

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN

Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas

Raquel Barrio^{a,*} y Purificación Ros^b

^a Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 12 de diciembre de 2012; aceptado el 16 de enero de 2013

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Adolescentes;
Infancia;
Complicaciones de la diabetes tipo 2

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Adolescents;
Childhood;
Type 2 diabetes complications

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad pediátrica se define por la triada: obesidad, resistencia y déficit insulínico y ausencia de autoinmunidad pancreática. Factores de riesgo son la etnicidad, la historia familiar, la obesidad, el sedentarismo, el alto o bajo peso al nacer y la diabetes gestacional. El llamativo incremento de su incidencia en las últimas décadas en algunos países coincide con el incremento de la obesidad. En España sigue siendo muy infrecuente.

La morbimortalidad está relacionada con el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas (más frecuentes y precoces) y comorbilidades —hipertensión, hipercolesterolemia— con serias implicaciones para la salud pública.

El tratamiento incluye la intervención en el estilo de vida (nutrición y ejercicio) y la terapia farmacológica; solo la metformina y la insulina han sido aprobadas para su utilización en la edad pediátrica.

Hay que identificar a los niños y adolescentes con alto riesgo de DM2 mediante la determinación de la glucemia en ayunas o, mejor, con la sobrecarga oral de glucosa.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Type 2 diabetes in a Spanish pediatric population: numbers, prognosis and therapeutic options

Abstract Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the pediatric age is defined as the impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion, obesity and the absence of pancreatic antibodies. The worldwide epidemic of childhood obesity has been accompanied by an increase of T2DM, but not in Spain. Significant risk factors for T2DM include ethnicity, family history, obesity, low (or high) birth weight and gestational DM.

Its outcome includes the early development of acute and chronic diabetic complications and secondary comorbidities as hypertension and hyperlipidaemia.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rbarrio.hrc@salud.madrid.org, rbarrio2003@yahoo.com (R. Barrio).

Treatment goals include lifestyle changes (nutrition and exercise) to achieve glycemic control. Metformin and insulin are the only agents approved for pediatric T2DM.

Children at substantial risk for T2DM should be considered for screening by fasting plasma glucose or oral glucose tolerance test.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de la infancia y la adolescencia, definida por criterios diagnósticos similares a los utilizados en población adulta, resulta de la combinación de resistencia a la insulina junto con inadecuada secreción de la misma. Su etiología es heterogénea, y los factores ambientales, sociales y de comportamiento son los que desenmascaran la susceptibilidad genética¹. No obstante, el llamativo incremento de su incidencia en algunos países ha enfatizado la importancia de los factores ambientales y la obesidad en su patogénesis.

En la DM2 existe un proceso patogénico progresivo que va desde el hiperinsulinismo sin alteración hidrocarbonada hasta la diabetes, pasando por la alteración de la glucemia en ayunas y la alteración de la tolerancia a la glucosa. No hay consenso sobre cuál es el problema primario de la DM2 en el adulto (resistencia a la insulina vs disminución de la secreción de la misma) y, por lo tanto, tampoco en la edad pediátrica. En este sentido, Gungor y Arslanian² analizan la progresión a DM2 en una adolescente a lo largo de 6 años y evidencian que la función de la célula β declina un 15% por año sin cambios sustanciales en la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, observaciones en la evolución de la DM2 en la infancia apuntan a que lo primario sería la alteración de la acción de la insulina, que progresa más tarde a un fallo en la secreción de la misma.

Entre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la DM2 en la infancia se incluyen la etnicidad, la historia familiar de DM2, la obesidad, la inactividad física, la presencia de retraso de crecimiento intrauterino o peso alto para la edad gestacional, el rápido incremento de peso en el periodo neonatal, la presencia de diabetes gestacional u obesidad materna, el género femenino y las condiciones que predisponen a la resistencia a la insulina tales como la pubertad (edad en la que comienza a expresarse, en general, la DM2 en la edad pediátrica) y el síndrome del ovario poliquístico. La resistencia fisiológica a la insulina presente en la pubertad, así como la asociada a obesidad, parece jugar un importante papel en la expresividad de la DM2. El retraso del crecimiento intrauterino contribuye a un desarrollo precoz de la resistencia a la insulina junto con una reducción de la capacidad secretoria de la célula β ³. También se ha evidenciado un efecto deletéreo de la diabetes y de la obesidad materna sobre el riesgo de obesidad y DM2 en la vida adulta, aun en ausencia de retraso de crecimiento intrauterino⁴. Recientemente Bush et al.⁵ han demostrado que niveles elevados de glucosa durante la gestación se asocian con una disminución de la sensibilidad a la insulina y una alteración en la función de la célula β en el niño, independientemente de la adiposidad. Además, en el caso

de desarrollar posteriormente DM2 lo hacen unos 2 años antes que los pacientes con madres con diabetes diagnosticadas después del embarazo.

En cuanto al pronóstico, no hay estudios poblacionales de seguimiento para determinar la evolución a largo plazo de la DM2 en niños y adolescentes, pero se sabe que la morbimortalidad está relacionada con el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas.

Por otra parte, los trabajos sobre las pautas de tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica son todavía muy limitados, aunque la intervención en determinados hábitos de vida, fundamentalmente nutricionales y de ejercicio, constituyen uno de los pilares básicos. Su manejo requiere un equipo multidisciplinario que incluya pediatra diabetólogo, educadora pediátrica, nutricionista y psicólogo⁶, así como la implicación de toda la familia. Dentro de la terapia farmacológica se incluyen los antidiabéticos orales (ADO), y la metformina es el único fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su utilización en la edad pediátrica, junto con la insulina en casos necesarios.

Los objetivos de esta revisión incluyen: advertir a los pediatras sobre la importancia y la prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, alertar sobre los factores de riesgo y sus comorbilidades, y exponer las posibilidades terapéuticas actuales.

Prevalencia

La DM2 no fue reconocida en la edad pediátrica hasta principio de los años setenta, y hasta las 2 últimas décadas su diagnóstico era muy poco frecuente en este grupo de edad. La verdadera incidencia de DM2 en la infancia permanece desconocida debido a la ausencia de un cribado rutinario. No obstante, existen numerosos datos que confirman que la incidencia de DM2 en niños y adolescentes se ha incrementado significativamente en la última década, no solo en Norteamérica sino también en diversos países de Europa, Asia, África, Australia y América del Sur^{7,8}, coincidiendo con un incremento paralelo de la obesidad^{9,10}. Datos recientes sugieren que la prevalencia de obesidad se ha estabilizado en los últimos años, sobre todo, en clases sociales acomodadas¹¹.

Aunque la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sigue siendo la más frecuente en la edad pediátrica, la DM2 ha llegado a superarla en algunos países como Japón (3 por 100.000 jóvenes) y Taiwán (6,5 por 100.000)¹². Globalmente, ha habido un incremento importante de la incidencia de DM2 en la última década¹³. En Estados Unidos la DM2 representa el 8-45% de los pacientes diagnosticados de diabetes en la edad pediátrica¹⁴, y su incidencia es mayor en ciertas etnias. El

estudio norteamericano SEARCH¹⁵ (poblacional, multicéntrico y observacional) de recogida de los casos de diabetes en individuos hasta los 20 años encuentra una incidencia global de DM2 de 24,3 por 100.000 personas/año, con mayor incidencia en los indios americanos de 15 a 19 años (49 casos por 100.000 personas/año). Le siguen en incidencia los sujetos provenientes de los países asiáticos e islas del Pacífico y los afroamericanos de 15 a 19 años, con 22,7 y 19,4 casos por 100.000 personas/año, respectivamente. Finalmente, presentan una menor incidencia los hispanos, seguidos de los blancos no hispanos. En Europa, la incidencia de DM2 sigue siendo baja, del orden del 0,5 al 1%¹⁶, encontrándose hasta un 2,4% en población adolescente con obesidad grave¹⁷.

En España no existen apenas datos publicados sobre la prevalencia de DM2 en la edad pediátrica. En nuestra experiencia supone el 1-2% de los pacientes con diabetes controlados en nuestras Unidades de Diabetes¹⁸. Esta incidencia es baja, a pesar de una alta incidencia de sobrepeso/obesidad en España, que en la edad pediátrica llega a alcanzar hasta el 44%^{19,20}, por lo que no se puede apoyar claramente la existencia de una epidemia de DM2 en la edad pediátrica, por lo menos en todos los países²¹. Así mismo, y también asociado al incremento de la obesidad, se ha descrito un aumento en la prevalencia de 2 condiciones metabólicas consideradas como prediabéticas: la alteración de la glucemia en ayunas y la alteración de la tolerancia a la glucosa²²⁻²⁴. Datos recientes obtenidos de un estudio trasversal realizado en una población española de 133 niños y adolescentes con diagnóstico de obesidad severa (definida como IMC > percentil 97) reflejan una incidencia de diabetes del 0,75% y de prediabetes del 10,5%²⁴. Estos datos son ligeramente inferiores a los obtenidos en población americana y se asemejan a los referidos en series europeas.

No obstante, para comprender la verdadera prevalencia de DM2 en adolescentes se precisa una definición rigurosa de la misma, por lo que se ha consensuado definirla por la triada de diabetes acompañada de obesidad, evidencia de resistencia a la insulina con déficit relativo de la misma, y ausencia de autoinmunidad pancreática¹.

A pesar de que los autoanticuerpos pancreáticos son típicos de la DM1, hasta el 4-7% de los niños recién diagnosticados de DM1 no presentan dichos anticuerpos²⁵, lo que hace difícil distinguirlos de los que padecen DM2. En la actualidad, hasta la cuarta parte de los pacientes pediátricos con DM1 y autoinmunidad pancreática positiva tienen sobrepeso/obesidad al inicio de la enfermedad. Este grupo de pacientes tienen una evolución semejante a los pacientes con DM1 sin sobrepeso, aunque la presencia de obesidad aumenta el riesgo de comorbilidades.

También hay que valorar en el diagnóstico diferencial la diabetes monogénica, sobre todo en MODY 2, ante la existencia de diabetes de herencia autosómica dominante. En este caso la presencia de obesidad no suele estar presente, la hiperglucemia es moderada, está presente desde el nacimiento y existe insulinemia normal ligeramente disminuida, sin evidencia de insulinorresistencia.

Pronóstico

Hasta el momento actual no hay estudios poblacionales de seguimiento que nos permitan determinar el pronóstico a

largo plazo de la DM2 en niños y adolescentes, aunque sabemos que la morbimortalidad asociada a DM2 está relacionada directamente con la presencia de complicaciones tanto agudas como crónicas. En este sentido, los ratios de morbimortalidad estandarizada en DM2 son probablemente más altos que en DM1, dado que la mayor causa de muerte en la DM1 es la enfermedad renal terminal, y esta ha disminuido en la DM1 y no en la DM2.

Complicaciones agudas

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) pueden ser la forma de presentación de la DM2, o se puede desarrollar posteriormente como complicación aguda relacionada con un mal control metabólico. Hasta el 25% de los adolescentes con DM2 se diagnostican en CAD²⁶. No hay publicaciones sobre la morbimortalidad asociada a la CAD en adolescentes con DM2. El EHH, considerado previamente como una complicación propia de los adultos con DM2, ha cobrado interés en los últimos años tras describirse varios casos en la edad pediátrica²⁷ y encontrándose hasta en el 4% de los pacientes que comienzan con DM2, pudiendo condicionar el desarrollo de edema cerebral y muerte hasta en el 40%²⁸.

Complicaciones debidas a la resistencia insulínica

Como en los adultos, los jóvenes con DM2 tienen una prevalencia más alta de comorbilidades tales como hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, enfermedad hepática grasa no alcohólica (HGNA) y síndrome metabólico, que pueden estar presentes incluso antes del diagnóstico de la diabetes²⁶. Su control periódico constituye una parte esencial del manejo de los pacientes con DM2.

La HTA *primaria* o esencial, considerada hasta hace unos años como infrecuente en la edad pediátrica, está aumentando de forma paralela al aumento del sobrepeso/obesidad, llegando a ser la causa más común de HTA en adolescentes con sobrepeso. Se considera presión arterial (PA) normal < p90, pre-hipertensión (PAs o PAD p90-p95), estadio 1 de HTA (PAs o PAD ≥ p95) y estadio 2 de HTA (PAs o PAD ≥ p95 + 5 mmHg) según datos normalizados para edad, sexo y talla²⁹.

La HTA es 8 veces más prevalente en el momento del diagnóstico en adolescentes con DM2 (10-32%), comparados con aquellos con DM1²⁶. También se ha referido un incremento de la PA sistólica y diastólica con disminución del declinar de la PA nocturna y un incremento de la velocidad del pulso aórtico. Dado que la HTA aumenta el riesgo de complicaciones vasculares, la PA debe medirse de forma rutinaria en todos los pacientes con sobrepeso, independientemente de la existencia de DM2.

La *dislipidemia* es también frecuente en adolescentes con DM2, y algunos autores han encontrado que del 18 al 46% de los adolescentes con DM2 tienen niveles elevados de cLDL y del 29 al 61%, hipertrigliceridemia^{26,30}. Existen diferentes recomendaciones y guías clínicas para el manejo de la dislipidemia en niños y adolescentes^{31,32}. Según la *American Diabetes Association* (ADA), en el momento del diagnóstico y tras el control glucémico se debe realizar un perfil lipídico incluyendo cLDL, cHDL y triglicéridos (TG). Los

objetivos recomendados son: cLDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), cHDL > 35 mg/dl (0,9 mmol/l), colesterol total < 200 mg/dl (5,2 mmol/l) y TG < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)⁶.

En el grupo con DM2 del estudio SEARCH¹⁵ se encuentran: niveles de colesterol total > 200 mg/dl en el 33%, cLDL > 130 mg/dl en el 24%, TG > 150 mg/dl en el 29% y cHDL < 40 mg/dl en el 44%, en contraste con los porcentajes en DM1, que fueron del 19, del 15, del 10 y del 12%, respectivamente. Lo más llamativo fue que en esta cohorte solo el 1% recibían terapia farmacológica para la dislipidemia.

La obesidad y la DM2 se asocian también con un amplio espectro de *alteraciones hepáticas* conocidas como enfermedad hepática grasa no alcohólica (HGNA), siendo esta la causa más frecuente de alteración hepática en la infancia. El concepto de HGNA incluye alteraciones como la esteatosis hepática (incremento de la grasa hepática sin datos de inflamación) y la esteatohepatitis no alcohólica (incremento de la grasa hepática con inflamación). La esteatohepatitis puede conducir en último caso a fibrosis, cirrosis y fallo hepático. La alanina aminotransferasa está aumentada a más del doble de las cifras normales hasta en el 48% de los adolescentes con DM2²⁶.

El desarrollo de estas complicaciones puede estar relacionado con un pobre seguimiento clínico, ya que hasta el 60% de los adolescentes con DM2 pierden el seguimiento regular y se ha evidenciado que los que abandonan tienen un mayor IMC, una PA más elevada y un mayor número de anomalías lipídicas que los adolescentes que reciben un seguimiento clínico regular³³.

Complicaciones crónicas

Dado que el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares en adultos con DM2 se relacionan con la duración de la enfermedad y el control de la misma³⁴, el incremento en el número de niños y adolescentes diagnosticados de DM2 comienza a ser un importante problema de salud pública en algunos países.

Las *complicaciones microvasculares* incluyen la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía.

La *nefropatía relacionada con la DM* es una alteración progresiva del lecho microvascular renal, considerándose la microalbuminuria (excreción de albúmina urinaria entre 30 y 300 mg/día o 20-200 µg/min) como el estadio más precoz de dicha alteración. La albuminuria es un factor de riesgo para el fallo renal en pacientes pediátricos con DM2. El estudio SEARCH³⁵ encuentra que los americanos jóvenes con DM2 tienen una prevalencia más elevada de la ratio albúmina-creatinina (ACR) que los jóvenes con DM1. Este estudio también encuentra que la PA, la hiperglucemia y los niveles más altos de triglicéridos se asocian con elevación de la ACR. En los indios pima la microalbuminuria está ya presente en el 22% de los adolescentes con DM2 en el momento del inicio y llega hasta el 58% durante los siguientes 10 años tras el diagnóstico²⁶. Esta incidencia es mucho mayor que en la DM1. Los jóvenes con DM2 tienen un riesgo 4 veces mayor de fallo renal comparado con los pacientes pediátricos con DM1³⁶. En un estudio comparativo en población joven japonesa con DM1 y DM2³⁷ la incidencia acumulativa de nefropatía entre pacientes con DM2 fue

más alta que en los que tenían DM1. Además, la nefropatía aparecía también de manera más precoz en la DM2.

Retinopatía diabética

La prevalencia descrita de retinopatía es menor en la DM2 que en la DM1, quizás en relación con un seguimiento menos prolongado. Curiosamente, en los indios pima de Arizona el riesgo de retinopatía es más bajo en los pacientes con comienzo de la DM2 en la edad pediátrica que en aquellos con comienzo en la edad adulta.

Neuropatía diabética

La prevalencia y riesgo de progresión de la neuropatía diabética en los adolescentes con DM2 no ha sido estudiada de forma sistemática. Datos limitados sugieren que la frecuencia de neuropatía periférica y autonómica no difiere entre adolescentes con DM1 y DM2; sin embargo, los adolescentes con DM2 parecen desarrollar neuropatía con una evolución más rápida^{38,39}.

La ausencia de estudios adecuados en la población infantil hace que las indicaciones del cribado y del tratamiento de la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía diabética sean las mismas que en la DM1 y en adultos con DM2.

La *enfermedad cardiovascular aterosclerótica* es una complicación macrovascular y es la causa fundamental de la alta morbilidad en la población adulta con DM2. Diversos estudios observacionales han demostrado que el mal control glucémico incrementa el riesgo cardiovascular.

La información sobre las complicaciones cardiovasculares en adolescentes con DM2 es limitada, aunque se ha descrito un incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo así como el aumento de la rigidez arterial, datos que indican un envejecimiento prematuro del sistema cardiovascular²⁶.

Tratamiento

La DM2 es una enfermedad progresiva, y aunque ha aumentado el interés dado el incremento en la edad pediátrica, los estudios sobre las pautas de tratamiento en este rango de edad todavía son limitados. La mayor parte los protocolos terapéuticos derivan de la experiencia en los adultos, en los que menos del 10% obtienen un control continuado de la diabetes sin medicación.

El manejo y el tratamiento óptimos de los niños y adolescentes con DM2 requieren un equipo multidisciplinario que incluya pediatra diabetólogo, educadora pediátrica, nutricionista y psicólogo⁴⁰. La implicación de toda la familia es también un aspecto clave en el manejo de este grupo de pacientes si se quieren alcanzar los objetivos terapéuticos, que incluyen: revertir las alteraciones metabólicas, conseguir y mantener unas cifras de glucemia próximas a la normalidad, mejorar la secreción y la sensibilidad a la insulina, promover hábitos de vida saludables (alimentación y ejercicio), mantener un peso corporal adecuado, realizar un cribado periódico y tratamiento, si procede, de las comorbilidades, y prevenir y tratar las complicaciones, tanto agudas como crónicas⁴¹ (fig. 1).

Los pacientes con DM2 y sus familiares deben recibir una adecuada educación diabetológica para participar de manera activa en su control. La educación debe incluir la

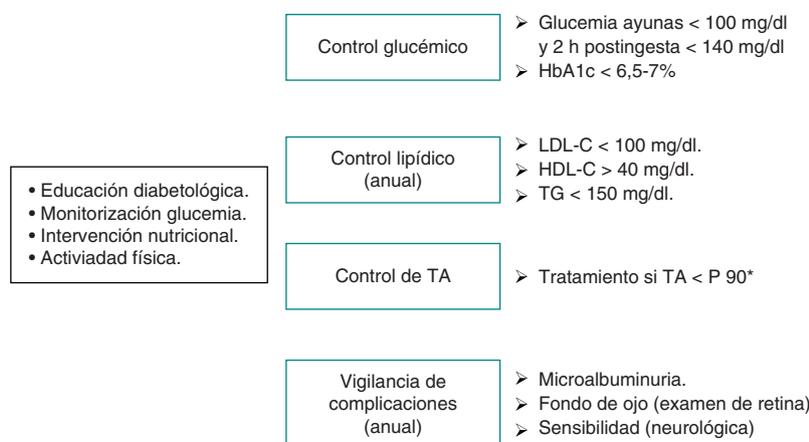


Figura 1 Objetivos de control en la diabetes tipo 2 en la edad pediátrica.

automonitorización de la glucosa junto con ajustes en el ejercicio y en el plan de comidas, así como en el manejo de la medicación.

La *monitorización de la glucemia capilar*, independientemente de que se esté o no bajo terapia con insulina, es imprescindible. Dicho control deberá ser más frecuente en los periodos de ajuste de la terapia, cuando exista sintomatología de descompensación o durante los procesos intercurrentes. El control rutinario de la glucemia capilar deberá incluir tanto mediciones preprandiales como posprandiales y nocturnas. De forma similar a las recomendaciones para los pacientes con DM1, se aconseja realizar controles clínicos cada 3 meses, incluyendo la determinación de HbA1c y la vigilancia de posibles complicaciones. La ADA recomienda como objetivo terapéutico mantener unas cifras de HbA1c $\leq 7\%$ ⁶.

Terapia no farmacológica. Modificación de los hábitos de vida

La intervención en determinados hábitos de vida en el adulto, fundamentalmente nutricionales y de ejercicio, ha demostrado ser eficaz en la prevención de la progresión de la fase prediabética a la diabetes⁴². Aunque estudios similares en pacientes pediátricos son muy escasos^{40,43}, la mayoría de los expertos recomiendan cambios en el estilo de vida en todos los niños que tienen factores de riesgo para DM2, situaciones prediabéticas o que hayan sido diagnosticados de DM2. Estos cambios incluirán pautas de alimentación adecuadas a cada edad e incrementar la realización de ejercicio. Sin embargo, se acepta que esto es eficaz en menos del 10% de los adolescentes, y que la mayoría de los pacientes terminan requiriendo tratamiento farmacológico.

Para la *terapia nutricional*, es esencial que un dietista con experiencia pediátrica planifique un plan de comidas adaptado a la actividad física. Se debe enfatizar la necesidad de una dieta sana para toda la familia, teniendo en cuenta su poder adquisitivo, el estilo de vida y las preferencias culturales.

La dieta debe contemplar una reducción calórica, manteniendo una proporción adecuada de todos los nutrientes y limitando los alimentos con alto índice glucémico. Las

tomas deben ser pequeñas y frecuentes para evitar oscilaciones amplias de la glucemia. En la edad pediátrica se acepta como objetivo inicial el mantenimiento del peso, con el fin de evitar la alteración en el crecimiento lineal. Una vez conseguido dicho objetivo, se puede indicar una intervención dietética más estricta para lograr una disminución progresiva del peso, hasta llegar a un IMC inferior al percentil 85, según datos normalizados para edad, sexo y población. La pérdida de peso recomendada en niños no debe ser superior a 0,5 a 1 kg mensual. En los adolescentes pospuberales se puede recomendar una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg semanal, de forma similar a lo aconsejado en adultos.

La *actividad física*, independientemente de su impacto sobre el peso corporal, mejora la sensibilidad a la insulina, por lo que debe ser especialmente recomendada en pacientes con DM2. Hay que modificar el estilo de vida en aquellas personas con vida sedentaria, siendo un factor esencial para la pérdida de peso y el control de la DM2 en la infancia. Se precisan consejeros de ejercicio pediátricos que deben trabajar con el niño y la familia para desarrollar programas apropiados. De forma general se recomienda ejercicio aeróbico de intensidad moderada diario, o por lo menos 3 días por semana de manera no consecutiva.

Terapia farmacológica

Se deberá considerar la terapia farmacológica en aquellos pacientes en los que tras 3-6 meses de medidas no farmacológicas no se consiga un control adecuado o, desde el inicio, en pacientes sintomáticos, sobre todo cuando exista cetosis o CAD. Entre las medicaciones para el tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica tenemos antidiabéticos orales e insulina. La conocida pérdida de eficacia de los agentes orales en los adultos a lo largo del tiempo es un aspecto preocupante, ya que los jóvenes con DM2 van a tener una evolución más larga de la diabetes.

Entre los estudios aleatorizados controlados con hipoglucemiantes orales en adolescentes destaca el estudio de Jones et al.⁴⁴ (multicéntrico, aleatorizado) realizado en 82 adolescentes durante 16 semanas con placebo vs metformina. La metformina demostró ser segura y eficaz,

mejorando la glucemia en ayunas y la HbA1c. Sin embargo, el 55% en el grupo de metformina y el 93% en el grupo de placebo se salieron del estudio por la necesidad de utilizar una medicación de rescate. Basándose en estos datos se aprobó la utilización de metformina en la DM2 en la edad pediátrica, y continúa siendo la única medicación aprobada para esta población, tanto por la FDA como por la EMA. Posteriormente se realizó otro ensayo en 285 adolescentes comparando glimepirida vs metformina⁴⁵. El 80% de ellos completaron 24 semanas de tratamiento, con una disminución equivalente de la HbA1c con las 2 medicaciones; sin embargo, la ganancia de peso y los episodios de hipoglucemia leve fueron significativamente superiores en el grupo con glimepirida.

El estudio TODAY⁴³ (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), aleatorizado y multicéntrico, se realizó en 15 centros con el objetivo principal de comparar la eficacia y la seguridad a largo plazo sobre el control glucémico de 3 opciones terapéuticas: metformina sola, metformina más rosiglitazona y metformina más intervención intensiva sobre el estilo de vida. Se aleatorizaron 699 pacientes con DM2 definida con criterios estrictos. Los resultados definitivos demuestran que la metformina más rosiglitazona es superior a la metformina sola, la metformina más la intervención en el estilo de vida es intermedia pero no significativamente superior a la metformina sola; se objetivaron efectos adversos serios en el 19,2% de los participantes. Los autores concluyen que la metformina se asocia con un control glucémico duradero en la mitad de los niños y adolescentes con DM2.

El estudio MOCA⁴⁶, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo vs metformina (dosis de 1.500 mg/día en 2 tomas) se realizó en niños y adolescentes obesos de 6 centros pediátricos del Reino Unido durante 6 meses. Se valoró la reducción del IMC y los factores de riesgo metabólico. Se incluyeron 151 niños y adolescentes obesos con hiperinsulinemia y/o alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa. Encontraron que el tratamiento con metformina se asoció a una significativa reducción de peso, mejorando la glucosa en ayunas y la elevación de transaminasas, y dichos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los 6 meses.

Todos estos estudios han demostrado que la *metformina*, para el tratamiento de la DM2 en población pediátrica, es eficaz y segura y está recomendada como medicación de primera línea⁴⁷. Además del control glucémico, tiene el beneficio adicional de producir una modesta pérdida de peso o, al menos, estabilizarlo. Dentro de los efectos secundarios se incluyen: problemas digestivos como dolor abdominal (hasta en el 25%), náuseas y vómitos (17%), diarrea y cefalea. En diversos estudios no se ha observado acidosis láctica con el uso de metformina en los adolescentes^{46,48}, efecto que sin embargo ha sido referido en adultos.

Los niños y adolescentes que presentan una hiperglucemia moderada (glucemia en ayunas entre 126 y 199 mg/dl y una HbA1c < 8,5%) pueden tratarse inicialmente con metformina asociada a medidas no farmacológicas. La pauta habitual consiste en administrar inicialmente dosis bajas (500 mg 2 veces al día, a mitad de la ingesta) que se van incrementando progresivamente según la tolerancia y los efectos obtenidos hasta un máximo de 2.000 mg/día, para alcanzar los objetivos glucémicos. Los pacientes que

reciban tratamiento con metformina deberán tomar un complejo vitamínico, ya que este fármaco puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico. La metformina no debe administrarse cuando exista cetosis, insuficiencia renal, alteraciones hepáticas, insuficiencia cardíaca o cuando se recibe contraste yodado (fig. 2).

La *terapia con insulina* está indicada, de entrada, en los pacientes con hiperglucemia ≥ 200 mg/dl, HbA1c > 8,5% o manifestaciones de marcada deficiencia insulínica (cetoacidosis o cetosis). Tras una rehidratación adecuada y una vez recuperados de la cetosis, se puede disminuir progresivamente las dosis de insulina e iniciar el tratamiento con metformina, siempre que se alcancen los objetivos glucémicos. No hay ensayos publicados sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento con insulina en adolescentes con DM2⁴⁹.

Estudios en adultos han demostrado que la introducción precoz del tratamiento insulínico puede revertir algunas de las disfunciones celulares, facilitando el control a largo plazo. Esto mismo ha sido evidenciado en un estudio realizado en adolescentes con DM2 de reciente diagnóstico.

Manejo de las complicaciones

Agudas

Las complicaciones agudas de la DM2 incluyen la CAD y el coma hiperosmolar, los cuales pueden ser observados simultáneamente en el mismo paciente. Dichos pacientes deben ser manejados por un equipo experto mediante rehidratación adecuada, como mínimo en 48 h, insulino terapia intravenosa, corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y monitorización continua del estado mental y neurológico, junto con el mantenimiento de la vía aérea.

Comorbilidades

Hipertensión

El primer escalón de actuación ante la HTA es la terapia no farmacológica (dieta saludable baja en sal, ejercicio diario y pérdida de peso). En caso de no existir respuesta adecuada a las medidas previas se considerará el tratamiento farmacológico, siempre que exista un estadio 2 de HTA.

La primera opción terapéutica son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los bloqueantes de la angiotensina II (BsAT-II), basándose en su efecto beneficioso sobre el desarrollo de daño renal²⁹. En caso de no ser bien tolerados o estar contraindicados, se considerarán otras opciones terapéuticas, como los diuréticos tiazídicos, los inhibidores del canal del calcio y/o betabloqueantes.

Dislipidemia

El objetivo del tratamiento de la hipercolesterolemia, siguiendo los criterios más exigentes recomendados por la ADA⁶, es mantener unos niveles séricos de cLDL por debajo de 100 mg/dl. Los pacientes con niveles de cLDL entre 100 y 130 mg/dl se deberán manejar con mediadas no farmacológicas. Los cambios en las pautas de alimentación, así como el incremento de la actividad física, siguen siendo el primer escalón de actuación.

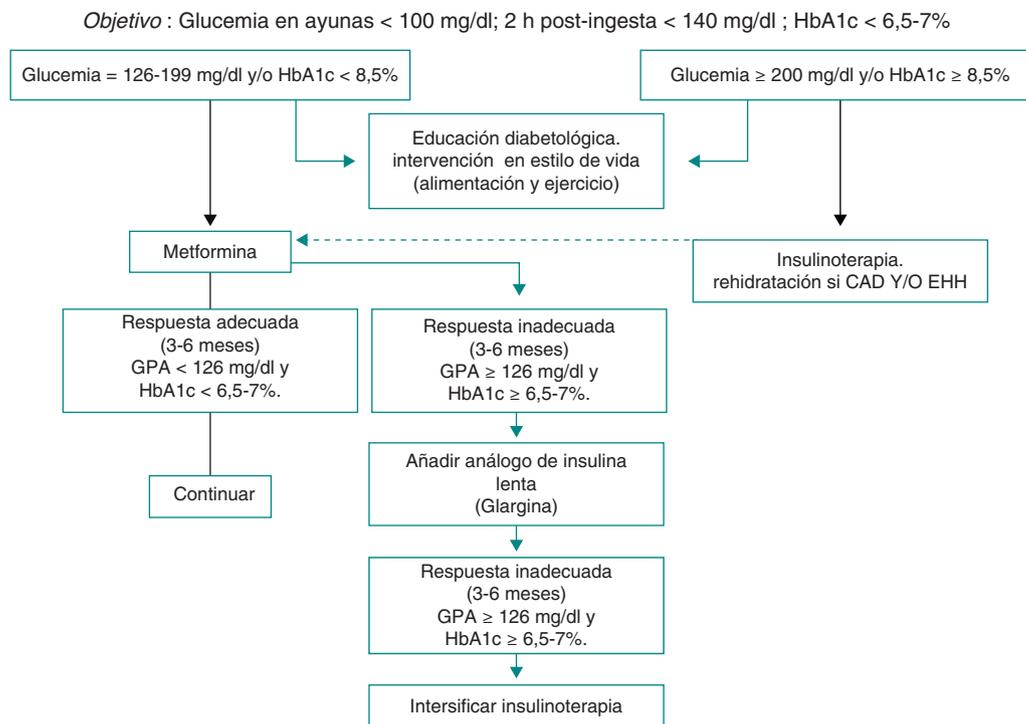


Figura 2 Pautas de tratamiento de la diabetes tipo 2 en la edad pediátrica.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son los fármacos de primera línea más ampliamente utilizadas en la edad pediátrica³¹. Es importante tener presente su potencial teratogénico en las adolescentes con riesgo de posible embarazo.

La terapia farmacológica deberá considerarse en todo niño mayor de 10 años cuando, tras 6 meses de cambios en los hábitos de vida, el perfil lipídico permanece con los siguientes valores: cLDL > 160 mg/dl (4,14 mmol/l) o cLDL = 130-159 mg/dl (3,36-4,14 mmol/l), siempre que existan otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

En cuanto al control de las cifras de TG, la ADA recomienda que los pacientes con cifras superiores a 150 mg/dl (1,69 mmol/l) deberán ser manejados mediante optimización del control glucémico, junto con la pérdida de peso. En casos excepcionales, con cifras de TG superiores a 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l), se sugiere la utilización de fibratos por el riesgo de pancreatitis.

Alteraciones hepáticas

Actualmente, el manejo más ampliamente aceptado de las alteraciones hepáticas asociadas a la obesidad y a la DM2 se basa en la pérdida gradual y progresiva de peso, la mejoría de la resistencia a la insulina así como el mantenimiento de un adecuado control glucémico. El consumo de alcohol está contraindicado. Es importante destacar que una pérdida de peso demasiado brusca puede predisponer a la fibrosis hepática.

Debido a que los estudios de tratamiento con metformina en pacientes pediátricos con HGNA son escasos, no existe un consenso sobre su utilización en esta patología.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en la infancia

Se basa en la identificación de los niños y adolescentes de alto riesgo mediante la determinación de la glucemia en ayunas o, mejor, la sobrecarga oral de glucosa para una intervención precoz (evitar el sedentarismo y aportar una alimentación sana corrigiendo la obesidad). La utilización de la HbA1c para el cribado de DM2 en la edad pediátrica ha sido indicada por algunos autores⁵⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zeitler Ph. Update on nonautoimmune diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2215-20.
- Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr.* 2004;144:656-9.
- Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4657-61.
- Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:83-8.
- Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ, Granger WM, Oster RA, Gower BA. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered b-cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E803-9.

6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11–63.
7. Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:285–96.
8. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146:693–700.
9. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al., Global burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–67.
10. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1257–64.
11. Sundblom E, Petzold M, Rasmussen F, Callmer E, Lissner L. Childhood overweight and obesity prevalence levelling off in Stockholm but socioeconomic differences persist. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1525–30.
12. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichan-Watanakul K, Punnakanta L, Angsusingha K, Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai Children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:71–7.
13. Alberti G, Zimmel P, Shaw J, Bloomgarden F, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care*. 2004;27:1798–811.
14. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1579–609.
15. Dabelea D, Bell RA, d'Agostino Jr RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al., SEARCH for Diabetes in Youth Study Group 2007. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297:2716–24.
16. Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents — the next epidemic? *Curr Med Res Opin*. 2006;22:297–306.
17. Felszeghy E, Juhasz E, Kaposzta R, Ilyes I. Alterations of glucose regulation in childhood obesity — association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;2:847–53.
18. Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Type 2 diabetes mellitus in the pediatric age group. *An Periatr (Barc)*. 2005;62:174–7.
19. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem LL, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460–6.
20. Estudio ALADINO 2010-2011. Estrategia NAOS. Agencia Española de Seguridad, Alimentación y Nutrición. Disponible en: www.naos.aesan.msps.es
21. Goran MI, Davis J, Kelly L, Shaibi G, Spruijt-Metz D, Soni SM, et al. Low prevalence of pediatric type 2 diabetes: where's the epidemic? *J Pediatr*. 2008;152:753–5.
22. Cali AMG, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:123–7.
23. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:313–9.
24. Guijarro MG, Monereo S, Civantos S, Montañó JM, Iglesias P, Duran M. Prevalence of carbohydrate metabolism disturbances in a population of children and adolescents with severe obesity. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:467–71.
25. Miao D, Babu S, Yu J, Klingensmith G, Eisenbarth GS, Yu L, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:88–92.
26. Pinhas-Hamiel O, Zeitler PS. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:1823–31.
27. Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:20–4.
28. Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycaemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2004;144:270–3.
29. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 Suppl 2:555–76.
30. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Petitti DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the search for diabetes in youth study. *J Pediatr*. 2006;149:314–9.
31. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Sleibinger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1984–97.
32. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 6:S1–44.
33. Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M, Sasamoto K, Omori Y. Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;24:181–5.
34. Turner R, Cull C, Holman R, for the United Kingdom Prospective Diabetes Group 1996. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124:136–45.
35. Maahs DM, Snively BM, Bell RA, Dolan L, Hirsch I, Imperatore G. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 diabetes than in type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2007;30:2593–8.
36. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1265–71.
37. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int*. 2000;58:302–11.
38. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chana A, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1300–6.
39. Karabouta Z, Barnett S, Shield JP, Ryan FJ, Crowne EC. Peripheral neuropathy is a complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:110–4.
40. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of type 2 diabetes in youth: an update. *Am Fam Physician*. 2007;76:658–64.
41. Bowen ME, Rothman RL. Multidisciplinary management of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Multidisciplinary Health-care*. 2010;3:113–24.
42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al., Diabetes Prevention

- Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
43. George MM, Copeland KC. Current treatment options for type 2 diabetes mellitus in youth: today's realities and lessons from the TODAY Study. *Curr Diab Rep*. 2013;13:72–80.
 44. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25:89–94.
 45. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007;30:790–4.
 46. Kendall D, Vail A, Amin R, Barret T, Dimitri P, Ivison M, et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:322–9.
 47. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2007; Suppl 9:16–27.
 48. Kane M, Abu-Baker A, Busch R. The utility of oral diabetes medications in type 2 diabetes of the young. *Current Diabetes Reviews*. 2005;1:83–92.
 49. Sellers EA, Dean HJ. Short-term insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1561–4.
 50. Sjaarda LA, Michaliszyn SF, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Farchoukh L, et al. HbA_{1c} diagnostic categories and β -cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese adolescents. *Diabetes Care*. 2012;35:2559–63.