ARTÍCULO DE REVISIÓN

Obesidad infantil y diabetes mellitus tipo 2

Tamara S. Hannon, MD, Goutham Rao MD, y Silva A. Arslanian, MD

Hasta épocas recientes, la mayoría de los casos de diabetes mellitus en niños y adolescentes correspondían al tipo 1 (DM1), de mediación inmunológica. Durante las 2 últimas décadas la obesidad ha dado lugar a un aumento espectacular en la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a estas edades. La obesidad está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, que cuando se suma a un déficit relativo de insulina, conduce al desarrollo de una DM2 manifiesta. Los niños y adolescentes con DM2 presentan las complicaciones microvasculares y macrovasculares de esta enfermedad a edades más tempranas que los individuos que desarrollan la diabetes en la edad adulta. Entre estas complicaciones cabe incluir las siguientes: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, ictus, infarto de miocardio y muerte súbita; insuficiencia renal y fallo renal crónico; neuropatía y vasculopatía de las extremidades, y retinopatía que conduce a la ceguera. Se aconseja a los profesionales sanitarios que lleven a cabo las pruebas de detección adecuadas en los niños con riesgo de DM2, que diagnostiquen el proceso lo antes posible y traten enérgicamente la enfermedad.

La extensión de la epidemia de obesidad infantil va en aumento, de tal modo que los niños presentan determinadas complicaciones crónicas que antes sólo se observaban en los adultos. El objetivo de la presente revisión consiste en: *a)* explicar la relación entre la adiposidad y el metabolismo de la glucosa, y *b)* presentar estrategias de cribado, diagnóstico y tratamiento en los niños y adolescentes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

¿Cuál es la prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 en la edad infantil?

Durante los últimos 30 años, el número de niños diagnosticados de sobrepeso ha aumentado en más del 100%[1]. Los datos de la 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indican que, en Estados Unidos, el 22,6% de los niños de 2-5 años de edad y el 31% de los de 6-19 años tienen "riesgo de sobrepeso", definido por un índice de masa corporal (IMC) ≥ percentil 85 para la edad[2]. La prevalencia del "sobrepeso", definido por un IMC ≥ percentil 95 para la edad, era del 10,3% en los niños de 2-5 años y del 16% en los de 6-19 años. En cambio, entre 1988 y 1994 presentaban sobrepeso por término medio el 11,3% de los niños de 6-11 años de edad y el 10,5% de los de 12-19 años[3].

Los niños pertenecientes a minorías raciales presentan el problema de un modo desproporcionado. La prevalencia de sobrepeso en los niños de 2-5 años fue del 8,6% en los de raza blanca no hispanos, del 8,8% en los de raza negra no hispanos y del 13,1% en los mejicano-americanos. Entre los niños de 12-19 años, hubo un porcentaje significativamente mayor de adolescentes de raza negra no hispanos y mejicano-americanos con sobrepeso (el 23,6 y el 23,4%, respectivamente), en comparación con los adolescentes de raza blanca no hispanos (el 12,7%). Lamentablemente, es probable que los niños y adolescentes con sobrepeso lo sigan presentando en la edad adulta[4]. El sobrepeso y la obesidad se asocian con importantes problemas médicos, psicológicos y sociales durante toda la vida[5,6].

El sobrepeso, o la obesidad, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la DM2 en los jóvenes[5]. De hecho, la creciente prevalencia del sobrepeso cursa paralelamente al aumento del número de casos de DM2[7-9]. La DM2 es responsable de una considerable proporción de los nuevos casos de diabetes (hasta un 50% en algunas clínicas) en la población pediátrica[8,10]. Un estudio clínico retrospectivo sobre la diabetes en el área metropolitana de Cincinnati reveló que la incidencia de DM2 en los niños y adolescentes (≤ 19 años) aumentó 10 veces entre 1982 y 1994 (0,7 frente a 7,2/100.000/año)[11]. Todos los nuevos casos de DM2 en niños presentaban obesidad (índice de masa corporal [IMC] medio de 37,7 ± 9,6 kg/m^2) y antecedentes familiares significativos de DM2. Se han descrito resultados similares en otros lugares[9].

Los porcentajes crecientes de DM2 en los niños y adolescentes tendrán importantes consecuencias a largo plazo para los individuos afectados, así como para el conjunto de la sociedad y el sistema de salud pública[11-13]. El comienzo más precoz de la DM2 da lugar a que se inicien también más precozmente las complicaciones: neuropatía progresiva, retinopatía que conduce a la ceguera, nefropatía que da lugar a insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular aterosclerótica que origina ictus, infarto de miocardio y, en algunos casos, muerte súbita. Además de su impacto sobre el bienestar físico, la influencia que ejercen estos procesos sobre los aspectos económicos, sociales y psicológicos es enorme.

Division of Weight Management and Wellness. University of Pittsburgh School of Medicine. Children's Hospital of Pittsburgh.

El trabajo fue subvencionado con la beca United States Public Health Service K24 HD01357.

¿Cuál es la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 en el niño?

La resistencia a la insulina, que se desarrolla como consecuencia de factores genéticos y ambientales, se asocia estrechamente con la obesidad. Además, en general se cree actualmente que la resistencia a la insulina es el primer paso para el desarrollo de DM2, enfermedad cardiovascular y otros procesos[14-18]. El término síndrome metabólico, denominado también síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, fue acuñado por Reaven[19], al referirse a la constelación de anomalías metabólicas de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DM2, hipertensión y dislipemia, que causan las complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

Los factores genéticos y ambientales influyen sobre el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2. La pubertad se asocia también con una menor sensibilidad a la insulina. En la pubertad aumenta la secreción de la hormona del crecimiento que, a su vez, promueve un estado fisiológico transitorio de resistencia a la insulina[20-23]. Por tanto, la pubertad es una época vulnerable en la que los cambios hormonales, unidos a una predisposición genética y a los factores ambientales, pueden alterar el equilibrio y originar desde la resistencia a la insulina hasta una franca diabetes.

Efectos de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina

La homeostasis de la glucosa se mantiene por la secreción de insulina, la producción hepática de glucosa y la captación de glucosa en las células[24]. Los receptores de insulina del hígado, el músculo y el tejido adiposo son, en condiciones normales, exquisitamente sensibles a la insulina. Durante el estado absortivo (alimentación), la insulina que se segrega en respuesta al aumento de la glucemia inhibe la producción hepática de glucosa y estimula el depósito de ésta, principalmente en el músculo. Durante el estado postabsortivo (ayuno), la secreción de insulina disminuye hasta los valores basales e inhibe en menor grado la producción hepática de glucosa, a fin de mantener la glucemia normal en ayunas.

En presencia de una mayor adiposidad, la anomalía metabólica inicial en la vía hacia la intolerancia a la glucosa es la resistencia a la insulina, es decir, la menor capacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder normalmente a ésta en las células, debido a trastornos genéticos, metabólicos y nutricionales. La adiposidad visceral origina una mayor resistencia a la insulina, en comparación con la adiposidad subcutánea[18]. En la patogenia de las primeras fases de la intolerancia a la glucosa, las células β pancreáticas son capaces de compensar la resistencia celular a la insulina, mediante una mayor secreción de ésta. Esta hiperinsulinemia compensadora permite mantener una glucemia normal.

Progresión desde la resistencia a la insulina hasta la diabetes mellitus tipo 2

La sensibilidad a la insulina y la secreción de ésta guardan una proporción inversa. Cuanto menor es la sensibilidad a la insulina (es decir, cuanto mayor es la resistencia a la misma), tanto mayor es la cantidad de insulina que se segrega. El producto de la sensibilidad a la insulina multiplicado por la secreción insulínica es una constante, denominada índice de disposición de la glucosa[25]. Si disminuye la sensibilidadd a la insulina, debe aumentar su secreción en las células β pancreáticas para mantener el mismo índice de disposición de la glucosa en el individuo. En un determinado momento falla la respuesta compensadora de las células β, con insuficiente secreción de insulina[26-28], lo cual es la base de la transición desde la resistencia a la insulina hasta la diabetes clínica. Por tanto, el comienzo del proceso patológico es inaparente y soslaya los esfuerzos médicos para intervenir, hasta que se deteriora la función de las células β pancreáticas y surge la necesidad de emplear medicamentos e insulina.

Al igual que en los pacientes con DM1, la falta de insulina en los pacientes con DM2 puede conducir a la cetoacidosis. De hecho, es frecuente la presentación inicial de la DM2 con cetosis en los adolescentes, especialmente en los de raza negra o hispana[29]. Estos pacientes son resistentes a la insulina, con defectos agudos y graves en la secreción de ésta que no se deben a una mediación inmunológica[30]. Después de instituir el tratamiento insulínico, puede recuperarse una cierta capacidad endógena de secreción de insulina. Se desconoce si la DM2 con propensión a la cetosis presenta una etiología diferente a la de la DM2 no propensa a este trastorno. Sin embargo, se cree que los defectos genéticos de las células β pancreáticas predisponen al desarrollo de insulinopenia y cetosis[31].

¿Qué constituye un enfoque global en la valoración del niño con sobrepeso u obeso con respecto a la diabetes mellitus tipo 2?

Identificación del sobrepeso, la intolerancia a la glucosa y la diabetes en el niño

Los factores de riesgo genéticos y ambientales, como la obesidad materna, la diabetes gestacional y la falta de ejercicio físico, pueden y deben identificarse a una edad temprana[32,33]. Los proveedores de asistencia sanitaria deben examinar anualmente los valores del IMC e introducirlos en la gráfica, específica para la edad y el sexo, del Center for Disease Control and Prevention (CDC) IBM Growth Charts, de todos los niños que atiendan[34]. Los datos específicos de edad, sexo y perímetro abdominal pueden utilizarse como indicadores de la distribución visceral de la grasa[35]. A todos los niños con sobrepeso o riesgo de presentarlo se les deben impartir consejos para promover el adelgazamiento mediante cambios en el estilo de vida[36,37].

Detección de los individuos con riesgo de diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es a menudo asintomática. Los factores de riesgo para la DM2 son el sobrepeso, la obesidad y los signos de resistencia a la insulina: acantosis nigricans, pubertad precoz, hipertensión, dislipemia y síndrome de ovario poliquístico (tabla 1)[12]. La American Diabetes Association recomienda efectuar pruebas de cribado en

TABLA 1. **Normas para investigar la diabetes mellitus tipo 2**

Criterios[a]
Con riesgo o presencia de sobrepeso
IMC > percentil 85 para la edad y el sexo
Peso corporal para la talla > percentil 85
Peso corporal > 120% del ideal para la talla
Más 2 cualesquiera de los siguientes:
Factores de riesgo
Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en parientes de primer o segundo grado
Raza/etnia (indios americanos, negros, hispanos, asiáticos/islas del Pacífico)
Signos de resistencia a la insulina o procesos asociados con dicha resistencia (acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico)
Edad al inicio de las pruebas de detección: 10 años, o al comienzo de la pubertad si ésta ocurre antes de dicha edad
Frecuencia de las pruebas: cada 2 años
Prueba: glucemia plasmática en ayunas[b]

IMC: índice de masa corporal.
[a]Se utilizará el criterio clínico para investigar la presencia de diabetes en los pacientes de alto riesgo que no reúnan estos criterios.
[b]La glucemia plasmática en ayunas es la prueba recomendada por la American Diabetes Association.
Otras pruebas incluyen las determinaciones de la glucemia plasmática en muestras aleatoriazadas y la prueba de tolerancia a la glucosa oral. (Adaptada de la American Diabetes Association[10].)

los niños con un IMC ≥ percentil 85 para la edad y el sexo y con 2 factores de riesgo adicionales para la DM2 (tabla 1). Hay pruebas indicativas de que las complicaciones de la diabetes comienzan con frecuencia antes de que aparezcan los síntomas. Los hallazgos de lesiones microangiopáticas en los nuevos casos de diabetes indican que estas lesiones son anteriores al comienzo clínico de esta enfermedad[38-40]. De hecho, los estudios necrópsicos revelan que los cambios vasculares ateroscleróticos son prevalentes en los niños, y que el grado de aterosclerosis se correlaciona con ciertos factores de riesgo, como el IMC y las concentraciones de lípidos[41]. Se ha observado que un tratamiento enérgico retarda el desarrollo de las complicaciones. Por tanto, la identificación precoz de los niños con DM2 permite albergar la esperanza de prevenir las complicaciones graves.

Diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

Las normas bien establecidas para el diagnóstico de la DM2 se basan en los valores de la glucemia en ayunas, de una muestra aleatoria de glucemia y de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), y son idénticas para los adultos y los niños[14]. La glucemia normal en ayunas es < 100 mg/dl (6,11 mM). Los pacientes con valores en ayunas entre 100 y 125 mg/dl tienen un trastorno de tolerancia a la glucosa. Los pacientes con glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl tienen diabetes. Para realizar el diagnóstico es necesario obtener 2 lecturas elevadas en días diferentes. Una muestra aleatoria de glucemia ≥ 200 mg/dl es diagnóstica de diabetes si el paciente presenta síntomas adicionales, como poliuria (tabla 2). Durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral, un valor plasmático a las 2 h < 140 mg/dl se considera normal; los valores ≥ 140 y < 200 mg/dl se consideran como un trastorno de tolerancia a la glucosa, y los valores ≥ 200 mg/dl son diagnósticos de diabetes.

Al comenzar la valoración de un nuevo caso de DM, es importante distinguir entre la DM1 y la DM2, a fin de optimizar el tratamiento. Las características clínicas para distinguir la DM2 de la DM1 son la obesidad y los signos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico). Los pacientes con DM2 presentan a menudo concentraciones elevadas del péptido C. La ausencia de autoanticuerpos antiinsulina, anticélulas insulares y antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD), es asimismo característica en la mayoría de los casos (aunque no en todos) de DM2[42,43].

¿Cuáles son las opciones terapéuticas para los niños con trastorno de tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2?

Modificación del estilo de vida

En 2 recientes estudios clínicos controlados, de distribución aleatoria, sobre la prevención de la diabetes en el adulto, se han demostrado los beneficios de la intervención sobre el estilo de vida para evitar la progresión desde el trastorno de tolerancia a la glucosa hasta la DM2[14,44,45]. El Diabetes Prevention Program (DPP)[44] demostró que durante 3 años, en los pacientes adultos con trastorno de tolerancia a la glucosa, una dieta pobre en grasas combinada con 150 min de ejercicio a la semana, reducía el peso corporal en un 5-7%, y el riesgo de desarrollar DM2 en un 58%, en comparación con la ausencia de intervención sobre el estilo de vida. La metformina redujo también el riesgo de desarrollar DM2, aunque de un modo menos espectacular (un 31%, en comparación con el grupo placebo). En un estudio finlandés[45] se observó asimismo una reducción del 58% en la progresión desde el trastorno de tolerancia a la glucosa hasta la DM2, al comparar individuos con dicho trastorno que recibieron una intervención enérgica sobre el estilo de vida (consejos conductuales individualizados, dieta pobre en grasas y actividad física) e individuos que no la recibieron. Otros autores han mostrado que el cambio del estilo de vida que promueve un moderado adelgazamiento, aproximadamente del 10% del peso corporal, mejora los perfiles lipídicos y la sensibilidad a la insulina[34]. Lamentablemente, todavía no se ha estudiado de un modo riguroso el impacto de tales intervenciones en la edad infantil.

TABLA 2. **Criterios de los valores de glucemia plasmática para el diagnóstico del trastorno de la tolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus**

Glucemia plasmática	Normal	Trastorno de tolerancia	Diabetes mellitus
Ayunas	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl (TGA)	≥ 126 mg/dl
PTGO–2 h PIG	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl (TTG)	≥ 200 mg/dl
Aleatoria			≥ 200 mg/dl + síntomas*

TGA: trastorno de la glucemia en ayunas; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; 2 h PIG: glucemia plasmática a las 2 h postingestión de glucosa; TTG: trastorno de tolerancia a la glucosa.
*Poliuria, polidipsia, adelgazamiento.

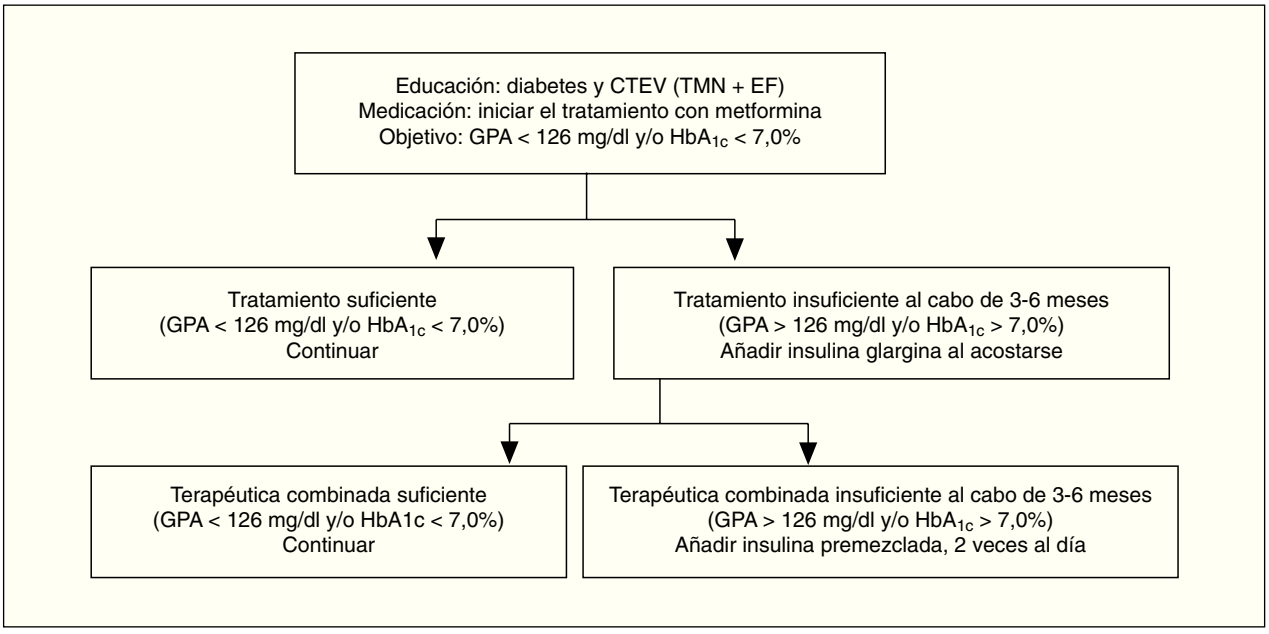

Fig. 1. Árbol de decisiones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el niño. A1C: hemoglobina glucosilada; GPA: glucemia plasmática en ayunas; CTEV: cambio terapéutico en el estilo de vida; TMN: tratamiento médico nutricional; EF: ejercicio físico. (Modificado con autorización de Association AO[5] y Dietz y Gortmaker[46].)

El adelgazamiento y la prevención del aumento de peso es el método más idóneo de prevenir la DM2 en los niños con factores de riesgo para la enfermedad[34,37]. La American Academy of Pediatrics recomienda apoyar la lactancia materna, los hábitos alimentarios sanos y la actividad física, y desaconsejar las actividades sedentarias, como ver la televisión[35]. En 1998, el Maternal and Child Health Bureau, la Health Resources and Services Administration y el Department of Health and Human Services convocaron el "Expert Committee for Obesity Evaluation and Treatment"[34]. Entre sus recomendaciones se encontraban las siguientes: investigar la buena disposición de la familia hacia los cambios; educar acerca de las complicaciones médicas de la obesidad, y estimular la implicación de la familia en el tratamiento. Los objetivos a largo plazo del comité en cuanto al bienestar físico fueron: lograr y mantener un peso más saludable; desarrollar la aptitud cardiorrespiratoria mediante ejercicio físico regular, y evitar el tabaco. Lamentablemente, disponemos de escasas pruebas sobre la eficacia a largo plazo del tratamiento de la obesidad y de los programas de prevención en los niños. Los métodos más prometedores para la prevención involucran a la escuela y a la familia[46]. Algunos programas han sido eficaces en cuanto a mejorar los conocimientos acerca de los estilos de vida sanos, pero han fracasado respecto a la influencia ejercidad sobre la prevalencia de la obesidad[47,48]. A pesar de la falta de programas eficaces para prevenir y tratar la obesidad, se recomienda en general una profunda modificación del estilo de vida en todos los niños con riesgo de sobrepeso, sobrepeso ya establecido, factores de riesgo para DM2, trastorno de tolerancia a la glucosa o que ya han sido diagnosticados de DM2.

La mayoría de los niños norteamericanos consumen demasiados alimentos muy elaborados, ricos en grasas o edulcorados, y muy escasa cantidad de frutas y verduras[49]. Los médicos deben aconsejar una dieta más sana[50]. Las calorías procedentes de bebidas dulces deben eliminarse completamente de la dieta. El enfoque dietético del "semáforo" para los niños, descrito por Leonard Epstein[51], es un paradigma útil para que éstos y su familias adviertan qué alimentos deben consumirse y en qué cantidades. Los "alimentos rojos", como las patatas fritas, deben evitarse, excepto en raras ocasiones. Los "alimentos amarillos" continen pocas calorías e incluyen los hidratos de carbono de los cereales y las frutas; deben consumirse con moderación. Los "alimentos verdes" son la mayoría de las verduras y deben consumirse lo más posible. La obesidad y la diabetes afectan desproporcionadamente a los niños de algunas minorías, como los negros y los mejicano-americanos. Por tanto, las recomendaciones dietéticas basadas en el ejemplo del semáforo deben tener en cuenta las preferencias alimentarias culturales. Estimular el mantenimiento de hábitos alimentarios sanos en los padres de los niños con riesgo de sobrepeso o sobrepeso ya establecido es otra estrategia eficaz[52,53].

Los médicos deben promover el aumento del ejercicio físico y la disminución de las actividades sedentarias. Han de estimularse los ejercicios aerobios (natación, bicicleta, pasear) durante al menos 30 min al día, con un aumento gradual en la frecuencia, la intensidad y la duración del ejercicio, según el grado de aptitud física de cada individuo y los objetivos perseguidos[54]. Se ha observado que la limitación de los hábitos sedentarios, como ver la TV, es un modo eficaz de aumentar la actividad física y ayuda a mantener o conseguir un peso saludable[55]. Ver la TV promueve la obesidad, al apartar el ejercicio físico de la rutina del niño, y también porque una gran proporción de la publicidad de alimentos emi-

TABLA 3. **Agentes hipoglucemiantes orales que se están estudiando o autorizados para su empleo en los niños[a]**

Clase de medicamentos	Principales mecanismos de acción	Ejemplos de fármacos	Efectos secundarios
Biguanidas	Disminución de la producción hepática de glucosa	Metformina[a]	Trastornos digestivos Acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal y procesos que predisponen a la deshidratación hipovolémica y a la acidosis
Inhibidores de α-glucosidasa	Inhibición reversible de las enzimas gastrointestinales sacarasa, glucoamilasa, dextrinasa, maltasa e isomaltasa	Acarbosa	Trastornos digestivos
Meglitinidas	Secretagogos de insulina	Repaglinida Nateglinida	Hipoglucemia Aumento de peso
Sulfonilureas	Secretagogos de insulina	Glimepirida Gliburida Glipizida	Hipoglucemia Aumento de peso
Tiazolidinadionas	Disminución de la producción hepática de glucosa	Rosiglitazona	Edemas
	Aumento de la captación de glucosa en los tejidos (músculo)	Pioglitazona	Aumento de peso
	Inhibición de la lipólisis		Anemia Aumento de las enzimas hepáticas (lesión hepática)

[a]Autorizados para su empleo en los niños.

tida por TV va dirigida a los niños. Robinson et al[56] llevaron a cabo un programa escolar de 6 meses de duración para reducir la contemplación de la TV y las cintas de vídeo, así como el uso de los videojuegos, en 198 niños de tercer y cuarto cursos en 2 escuelas públicas de San Jose (California). La reducción en el tiempo transcurrido viendo la TV y utilizando videojuegos, junto con la disminución del consumo de alimentos mientras se ve la TV, estuvo correlacionada significativamente con el descenso del IMC, el grosor del pliegue tricipital, el perímetro abdominal y el cociente cintura-cadera. En un estudio realizado en niños mejicanos, el riesgo de adquirir sobrepeso aumentó un 12% por cada hora diaria de incremento de ver la TV, y disminuyó un 10% por cada hora diaria de ejercicio moderado o intenso[57].

Además de las intervenciones sobre el estilo de vida, algunos médicos prescriben metformina para promover el adelgazamiento en los niños con sobrepeso. Como máximo, el uso de la metformina se ha asociado con un adelgazamiento muy discreto en ensayos clínicos controlados, doble ciego y de distribución aleatoria[58,59]. A pesar de haberse observado que la metformina reduce eficazmente la tasa de progresión desde la prediabetes a la DM2[44], aunque no tanto como la modificación del estilo de vida, no está claro que ésta sola sea eficaz en el tratamiento de la obesidad. Es necesario realizar nuevas investigaciones para establecer la gama de usos potenciales de la metformina en niños.

Tratamiento médico de los niños con diabetes mellitus tipo 2

En la actualidad, el tratamiento médico inicial de los niños con DM2 confirmada depende de la gravedad de la presentación clínica (fig. 1). La eficacia de la modificación del estilo de vida puede ser limitada, pero también lo son sus riesgos. Por este motivo, dicha modificación está siempre indicada en los pacientes con DM2. Los pacientes que presentan una ligera hiperglucemia (126-200 mg/dl) y hemoglobina glucosilada (A1C) < 8,5%, o un diagnóstico incidental de DM2, pueden tratarse inicialmente con cambios en el estilo de vida y metformina, que es el único fármaco aprobado por la FDA para los pacientes pediátricos con DM2. La metformina, una biguanida, disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la captación de ésta mediada por la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el tejido muscular[10,60,61]. Un niño que presente una hiperglucemia intensa (> 200 mg/dl), A1C > 8,5% o cetosis, debe tratarse inicialmente con insulina para conseguir el control metabólico. La metformina se prescribe a los pacientes no cetósicos a dosis bajas (500 mg 2 veces al día, u 850 mg 1 vez al día, a las horas de las comidas) y se aumenta según la tolerancia (en incrementos de 500-850 mg cada 2 semanas, hasta un total de 2.000 mg/día) (fig. 1). La metformina se asocia con trastornos digestivos y, en raras ocasiones, con acidosis láctica[62]. Un adelgazamiento moderado es un efecto secundario deseable. La metformina no debe administrarse a los niños con DM2 y cetosis, dado que puede precipitar una acidosis láctica. No obstante, debe iniciarse cuando el niño se ha recuperado de la cetosis, después del tratamiento de rehidratación e insulina. La insulina debe añadirse cuando no puede lograrse el control de la glucemia al cabo de 3-6 meses de tratamiento con metformina. En el adulto hay datos sugerentes de que la introducción precoz del tratamiento insulínico mejora a la larga el control de la glucemia, posiblemente al contrarrestar en cierto grado las lesiones provocadas por la hiperglucemia sobre las células β y los tejidos sensibles a la insulina[63]. En la figura 1 se expone un algoritmo para el tratamiento de los jóvenes con DM2, basado en los conocimientos actuales y en los tratamientos disponibles y autorizados.

Otros agentes orales. Las sulfonilureas (glimepirida, gliburida y glizipida [agentes de segunda generación]) y las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) son secretagogos de insulina que ejercen sus efectos en presencia de glucosa (tabla 3)[48,64,65]. Las sulfonilureas se asocian con hipoglucemia y aumento de peso[52,65,66], que pueden ser especialmente molestos en los niños y adolescentes.

Las tiazolidinodionas (rosiglitazona y pioglitazona) reducen la producción de glucosa en el hígado y aumentan su captación muscular, lo que reduce la disponibilidad de los precursores de glucosa para su producción hepática[53]. Las tiazolidinodionas también inhiben la lipólisis en el tejido adiposo; sus principales efectos adversos consisten en edemas, aumento de peso, anemia y, posiblemente, lesión hepática[67]. Deben practicarse pruebas de función hepática (transaminasas) antes de iniciar el tratamiento, y luego periódicamente en los pacientes que toman rosiglitazona o pioglitazona. Las pruebas hepáticas deben realizarse de inmediato si hay síntomas sugerentes de disfunción de este órgano (náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.).

En la actualidad están en curso 3 ensayos clínicos: uno con rosiglitazona, otro con meglitinida y el tercero con Glucovance (combinación de metformina y gliburida) en pacientes pediátricos con DM2. La mayoría de los estudios realizados en adultos con DM2 ponen de manifiesto que las 4 clases de agentes mejoran las cifras de A1C de un modo similar (reducción del 1,0-2,0%)[68]. La autorización del empleo de estos fármacos en pediatría incrementará en grado sumo las opciones terapéuticas.

Tratamiento insulínico. Los datos obtenidos en el adulto sugieren que la introducción precoz del tratamiento insulínico facilita a la larga el control de la glucemia, posiblemente al neutralizar en cierto grado las lesiones provocadas por la hiperglucemia sobre las células β y los tejidos sensibles a la insulina[63]. Además, en algunos individuos con DM2 se produce un rápido deterioro funcional de las células β pancreáticas, lo que obliga a la introducción precoz de la insulina para lograr el control metabólico[26,69,70]. Es posible que la enfermedad sea más agresiva en ciertas poblaciones, incluidos los jóvenes, lo que debe inducir a considerar seriamente el comienzo precoz del tratamiento insulínico. Es necesario llevar a cabo estudios terapéuticos para dilucidar esta cuestión.

La insulina glargina, un nuevo análogo de insulina que se halla disponible, se absorbe sistémicamente a partir del lugar de la inyección subcutánea a un ritmo más lento y constante que los otros preparados basales de insulina. Su acción es prolongada (alrededor de 24 h), con un perfil de concentración sanguínea relativamente suave, sin un pico pronunciado, lo que le otorga cierta utilidad como tratamiento basal en administración 1 vez al día[71]. Los ensayos clínicos realizados en adultos con DM2 han mostrado que la administración de insulina glargina a la hora de acostarse promueve con eficacia un control óptimo de la glucemia[59]. Es necesario realizar estudios similares con insulina glargina en niños y adolescentes con DM2, aunque el preparado ya se está utilizando[72,73].

Monitorización del control glucémico

Los niños con DM2, se traten o no con insulina, deben recibir educación acerca del tratamiento de la diabetes y la automonitorización sistemática de la glucemia. El control ha de ser frecuente, sobre todo cuando se están realizando ajustes medicamentosos, cuando aparecen los síntomas de la diabetes o durante las enfermedades agudas. Asimismo, los pacientes han de realizarse pruebas con tiras reactivas para la cetonuria. La automonitorización de la glucemia debe incluir mediciones en ayunas y posprandiales. El tratamiento oral y la insulinoterapia se han de ajustar para mantener unos valores de glucemia en ayunas entre 70 y 100 mg/dl. La A1C se ha de comprobar cada 3 meses. La American Diabetes Association recomienda un objetivo de hemoglobina A1C < 7%[15]. El American College of Endocrinology recomienda un objetivo aún más estricto (≤ 6,5%), basándose en las pruebas indicativas de que no hay un valor mínimo de A1C por debajo del cual no se produzcan las complicaciones y la mortalidad diabéticas[74,75].

Hipertensión y dislipemia en los niños diabéticos

La diabetes se asocia frecuentemente con las comorbilidades de hipertensión y dislipemia. Se dispone de percentiles de presión arterial específicos para la talla, la edad y el sexo[76]. Las presiones sistólicas y diastólicas inferiores al percentil 90 para la edad, el sexo y la talla son normales. Si las presiones sistólica o diastólica se encuentran entre los percentiles 90 y 95, hay prehipertensión. Si una o otra presión son ≥ percentil 95, ello indica hipertensión en estadio 1. Si una u otra se encuentran por encima del percentil 99 más 5 mmHg, el niño presenta hipertensión en estadio 2.

Al igual que en la DM2, los cambios del estilo de vida en el sentido de adelgazar, modificar la dieta e incrementar el ejercicio físico, constituyen las bases del tratamiento inicial en los niños con hipertensión. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los bloqueadores del canal del calcio, los bloqueadores beta y los diuréticos son medicaciones aceptables en pediatría y deben emplearse para tratar a los niños hipertensos que no responden a los cambios en el estilo de vida, así como a todos los niños con hipertensión en estadio 2.

De modo similar, el tratamiento de la dislipemia comienza por los cambios dietéticos y el aumento del ejercicio. Pueden añadirse hipolipemiantes si las cifras de lípidos permanecen elevadas después de 6 meses de cambio en el estilo de vida[77]. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) son los agentes hipolipemiantes que se utilizan con más frecuencia en los niños, aunque no están aprobados por la FDA para su uso en pediatría.

Monitorización de las complicaciones microvasculares

Además de impartir consejos, ajustar las medicaciones, tratar las comorbilidades y monitorizar el control de la glucemia, en las visitas a los niños con DM2 deben monitorizarse los signos de complicaciones microvasculares. Cada año hay que controlar la albuminuria y la función renal. Asimismo, un médico experimentado debe realizar anualmente un control retiniano, previa dilatación, en busca de la retinopatía.

Enfoque en equipo

De modo ideal, en la asistencia de todo niño con DM2 debe intervenir un equipo constituido por el médico, una enfermera educadora de la diabetes, un nutricionista, un especialista en el ejercicio físico y un especia-

lista en la conducta. Estos equipos especializados logran buenos resultados en cuanto a optimizar el tratamiento y promover cambios conductuales. Aún más importante es la intervención consciente de la familia para que el niño alcance los objetivos terapéuticos[51,78].

CONCLUSIONES

La epidemia de obesidad infantil está ejerciendo actualmente un tremendo impacto sobre los aspectos físico, social y de bienestar en los niños. La obesidad promueve la resistencia a la insulina, lo que a su vez guarda relación con diversos problemas, incluida la DM2. La neutralización de la obesidad mediante cambios en el estilo de vida es un paso importante para la asistencia de los pacientes con riesgo de DM2 o que ya la tienen. Para ayudar a que los niños logren o mantengan un peso saludable, es necesario de los profesionales sanitarios realicen una identificación precisa y promuevan un cambio en el estilo de vida. También se requiere un cambio social significativo con el fin de crear un ambiente más sano para el niño. La obesidad infantil sigue siendo un problema importante, para el cual se requieren con urgencia intervenciones más eficaces.

Además de las modificaciones en el estilo de vida, los pacientes con DM2 pueden tratarse con metformina o insulina. También es necesario tratar la hipertensión y la dislipemia comórbidas con una modificación del estilo de vida y/o farmacoterapia, y monitorizar las complicaciones microvasculares. Cuando sea posible, los equipos de especialistas proporcionarán una asistencia global. Al igual que ocurre con tantos otros problemas, la familia desempeña un papel crucial en todos los aspectos de la asistencia. Es muy necesario realizar ensayos bien diseñados de intervención con modalidades terapéuticas (modificación del estilo de vida, agentes orales, insulina) para valorar la evolución de los niños y adolescentes con DM2. Para el pediatra, la DM2 es un fenómeno emergente, que está aún en sus albores. En los años siguientes se recogerá un inmenso caudal de conocimientos científicos si se dedican recursos importantes a la investigación de los niños con obesidad y DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. N Engl J Med. 2002;346:854-5.
2. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291:2847-50.
3. Troiano RP, Flegal KM. Overweight prevalence among youth in the United States: why so many different numbers? Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23 Suppl 2:22-7.
4. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. J Pediatr. 2001;138:469-73.
5. Association AO. Obesity in youth.
6. Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. J Nutr. 1998;128 2 Suppl:411-4.
7. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 6:1385-94.
8. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 6:1395-402.
9. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. J Pediatr. 2000;136:664-72.
10. Rosenbloom AL. Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. Paediatr Drugs. 2002;4:209-21.
11. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr. 1996;128:608-15.
12. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2000;23:381-9.
13. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999; 22:345-54.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:5-20.
15. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol. 1985;248:286E-91E.
16. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. Int J Obes. 1991;15 Suppl 2:109-15.
17. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1981; 68:957-69.
18. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21:697-738.
19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
20. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes. 2001;50:2444-50.
21. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1389-93.
22. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/ growth hormone axis. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4817-20.
23. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. Diabetes. 1999;48:2039-44.
24. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes. 1988;37:667-87.
25. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes. 1993;42:1663-72.
26. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Am J Med. 2000;108 Suppl 6A:2-8.
27. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1999;104:787-94.
28. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes. 1999;48:2197-203.
29. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical problem-solving. The importance of a name. N Engl J Med. 1999;340:1418-21.
30. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. Diabetes. 1994;43: 741-5.
31. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5090-8.

32. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity: overweight in children and adolescents.
33. Ritchie LD, Ganapathy S, Woodward-Lopez G, Gerstein DE, Fleming SE. Prevention of type 2 diabetes in youth: etiology, promising interventions and recommendations. Pediatr Diabetes. 2003;4:174-209.
34. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. Diabetes Care. 1997;20:1744-66.
35. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics. 2003;112:424-30.
36. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. Pediatrics. 1998;102. Disponible en: www. pediatrics.org/cgi/content/full/102/3/ e29
37. Nichols MR, Livingston D. Preventing pediatric obesity: assessment and management in the primary care setting. J Am Acad Nurse Pract 2002;14:55-62 [quiz 63-5].
38. Hollander P. The case for tight control in diabetes. Postgrad Med. 1984;75:80-7.
39. McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Am J Cardiol. 1998;82:30T-6T.
40. McGill HC Jr, McMahan CA, Tracy RE, et al. Relation of a post-mortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:1108-18.
41. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation. 2002;105:2712-8.
42. Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Ordóñez-Sánchez ML, et al. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the Mexican population. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:220-6.
43. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. Diabetes Care. 1999;22:409-12.
44. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.
45. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-50.
46. Dietz WH, Gortmaker SL. Preventing obesity in children and adolescents. Annu Rev Public Health. 2001;22:337-53.
47. Campbell K, Waters E, O'Meara S, Kelly S, Summerbell C. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):
48. Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. Drugs. 2000;60:607-15 [discussion 616-7].
49. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. Pediatrics. 1998;101:539-49.
50. Fisher EA, Van Horn L, McGill HC Jr. Nutrition and children. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation. 1997;95:2332-3.
51. Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. Treatment of pediatric obesity. Pediatrics. 1998;101:554-70.
52. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. Diabetes Care. 1992;15:737-54.
53. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. N Engl J Med. 1998;338:861-6.
54. Beck J, Brandt EN Jr, Blackett P, Copeland K. Prevention and early detection of type 2 diabetes in children and adolescents. J Okla State Med Assoc. 2001;94:355-61.
55. Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Dorn J. Decreasing sedentary behaviours in treating pediatric obesity. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:220-6.
56. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;282:1561-7.
57. Hernández B, Gortmaker SL, Colditz GA, Peterson KE, Laird NM, Parra-Cabrera S. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico city. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23:845-54.
58. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics. 2001;107. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/4/e55
59. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemen M. Less nocturnal hypoglycaemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care. 2000;23:1130-6.
60. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care. 1992; 15:755-72.
61. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2000;133:73-4.
62. Prescribing information: glucophage. En: Physicians' Desk Reference. 52nd ed. Montvale: Medical Economics Company; 1998. p. 795-800.
63. Glaser B, Cerasi E. Early intensive insulin treatment for induction of long-term glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 1999;1:67-74.
64. Malaisse WJ. Stimulation of insulin release by non-sulfonylurea hypoglycaemic agents: the meglitinide family. Horm Metab Res. 1995;27:263-6.
65. Zimmerman BR. Sulfonylureas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:511-22.
66. Ferner RE, Neil HA. Sulphonylureas and hypoglycaemia. BMJ (Clin Res Ed). 1988;296:949-50.
67. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. Lancet. 2000;355:1008-10.
68. Feinglos MN, Bethel MA. Oral agent therapy in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999;22 Suppl 3: 61C-4C.
69. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. J Pediatr. 2004;144:656-9.
70. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med. 1998;15: 297-303.
71. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes. 2000;49:2142-8.
72. Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. J Pediatr. 2003;143:737-40.
73. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2004;5:80-6.
74. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
75. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ. 2001;322:15-8.
76. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114 2 Suppl:555-76.
77. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2004;27 Suppl 1:15-35.
78. Epstein LH, Roemmich JN, Raynor HA. Behavioral therapy in the treatment of pediatric obesity. Pediatr Clin North Am. 2001;48:981-93.