



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN

Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo 1A al inicio de la enfermedad

Enric Serra, Elena Guanyabens y Eva Aguilera*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 14 de septiembre de 2012; aceptado el 9 de enero de 2013

Disponible en Internet el 19 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Inicio;
Anticuerpos
antipancreáticos;
Péptido C;
Autoinmunidad
tiroidea;
Enfermedad celíaca;
Tratamiento intensivo
con insulina

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Onset;
Anti-pancreatic
antibodies;
C-peptide;
Thyroid
autoimmunity;
Coeliac disease;
Intensive insulin
treatment

Resumen La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica en la que se produce una destrucción progresiva de las células β pancreáticas que conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

El manejo al principio incluye educación diabetológica básica (administración de insulina, determinación de glucemia capilar y cetonuria, prevención y manejo de la hipoglucemia...). Mediante la instauración de un tratamiento intensivo con insulina se persigue el objetivo de mantener los niveles de glucemia lo más próximos a la normalidad de forma segura, evitando la aparición de hipoglucemias. Se recomienda el cribado de la enfermedad tiroidea y celíaca al inicio, pero no la determinación de los anticuerpos antipancreáticos. La prueba de la tolerancia oral a la comida mixta es la de elección para valorar la función pancreática, pero no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica habitual y suele reservarse para estudios de intervención al inicio de la DM1.

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

Diagnosis and management of an adult patient with type 1A diabetes at disease onset

Abstract Type 1 diabetes mellitus is a chronic, autoimmune disease, where specific pancreatic β -cell destruction leads to complete insulin deficiency.

Management of the patient at diagnosis includes patient education (training in insulin self-injection, self-monitoring of glucose and ketone levels, prevention and management of hypoglycaemia...) and intensive insulin treatment, aimed at achieving glucose concentrations as close to normal as safely possible and avoiding hypoglycaemia. Screening for associated thyroid and coeliac diseases is recommended at the onset of type 1 diabetes. Pancreatic auto-antibody measurement, however, is only recommended in case of diagnostic uncertainty. The measurement of stimulated C-peptide after a mixed meal is the reference method to assess endogenous insulin production, although its use is currently limited to intervention trials.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aguilerahurtado@yahoo.es (E. Aguilera).

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica en la que se produce una destrucción progresiva de las células β pancreáticas que conduce a una deficiencia absoluta de insulina¹.

Recientemente se han conocido los datos referentes a la prevalencia de diabetes en España, situándose en torno al 13,8% en pacientes con una edad superior a los 18 años². Sin embargo, no se dispone de datos epidemiológicos recientes de la incidencia o prevalencia de la DM1. Estudios previos han mostrado que la DM1 presentaría una prevalencia del 0,2-0,3% de la población, representando alrededor del 10% del total de casos de diabetes mellitus. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscilaría entre 9,5 y 16 en menores de 15 años, y 9,9 entre los 15 y 29 años³⁻⁶. Una excepción a estos datos serían los resultados obtenidos en estudios de Castilla y León, Ciudad Real y Canarias, en los que la incidencia en población pediátrica (< 15 años) sería algo superior (22-32/100.000 habitantes)⁷⁻⁹.

También recientemente se ha publicado la *Guía práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo 1* del Ministerio de Sanidad¹⁰, en la que se revisan de forma extensa aspectos relativos al diagnóstico, la detección de enfermedades autoinmunes asociadas, la educación diabetológica, el control glucémico, las complicaciones agudas y crónicas y los aspectos organizativos de la atención, incluyendo el abordaje de la atención a pacientes en situaciones y con necesidades especiales.

Esta revisión pretende hacer hincapié y resaltar aquellos aspectos más relevantes en la práctica clínica habitual en los pacientes con DM1.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹¹. En ausencia de síntomas, el diagnóstico se debe confirmar mediante la repetición del análisis en otro día:

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 h.
- Síntomas de hiperglucemia y una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) certificado y estandarizado para el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).
- Glucemia plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral de glucosa realizada con una carga de glucosa de 75 g.

Clasificación de la diabetes mellitus tipo 1

En la clasificación actual, la DM1 se divide en dos subcategorías¹¹:

- *DM1A o autoinmune*. Se origina por una destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas y presenta

marcadores de autoinmunidad pancreática. Se asocia fuertemente al HLA. Tras un período preclínico de duración variable en el que el paciente permanece asintomático, la masa de células productoras de insulina llega a un nivel crítico y el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemia, con una marcada tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena. Suele manifestarse de forma más frecuente en la infancia y en la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad.

- *DM1B o idiopática*. Se caracteriza por una ausencia de marcadores de autoinmunidad pancreática y una falta de asociación a haplotipos HLA de riesgo para desarrollar DM1. Se asocia a insulinopenia fluctuante y la mayoría de pacientes son de origen afroamericano, asiático, nativo americano o hispano americano¹²⁻¹⁴. Existen escasas descripciones en población caucásica¹⁵. Hay autores que consideran que esta categoría de diabetes correspondería más a un subtipo de diabetes tipo 2 (DM2) con tendencia a la cetosis¹⁶.

Presentación clínica

- *Forma clásica*. La hiperglucemia sin acidosis metabólica suele ser la forma más habitual de presentación. Los síntomas derivados de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso a pesar del aumento de apetito (polifagia).
- *Cetoacidosis diabética*. Es una forma de presentación con síntomas similares pero de mayor severidad que los observados en pacientes sin acidosis. Suele requerir atención hospitalaria.
- *Forma de presentación silente*. Es la forma de diagnóstico en la fase previa a la aparición de los síntomas clínicos. Habitualmente se realiza de forma casual a raíz de analíticas de rutina, de empresa o practicadas por otras patologías.

Diagnóstico diferencial entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2

En la actualidad existe un aumento marcado de la incidencia de DM2 tanto en población infantil como en adultos jóvenes^{17,18}. Este aumento de incidencia va ligado a un aumento en las tasas de obesidad en este subgrupo de población, así como a un aumento de la población adulta joven inmigrante. La mayoría de estos inmigrantes proceden de áreas como Latinoamérica, África subsahariana, China e Indostán. En estas poblaciones se ha descrito una mayor prevalencia de formas atípicas de diabetes o de diabetes con tendencia a la cetosis¹²⁻¹⁴.

Por ello, en ocasiones, ante un adulto joven que es diagnosticado de diabetes puede ser difícil de inicio establecer un diagnóstico etiológico preciso¹⁹, en especial si se asocia sobrepeso u obesidad o si el paciente es originario de las zonas anteriormente mencionadas.

En el diagnóstico etiológico nos pueden ayudar diferentes características clínicas:

- Índice de masa corporal. La existencia de sobrepeso u obesidad asociada orientan más hacia el diagnóstico de

DM2. Sin embargo, cada vez es más frecuente hallar en la práctica clínica habitual pacientes DM1 con sobrepeso u obesidad²⁰.

- Asociación a otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión o dislipidemia, tradicionalmente más habituales en la DM2, aunque también en la actualidad estos factores se encuentran asociados en un porcentaje nada despreciable de pacientes con DM1¹⁹.
- Signos de insulinoresistencia, como la acantosis nigricans o el síndrome del ovario poliquístico, más frecuentemente asociados a la DM2¹⁹.
- Historia familiar marcada de DM2 (habitualmente más frecuente en pacientes con DM2)¹⁹ o de otras enfermedades autoinmunes (más frecuente en pacientes con DM1)²¹.
- Pertenencia a determinados grupos étnicos con mayor riesgo de DM2²².
- La pérdida espontánea de peso y la presencia de cetosis al inicio son más típicas de los pacientes con DM1, aunque en ocasiones y de forma cada vez más habitual podemos hallar pacientes con estas características y que posteriormente son catalogados como DM2 con tendencia a la cetosis¹⁶.
- La rápida normalización de los perfiles glucémicos después de un inicio en cetosis o hiperglucemia, precisando solamente una insulinización transitoria, y el hecho de no necesitar insulina durante un periodo prolongado de tiempo tras el inicio, también nos pueden ayudar a pensar que se trata de un paciente con DM2¹⁶.
- En cualquier caso, y ante dudas entre el diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2, habrá que recurrir a la determinación de anticuerpos antipancreáticos y a las pruebas de reserva pancreática¹⁰.

Estudio de la diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)

En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1, hay que descartar una diabetes MODY 2.

Si la hiperglucemia es más severa y progresiva, se recomienda descartar una diabetes MODY 3.

Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3, se aconseja descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY¹⁰.

Manejo clínico

En el momento del inicio puede ser necesario un ingreso hospitalario dependiendo de la forma de comienzo, en especial en caso de cetosis leve o hiperglucemia, el manejo del paciente puede ser ambulatorio.

En las personas recién diagnosticadas de DM1 se recomienda realizar las siguientes valoraciones¹⁰:

Exploración física

Al principio de la enfermedad se ha de realizar una exploración física completa que incluya el peso y la talla, la presión

arterial y la exploración tiroidea para descartar la existencia de bocio.

Historia clínica

Se recomienda recoger datos de la historia clínica que engloben:

- Antecedentes familiares (DM1 y DM2, otras enfermedades autoinmunes).
- Antecedentes personales:
 - Factores de riesgo vascular.
 - Tóxicos (tabaco).
- Forma de inicio (hiperglucemia simple, cetosis, cetoadicidosis), duración de los síntomas, pérdida peso y factor precipitante.

Exploraciones complementarias

En el momento del inicio también es aconsejable realizar una serie de exploraciones complementarias que incluyan:

- Determinación de HbA_{1c}.
- Análisis de orina con determinación de la microalbuminuria en orina de 24 h o cociente albúmina/creatinina.
- Exploración oftalmológica para cribado de retinopatía diabética (retinografía con midriasis de la retina idealmente al principio; en la evolución puede realizarse no midriática).
- Perfil lipídico una vez estabilizado el perfil glucémico.
- Función tiroidea.

Posteriormente, en el seguimiento del paciente se recomienda la siguiente periodicidad:

- Determinación de HbA_{1c}: de 3 a 4 veces al año o más frecuentemente, dependiendo del control.
- Cociente albúmina/creatinina: anual a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad.
- Retinografía: cada 2-3 años a partir de los 5 años de evolución.
- Perfil lipídico anual.
- Función tiroidea cada 2 años.

Autoinmunidad pancreática

Existen diferentes marcadores inmunológicos de la DM1. Inicialmente se describieron los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), cuya técnica de determinación era compleja²³. Posteriormente se han aplicado técnicas cuantitativas con una elevada sensibilidad y especificidad que permiten determinar anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), contra la tirosinofosfatasa (IA-2) y antiinsulina (IAA)²⁴. Recientemente también se han descrito los anticuerpos contra el transportador de zinc (ZnT8), aunque su determinación no está incluida todavía en la práctica clínica habitual²⁵.

Estos autoanticuerpos se pueden detectar incluso durante la fase de preclínica de la enfermedad. En la actualidad no se recomienda la determinación de estos

anticuerpos de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de la DM1, pero sí se aconseja valorar su determinación en casos dudosos para determinar la etiología autoinmune de la diabetes^{10,26-28}.

También se ha analizado la utilidad clínica de dichos anticuerpos. Así, se ha observado que la presencia de GADA se asocia a una diabetes autoinmune de progresión lenta en adultos o LADA²⁹.

La proporción de sujetos con positividad para cualquiera de estos anticuerpos puede variar dependiendo de la población estudiada. Así, en población pediátrica es mayor la proporción de pacientes con positividad, y en población adulta aumenta la proporción de negatividad, pudiendo alcanzar hasta el 20-30%²⁹⁻³¹.

Autoinmunidad asociada

La enfermedad tiroidea autoinmune se presenta en el 17-30% de los pacientes con DM1; el 4-9% presentan celiaquía, y el 0,5%, enfermedad de Addison³²⁻³⁴. Estas patologías se asocian a anticuerpos órgano-específicos: antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina (TG) en el caso de la enfermedad tiroidea, antiendomisio (EMA) y transglutaminasa (TTG) en la celiaquía, y 21-hidroxilasa (21-OH) en la enfermedad de Addison.

Enfermedad tiroidea autoinmune

La enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad autoinmune más frecuente en los pacientes con DM1 (17-30%)³⁵.

Hasta el 25% de los pacientes con DM1 en edad pediátrica presentan positividad para los anticuerpos antitiroideos³⁶. La presencia de positividad de los anticuerpos es predictora de disfunción tiroidea, generalmente hipotiroidismo, y de forma menos frecuente, hipertiroidismo^{37,38}.

Tanto la positividad para anticuerpos antitiroideos como el hipotiroidismo es más frecuente en la DM1 respecto a la población general^{32,39}. En estudios de seguimiento a largo plazo, hasta el 30% de los pacientes con DM1 desarrollan hipotiroidismo. La presencia de hipotiroidismo se ha asociado a la presencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos, mayor edad y duración de la diabetes y sexo femenino³².

Al inicio de la enfermedad la ADA recomienda la determinación de la función tiroidea y de los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina. En caso de positividad para los anticuerpos antitiroideos se recomienda realizar el cribado de forma más frecuente (cada 6 meses o anual). Si son normales, hay que considerar la reevaluación cada uno o 2 años, especialmente si el paciente desarrolla síntomas de disfunción tiroidea o aparición de bocio¹¹.

Celiaquía

La enfermedad celíaca se desarrolla de forma más frecuente en pacientes con DM1 en relación a población general (1-16% vs. 0,3-1%)^{40,41}. El cribado de la enfermedad celíaca se realiza mediante la determinación de los niveles de anticuerpos TTG y EMA. En caso de positividad hay que valorar la práctica de una biopsia intestinal. Es más frecuente la

positividad a menor edad en el momento del diagnóstico de la DM1 y cuanto mayor sea la duración de la enfermedad⁴².

La ADA aconseja la determinación de dichos anticuerpos al principio de la enfermedad, así como la realización en caso de síntomas o signos sugestivos como pérdida ponderal, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, signos de malabsorción o, en el caso de pacientes pediátricos, la falta de crecimiento o de ganancia ponderal. También hay que sospechar la presencia de enfermedad celíaca ante la presencia de hipoglucemias sin causa aparente o ante un deterioro del control glucémico¹¹.

En la *Guía de práctica clínica* del Ministerio de Sanidad se aconseja descartar enfermedad tiroidea autoinmune y celíaca al inicio de la DM1 y repetir el estudio cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución, y posteriormente cada 5 años¹⁰.

En la actualidad no se dispone de suficiente evidencia para recomendar el cribado sistemático de la enfermedad de Addison. Ni la ADA ni la *Guía de práctica clínica* del Ministerio de Sanidad aconsejan la evaluación de la autoinmunidad adrenal^{10,11}. Existen autores que sugieren determinar al inicio los anticuerpos anti 21-hidroxilasa. En caso de positividad, se aconseja practicar una prueba de estimulación con ACTH⁴¹.

Estas enfermedades pueden presentarse asociadas, dando lugar a síndromes con fisiopatología y características distintas⁴¹:

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia* [APECED]). Está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune (*autoimmune regulator gene* [AIRE]), se hereda de forma autosómica recesiva y se presenta con una baja frecuencia. Se define por la presencia de 2 o 3 de las siguientes patologías: candidiasis mucocutánea, insuficiencia adrenal y/o hipoparatiroidismo.
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Es la forma más común y asocia 2 de las 3 patologías siguientes: DM1, enfermedad de Addison y/o enfermedad tiroidea autoinmune. Pueden existir otras enfermedades autoinmunes asociadas, como el hipogonadismo primario, la miastenia gravis, la enfermedad celíaca, la anemia perniciososa y el vitíligo. Tiene una base genética basada en HLA, al igual que la DM1.

Evaluación de la función β pancreática

La evaluación de la función β pancreática se realizará una vez solventada la situación aguda y estabilizado, en la medida de lo posible, el control metabólico.

Se ha demostrado que la existencia de una función β pancreática residual al inicio de la enfermedad implica efectos beneficiosos a largo plazo, por lo que respecta al control metabólico y la reducción de hipoglucemias y complicaciones microvasculares⁴³. La medida del péptido C en respuesta a un estímulo aporta una medida indirecta de la función β pancreática.

Existen 2 métodos que se han utilizado para valorar la respuesta del péptido C estimulado. En la prueba de estimulación con glucagón, el glucagón se inyecta por vía

intravenosa y se realizan determinaciones de péptido C a lo largo de 10 min. En el caso de la prueba de tolerancia a la comida mixta (PTCM), se utiliza un compuesto líquido (Sustacal®/Boost®) que se ingiere en situación de ayunas y posteriormente se mide el péptido C durante las siguientes 2 a 4 h.

Dos recientes estudios paralelos (el *TrialNet Research Group* y el *European C-peptide Trial Study Group*)⁴⁴ se realizaron de forma simultánea para evaluar las propiedades y la tolerabilidad de ambas pruebas y demostraron que la PTCM es superior a la prueba de estimulación con glucagón cuando se realiza en condiciones estandarizadas. La PTCM es más sensible, aporta un mayor estímulo de péptido C, es más reproducible y es mejor tolerada por los pacientes.

Por ello, actualmente la PTCM es la de elección para la valoración de la secreción endógena de insulina en los pacientes con DM1. Sin embargo, dado que es una prueba costosa y que requiere tiempo para su realización, no es una prueba que se utilice de forma rutinaria en la práctica clínica habitual y suele reservarse para estudios de intervención al inicio de la DM1. Desde el punto de vista de la práctica clínica diaria probablemente la determinación del péptido C estimulado no aporte mayores beneficios que la determinación del péptido C en ayunas o casual.

Recientemente han aparecido otros métodos, como la determinación del cociente de péptido C/creatinina urinaria, que muestran una elevada correlación con la PTCM⁴⁵.

En la actualidad, al igual que la determinación de los anticuerpos antipancreáticos, no se aconseja la medición del péptido C de forma rutinaria al diagnóstico de la DM1: solo en caso de tratarse de casos dudosos¹⁰. Un resultado bajo o indetectable orientaría hacia una DM1, mientras que niveles más altos nos sugerirían una DM2, aunque no existe un punto de corte establecido que pueda diferenciar entre los dos tipos de diabetes.

Remisión espontánea transitoria o luna de miel

Es frecuente observar una reducción marcada de las necesidades de insulina al cabo de poco tiempo del inicio tras instaurar tratamiento intensivo con insulina y conseguir una mejoría del control metabólico. La mayoría de los pacientes siguen necesitando insulina, aunque sea a dosis bajas, y muy pocos pueden prescindir totalmente de ella. Se ha observado que los pacientes varones presentan de forma más frecuente este fenómeno, mientras que en población infantil es menos frecuente⁴⁶. Existen autores que definen una remisión espontánea como una reducción de las necesidades de insulina exógena a dosis menores de 0,3 UI/kg de peso/día para un control metabólico con valores de HbA_{1c} inferior al 6%⁴⁷. Se aconseja comentar este hecho con el paciente y sus familiares e indicarles que ello no comporta la curación de la enfermedad y que, pasado dicho periodo, será necesario volver a aumentar las dosis de insulina¹⁰.

Educación diabetológica

El diagnóstico de la DM1 supone un impacto importante sobre el paciente. El pronóstico de la enfermedad, sus posibles complicaciones a medio y a largo plazo y las

características especiales que conlleva su tratamiento requieren la indispensable participación del paciente. En este contexto, la educación terapéutica adquiere especial relevancia al inicio de la enfermedad y en el seguimiento, en especial el primer año.

En los primeros días después del comienzo de la enfermedad el paciente debe recibir los conceptos básicos de la educación diabetológica para poder ser capaz de administrarse la insulina, realizar los autoanálisis de glucemia capilar, y reconocer y tratar la hipoglucemia:

- *Dieta adaptada*. Concepto de hidratos de carbono y raciones.
- *Hipoglucemia*. Reconocimiento de los signos y síntomas de la hipoglucemia; tratamiento y administración de glucagón en casos graves.
- *Administración de insulina*. Conocimiento de los diferentes tipos de insulina, técnicas de inyección, rotación de áreas de inyección. Autoajuste de la dosis de insulina dependiendo de los resultados de la glucemia capilar.
- *Autoanálisis de glucemia*. Cómo realizar el autoanálisis y frecuencia.
- *Determinación de la cetonuria*. En caso de hiperglucemia superior a 250 mg/dl en 2 ocasiones consecutivas y/o enfermedad concomitante.

Es importante que en el proceso de educación diabetológica también participen los familiares o personas más cercanas al paciente.

Durante el primer año de seguimiento se ha de intentar la optimización del control metabólico, la integración del tratamiento a la vida cotidiana de cada paciente en particular, favoreciendo la máxima autonomía del paciente.

Se entiende por optimización del control metabólico el conseguir una HbA_{1c} lo más cercana posible a los valores normales sin hipoglucemias.

Después de la fase de educación en diabetes básica hay que profundizar y reforzar diferentes aspectos en la posterior evolución de la enfermedad.

Idealmente, todos los pacientes con DM1 deberían tener acceso a un programa estructurado de educación diabetológica impartido por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras educadoras, psicólogos, dietistas, podólogos, etc.) con competencias específicas en diabetes, tanto en la fase del diagnóstico como posteriormente, en función de sus necesidades^{10,48}.

Tratamiento dietético

Las recomendaciones de nutrición para un estilo de vida saludable válidas en la población general también son apropiadas para las personas con DM1¹⁰.

La mejoría del control glucémico con la terapia de insulina se asocia a menudo con aumento del peso corporal y puede afectar negativamente al control glucémico, al perfil lipídico y a la presión arterial, por lo que hay que intentar prevenirlo.

Aunque el contenido de hidratos de carbono de la comida determina la dosis de insulina preprandial, también debería prestarse atención a la ingesta total de proteínas y grasas.

Es preferible el uso de edulcorantes artificiales que no interfieran en el incremento glucémico; respecto a la fibra, las recomendaciones son similares a las de la población general.

Ejercicio físico

Se recomienda la práctica de ejercicio físico en pacientes DM1 por su efecto positivo sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial⁴⁹.

Los pacientes pueden realizar ejercicio físico, pero es necesario monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes y después del ejercicio para observar la respuesta glucémica en condiciones diferentes de ejercicio, y realizar los ajustes necesarios de ingesta y de insulina. También los pacientes y familiares han de estar alertados ante el riesgo de hipoglucemia tardía en situaciones de ejercicio intenso y/o prolongado, y de que el ejercicio no se recomienda en caso de existir niveles elevados de glucosa en sangre, y/o cuerpos cetónicos en sangre o en orina¹⁰.

Control glucémico y preservación de la función β pancreática

Teniendo en cuenta las evidencias que apoyan la etiopatogenia autoinmune de la DM1¹, a lo largo de las últimas décadas se han repetido diferentes intentos inmunoterapéuticos de modificar la historia natural de la enfermedad. Estas actuaciones se han llevado a cabo tanto al inicio de la enfermedad como en etapas preclínicas en sujetos con alto riesgo de padecer la enfermedad. A pesar de los múltiples estudios realizados, globalmente los resultados obtenidos han sido negativos o han mostrado mejorías muy discretas en la función β pancreática^{50,51}.

El hecho de preservar la capacidad de segregar insulina es de una importancia clave, dado que la existencia de una reserva pancreática residual facilita el control metabólico del paciente con DM1. Por ello, el objetivo de conseguir un perfil glucémico óptimo representa el primer abordaje de cualquier intento dirigido a modular la destrucción y a preservar una masa crítica de células β funcionantes.

Estudios como el Diabetes Control and Complications Trial/DCCT demostraron que el control glucémico estricto desde el inicio de la enfermedad retrasa la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes con DM1, pero también es conocido que un control muy estricto se asocia a un mayor número de episodios de hipoglucemias^{43,52}.

Los objetivos de control glucémico se basan en mantener los niveles de glucemia lo más próximos a la normalidad de forma segura, evitando, en la medida de lo posible, la aparición de hipoglucemias. En adultos se persigue el objetivo de conseguir una HbA_{1c} igual o inferior al 7%¹⁰.

En cualquier caso, los objetivos deben individualizarse en función de las características del paciente.

Tratamiento intensivo con insulina

Al comienzo de la DM1 se ha de instaurar un tratamiento intensivo con insulina mediante múltiples inyecciones. Habitualmente se utiliza una insulina de acción lenta o basal e

insulinas de acción rápida para controlar los picos de hiperglucemia posprandial. En la actualidad se dispone, además de las insulinas humanas, de análogos de insulina de acción rápida y lenta.

En pacientes adultos con DM1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida produce una ligera mejoría en el control glucémico y menos episodios hipoglucémicos que el tratamiento con insulina regular humana⁵³⁻⁵⁵. Por otra parte, proporcionan mayor flexibilidad en su administración, y este hecho suele aumentar la satisfacción de los pacientes⁵⁶.

Por lo que respecta a los análogos de acción lenta, tanto la glargina como la detemir presentan ventajas frente a la insulina NPH en relación a una tendencia a la mejoría del control metabólico y a la reducción de hipoglucemias⁵⁷⁻⁵⁹.

En cualquier caso, se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento¹⁰.

Más adelante, y dependiendo de la evolución del paciente, se pueden valorar otros tratamientos alternativos, como la terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
3. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2007.
4. Consell Assessor sobre la Diabetis a Catalunya. Registre de diabetis tipus 1 de Catalunya, 1995-2002. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. Volum XXIII. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2002.
5. Escribano-de-Diego J, Sanchez-Velasco P, Luzuriaga C, Ojejo-Vinyals JG, Paz-Miguel JE, Leyva-Cobian F. HLA class II immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain). *Hum Immunol*. 1999;60:990-1000.
6. Chueca M, Oyarzabal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-91). *Acta Paediatr*. 1997;86:632-7.
7. Bahillo MP, Hermoso F, Ochoa C, Garcia-Fernandez JA, Rodrigo J, Marugan JM, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged < 15 yr in Castilla-Leon (Spain). *Pediatr Diabetes*. 2007;8:369-73.
8. Giralt Muina P, Santillana Ferrer L, Madrigal Barchino D, Merlo Garrido A, Toledo de la Torre B, Anaya Barea F. Incidence of diabetes mellitus and prevalence of type 1 A diabetes mellitus in children younger than 16 years old from the province of Ciudad Real. *An Esp Pediatr*. 2001;55:213-8.
9. Belinchón BM, Hernández Bayo JA, Cabrera Rodríguez R. Incidence of childhood type 1 diabetes (0-14yrs) in La Palma Island. *Diabetologia*. 2008;51 Suppl 1:S158.

10. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
11. ADA Position Statement. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1.
12. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Philips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes*. 1995;44:790-5.
13. Pinero-Pilona A, Litonjua P, Avilés Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care*. 2001;24:1014-8.
14. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med*. 2000;342:301-7.
15. Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, Oriola J, Gomis R, Conget I. Adult onset atypical (type 1) diabetes. Additional insights and differences with type 1 diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care*. 2004;27:1108-14.
16. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes of diabetes prone ketosis. *Diabetes Care*. 2006;29:2575-9.
17. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146:693-700.
18. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al., Today Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: The TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:159-67.
19. Pozzili P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S166-70.
20. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:63-70.
21. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009;52:1820-8.
22. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R, Imperatore G, Lawrence JM, et al. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: The SEARCH for diabetes in youth study diabetes care. 2009;32:S99-101.
23. Botazzo GF, Florin-Cristensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974;304:1279-83.
24. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent diabetes). *Diabetologia*. 1999;42:3-14.
25. Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS, et al. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1150:256.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline 15 2004 Jul.
27. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines 2000. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist: Medical Forum International 2000.
28. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:25-33.
29. Torn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohme G, et al. Prognostic factors for the course of beta-cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4619-23.
30. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1326-32.
31. Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla E, Oriola J, Nicoletti F, Gomis R, et al. Clinical characteristics, β -cell function, HLA class II and mutations in MODY genes in non-paediatric subjects with Type 1 diabetes without pancreatic autoantibodies. *Diabet Med*. 2004;22:137-43.
32. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stenz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26:1181-5.
33. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody «sub-specificity» in type 1 diabetes: risk for organ specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28:850-5.
34. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109:833-8.
35. Roldán MB, Alonso M, Barrío R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12:27-31.
36. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingsmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;34:1211-3.
37. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:518-21.
38. Barker JM. Clinical review. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1210-7.
39. Alonso N, Granada ML, Salinas I, Lucas AM, Reverter JL, Junca J, et al. Serum pepsinogen I: An early marker of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5254-8.
40. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87:495-8.
41. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:197-214.
42. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(Part II):354-9.
43. The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on residual β -cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:517-23.
44. The Type 1 Diabetes Trial Net Research Group, the European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of β -cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1966-71.
45. Besser R, Ludvigsson J, Jones AG, McDonald T, Shields B, Knight B, et al. Urine C-peptide creatinine ratio is a noninvasive alternative to the mixed-meal tolerance test in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:607-9.
46. Knip M, Puukka R, Käär ML, Akerblom HK. Remission phase, endogenous insulin secretion and metabolic control in diabetic children. *Acta Diabetol Lat*. 1982;19:243-51.
47. Bonfati R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15:844-50.
48. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1

- diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:746.
49. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55:542–51.
 50. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. A randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363:925–31.
 51. Diabetes Prevention Trial — Type 1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1685–91.
 52. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27–38.
 53. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:385–97.
 54. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, et al. Short-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
 55. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD003287.
 56. Rys P, Pankiewicz O, Łach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab*. 2011;37:190–200.
 57. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Long-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
 58. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Insulina de acción intermedia versus insulina de acción prolongada para la diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida) (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) 2008.
 59. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:372–8.