a complicaciones en aquellos diabéticos tipo 1 con tensiones elevadas mantenidas durante la noche. También, como ya se ha mencionado previamente, se ha objetivado que la falta de caídas en las presiones nocturnas precede a la aparición de la microalbuminuria. Por lo tanto, MAPA estará especialmente indicado ante la microalbuminuria

persistente, la retinopatía incipiente y especialmente en aquellos diabéticos con carga familiar de HTA o ACV precoz.

Las recomendaciones actuales para el *screening* de la hipertensión sugieren iniciar el control de la tensión arterial a los 3 años de edad. Posteriormente recomiendan al menos un control anual en aquellos niños con tensiones por debajo del percentil 90 para la edad y talla, y mínimo cada 6 meses si las cifras tensionales se encuentran entre el percentil 90 y el 95. Si la presión arterial sistólica y/o diastólica excede el percentil 95, las mediciones deberían realizarse en cada visita de seguimiento. Ante el diagnóstico de hipertensión en la infancia deben realizarse estudios encaminados a descartar otras etiologías diferentes a la diabetes.

• Dislipidemias

La historia natural de los desórdenes lipídicos en el niño con diabetes tipo 1 no está totalmente esclarecida. Sin embargo, sí se conocen los efectos adversos del mal control glucémico y de la pubertad sobre el perfil lipídico. Los niños con diabetes muestran niveles más elevados de colesterol total y de la fracción LDL y un descenso de las HDL, así como un aumento de las apolipoproteínas A1 y B que sus mellizos o que los grupos control sin diabetes.

La Lp(a) es un factor independiente de riesgo lipídico en población general cuando sus niveles son superiores a 30 mg/dl. En el diabético está asociada con la enfermedad cardiovascular y con el control metabólico, así como con la presencia de microalbuminuria, indicando la relación existente entre micro y macroangiopatía.

Los adultos con diabetes, a pesar del buen control metabólico y de valores normales o elevados de HDL colesterol, presentan un desarrollo acelerado de aterosclerosis, probablemente en relación con una mayor proporción de partículas LDL más pequeñas y aterogénicas. La oxidación y glicación no enzimática en los diabéticos condiciona un menor aclaración de dichas LDL.

Las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para el screening de las alteraciones lipídicas, incluyen un perfil lipídico anual en los adultos y cada 5 años en los niños mayores de dos años si los valores iniciales se consideran de bajo riesgo. Este perfil debe incluir las determinaciones de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol y triglicéridos. En nuestro medio la tendencia es realizar un control lipídico anual en todos los diabéticos.

No hay estudios que determinen la edad de inicio del tratamiento médico de detectarse alteraciones lipídicas en niños. Sin embargo, intervenciones más directas deben considerarse en los adolescentes. En estos pacientes se debe incidir en el control glucémico intensivo, en el mantenimiento del normopeso, en la práctica de ejercicio, en la baja ingesta de grasas saturadas (<10% de la ingesta), y en la dieta baja en colesterol (200-300 mg/día dependiendo de los niveles en sangre). Además, el tratamiento farmacológico puede considerarse en este grupo de edad.

• Hipercoagulabilidad

La diabetes está asociada con la hipercoagulabilidad. Alteraciones en el fenómeno de trombosis y fibrinolisis están claramente asociadas con el daño vascular precoz, tal como ya hemos visto reflejado en la fisiopatología de las complicaciones de la diabetes.
La ADA recomienda bajas dosis de aspirina a los adultos diabéticos, sin embargo su uso está contraindicado en los menores de 20 años por el riesgo de desarrollar un Síndrome de Reye.

Pubertad

La **pubertad** es una etapa transcendental en el control del niño diabético ya que acelera la progresión de las complicaciones microangiopáticas. Esta época implica una serie de cambios físicos, hormonales, psicológicos y emocionales. Las variaciones hormonales fundamentales son la activación del eje

hipotálamo-hipofisario y, simultáneamente, la amplificación del eje GH-IGF-1. Estos cambios influyen negativamente en el control de la diabetes. En la adolescencia, con frecuencia hay niveles elevados de HbA1c, más requerimientos de insulina y un aumento de peso frecuente en mujeres. Esta triada sugiere un fenómeno de insulinoresistencia que también ocurre en la pubertad normal. En este periodo, por lo tanto, se debe intensificar el seguimiento y el control metabólico, vigilando todos aquellos factores que aceleran la aparición de complicaciones (Tabla 1).

Factores implicados en la aceleración de las complicaciones en la pubertad

1. Peor control glucémico (DCCT, estudios Hvidore...)
2. Insulinoresistencia
3. Efecto directo del aumento de GH-IGF-1 y receptores de IGF-1 (renal)
4. Esteroides sexuales: vía AGE, polioles, TGFß.
5. Tensión arterial elevada
6. Hiperlipidemia
7. Obesidad
8. Tabaco
9. Alteraciones psicológicas, depresión, trastornos de la conducta alimentaria

Tabla 1

Conclusiones

Los **objetivos** a conseguir con el niño-adolescente diabético deben ser pactados, con el apoyo necesario y continuado (sesiones frecuentes) entre pacientes y equipo sanitario aportando todos, incluidos los organismos administrativos, los medios necesarios para ello *(declaración de St Vincent)*.

Es necesario realizar estudios en nuestro ámbito, estudios colaborativos serios, bien diseñados entre las Unidades de Diabetes infantil y de la adolescencia para conocer la prevalencia real de marcadores y/o complicaciones precoces y aplicar de forma estricta las recomendaciones que las guías consenso realizan para la Comunidad Internacional (ISPAD, ADA).

Recomendaciones prácticas para prevenir y tratar precozmente las complicaciones de la diabetes

1. Optimizar el control metabólico sobre todo en la pubertad. Disponer de métodos validados y similares en todos los centros para la determinación de HbA1c con el fin de obtener los mejores niveles posibles de HbA1c definidos de forma igualitaria.

2. Control estricto de TA (utilidad de registro MAPA) y de los valores lipídicos, sobre todo si tienen carácter familiar.

3. Stop tabaco

4. Evitar sobrepeso

** Todos estos son factores modificables, ya que el tiempo de evolución es inevitable*

Tratamiento precoz de las complicaciones en fases tempranas

- Para Retinopatía diabética y Microalbuminuria:

  IECAs o Bloq. receptor angiotensina (Irbesartan).

- Para la hiperlipidemia:

  Dieta y estatinas.

- Para la HTA:

  IECAs o Irbesartan o ß bloqueantes

➔ ***Cuanto antes actuemos mejor, sobre todo si hay antecedentes familiares de HTA y/o hiperlipidemia.***

** Valorar la edad y efectos secundarios (ADA 2004)*

Bibliografía

- The Diabetes Control and Complications Trial Research group. *The effect of intensive treatment of diabetes of the development and progression of long-term complications in insulin-dependente diabetes mellitus.* N Eng J. Med 1993; 329:977-986.
- DCCT Research Group: *Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial.* Diabetes 1997;46:1829-1839
- DCCT Research Group (EDIC): *Retinopahy and nephropaty in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. N. Engl. J. Med. 2000; 342:381-389
- Daneman D, Hamilton S. Is *poor metabolic control inevitable in adolescent with type 1 diabetes?*. XXIII Congreso nacional de la SEEP. Bilbao. An Esp Pediatr. 2001;54(1)40-44.
- Sanchez CF, Peiró C, Rodriguez L. *Los productos Amadori como mediadores de disfunción endotelial en la diabetes mellitus.* Endocrinología y Nutrición 2004;51:497-505.
- Rigla M, Pou JM. *Glicación avanzada y desarrollo de complicaciones tardías en la diabetes mellitus.* Endocrinología 1995;42:331-338.
- Klein R. et al. *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy.* Arch Ophtalmol 1994;112: 1217-1228
- Danne et al. *Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study.* Diabetes Care,1994;17:1390-1396
- ISPAD Consensus Guidelines 2000.
- ADA Consenso 2004. Diabetes Care.
- Laron Z, Philip M y Kalter-Leibovici. *Diabetes mellitus: complicaciones.* En: Argente et al. 2000 (2ª ed) Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
- Chiarelli F, Mohn A, Tumini S, Trotta D, Verrotti A. *Screening for Vascular Complications in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.* Horm Res 2002;57(suppl 1):113-116
- Hanas R. En: *Diabetes tipo 1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes.* 2004. (1ª ed en España):126-127
- Silink M. *Draft Australian Clinical Practice Guidelines on type 1 Diabetes in Children and Adolescents.* 2004 (in press)
- *Detección precoz de las complicaciones crónicas de la diabetes*: Tesis doctoral 1990. Valencia
- Matthew J, George L et al. *Molecular Understanding of Hyperglycemia´s Adverse Effects for Diabetic Complications.* JAMA, 2002;288:2579-2588
- Diabetes. Robert J, James M, Ricardo Gómez, Stuart A. *Biological Variation in HbA_1c Predicts Risk of Retinopathy and Nephropathy in Type 1.* Diabetes Care, 2004;27:1259-1264

- Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G.Early. *Glicemic Control, Age at Onset, and Developmente of Microvascular Complications in Chilhood-Onset Type 1 Diabetes.* Diabetes Care, 2004;27:955-961
- M Oyarzábal, MJ López, M Rodríguez, M Gussynyé, I Rica, M Chueca, A Sola, S Berrade. *Retinopatía en jóvenes adultos con diabetes de inicio en la infancia. Estudio colaborativo*. Av Diabetol 2004;20(Supl 1):35
- Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist J, Ludvigsson J. *Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropaty in an unselected population of Type 1 diabetes- the Linköping Diabetes Complications Study.* Diabetología, 2004;47:1266-1272.
- Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. *Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients-Wessex Diabetic Nephropathy Project.* Diabet Med 2001;18:402-408
- The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria.* Diabetología 1996;39:587-593
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S et al. *Vascular risk factors and diabetic neuropathy*. N Engl J Med 2005;352:341-50.
- A Rodriguez, B Tellaetxe, M Oyarzabal, P Martul, G Unanue, B Sobradillo, I Martinez, B Orive, S Urcelay e I Salcedo. *Estudio DGS en diabetes mellitus 1: Valores de referencia.* An Esp Pediatr, 2004;60 (Supl 2):118
- Morgensen KD. *Atherosclerosis in chilhood onset type 1 diabetes.* ISPAD 2004. Singapore.
- Patel A, Scott W, Lympancyt. *The TGF-P1 gene codon 10 polymorphismes contributes to the genetic predisposition to nephropaty in type 1 diabetes.* Diabetes medicine,2005;22:69-73
- Palatini P, Mormini P, Mos L et al. *Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early age of hypertension.* Journal of hypertension, 2005;23:275-282.

Implantable Artificial Beta-Cell

Drs. Eric Renard, M.D., Ph.D
Endocrinology Department. Lapeyronie Hospital. Montpellier, France.

The ultimate goals of type 1 diabetes treatment are to achieve sustained normoglycemia in order to prevent or stabilize diabetic complications, with the lowest incidence of hypoglycemia and improved diabetes-related quality of life. The old concept of an implantable artificial beta cell moved towards reality with two major technical advances: the Minimed Implantable Pump model 2007 (MIP 2007), derived from the earlier MIP 2001; and, more recently, the Minimed-Medtronic long-term IV glucose sensor.

The MIP 2007 is an abdominal subcutaneous (SC) implant with a refillable insulin reservoir allowing programmable continuous peritoneal insulin delivery. The insulin reserve covers insulin needs for 60 to 90 days and the delivery is telemetry-controlled via an external programmer. The expected life span of the system is between 7 and 10 years. Using this device, we showed in a collaborative work from the French EVADIAC Study Group that HbA_1c and blood glucose stability significantly improved in patients previously treated by external pumps infusing lispro insulin by SC route.

The Minimed-Medtronic long-term IV sensor uses the glucose oxidase reaction and achieves real-time blood glucose sensing when implanted in the vena cava superior via direct jugular access. Calibration of the sensor signal is performed immediately after implantation and then automatically readjusted weekly. The MIP 2007 and the IV sensor can be connected via an SC lead to establish a Long-term Sensor System (LTSS).

The LTSS-02 study was designed to assess the feasibility of LTSS implantation in patients with diabetes and to evaluate sensor accuracy compared with capillary blood glucose (CBG) measurement. During this study, insulin delivery from MIP 2007 was not driven by the sensor signal but by the patient using the external programmer. Insulin infusion was adjusted according to 6 to 8 daily CBG measurements. We performed the first LTSS implant on October 24, 2000, and our present experience includes a total of 10 implants in 5 male and 5 female patients with type 1 diabetes. The surgical procedure lasted 45 minutes. Sensor data obtained from our patients for a cumulated time of more than 11 patient-years show a strong correlation with CBG measurements of 83% to 93%; 95% of the correlation points are located in the A & B regions of the Clarke error grid.

This excellent sensor accuracy allowed us to perform 'closed-loop' trials over 48 hours in hospital setting, from March 2001. During these trials, insulin delivery was automatically defined by real-time IV sensor readings via a software that had been telemetry-installed in the pump hardware. Percentage of daily time spent with blood glucose values in the range of 70 to 120 mg/dL during *closed-loops* reached 42 compared with 21 during the previous week when insulin infusion was adjusted based upon CBG. When combining automated basal delivery and patient-programmed meal bolus to reduce post-meal peaks in other trials, all blood glucose values below 70 mg/dl and above 240 mg/dl could be suppressed.

Our data show the safety of LTSS implantation in patients with diabetes, the excellent accuracy of the IV glucose sensor over more than one year, and both the feasibility and the metabolic benefit of *closed-loop* insulin delivery using LTSS. Further ongoing improvements aim at easier implantation or replacement of the sensor in outpatients and at more physiological insulin delivery adjusted on sensor signal according to more sophisticated algorithms.