



ARTÍCULO ESPECIAL

## Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia

Ó. Rubio Cabezas y J. Argente\*

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, España

Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) (06/22), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 15 de junio de 2012; aceptado el 18 de junio de 2012

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2012

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;  
Hiperglucemia;  
Glucosuria;  
Autoinmunidad;  
Insulinorresistencia;  
*Maturity-onset diabetes of the young*;  
Diabetes neonatal

### KEYWORDS

Diabetes mellitus;  
Hyperglycemia;  
Glycosuria;  
Autoimmunity;  
Insulin resistance;  
*Maturity-onset diabetes of the young*;  
Neonatal diabetes

**Resumen** La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Constituye un conjunto de enfermedades clínica y etiopatogénicamente heterogéneo, aunque más del 95% de los casos en nuestro entorno corresponden a diabetes tipo 1 autoinmune. Los avances ocurridos durante los últimos años han permitido la adscripción de un número cada vez mayor de pacientes a subtipos distintos. En esos casos, el diagnóstico correcto se ve facilitado por el hecho de que muchas de estas causas raras de diabetes se asocian con síndromes clínicos específicos o se manifiestan a una edad determinada. Muchas de ellas son, además, subsidiarias de diagnóstico molecular. El objetivo de esta revisión es poner al día los conocimientos actuales en este campo con objeto de facilitar la consecución de un diagnóstico preciso y entender las implicaciones del mismo sobre el tratamiento y el pronóstico de dichos pacientes. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Diabetes mellitus: clinical presentation and differential diagnosis of hyperglycemia in childhood and adolescence

**Abstract** Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in childhood. Despite being a clinical and etiopathogenically heterogeneous disorder, type 1 autoimmune diabetes accounts for more than 95% of cases in children. Recent advances have meant that a growing number of patients have been assigned to other subtypes of diabetes. In such cases, the correct diagnosis is facilitated by the fact that many of these rare causes of diabetes are associated with specific clinical syndromes or may present at a certain age. Many of them are also subsidiaries of molecular diagnosis. The aim of this review is to update the current knowledge in this field of pediatric diabetes, in an attempt to determine the most accurate diagnosis and its implications on appropriate treatment and prognosis.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [argentefen@terra.es](mailto:argentefen@terra.es) (J. Argente).

## Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia<sup>1</sup>. En realidad, no se trata de una única enfermedad sino de un síndrome heterogéneo que incluye numerosas entidades clínicas etiopatogénicamente distintas, caracterizadas todas ellas por un dato analítico común, la hiperglucemia mantenida, responsable de gran parte de las complicaciones crónicas que los pacientes diabéticos pueden desarrollar con el tiempo<sup>2</sup>.

El mantenimiento de la glucemia en su estrecho rango de normalidad depende del equilibrio entre 2 factores: la secreción de insulina desde el páncreas, por un lado, y el grado de sensibilidad a la misma (fundamentalmente en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo), por otro<sup>3</sup>. En condiciones normales, el producto de ambos factores, conocido como *índice de disposición*, permanece constante en un individuo dado y las variaciones fisiológicas de la sensibilidad a la insulina se compensan con cambios de la secreción de la misma en sentido opuesto. Así, por ejemplo, la insulinoresistencia característica de la pubertad se acompaña de un marcado aumento en la producción endógena de insulina. En caso de que una disminución de la sensibilidad a la insulina, fisiológica o no, no pueda ser compensada adecuadamente por un aumento de su secreción, el equilibrio entre los factores anteriores se altera, resultando en una situación de deficiencia relativa de insulina, con la consiguiente aparición de hiperglucemia. En otros casos, la hiperglucemia es debida fundamentalmente a una disminución primaria de la secreción de insulina sin cambios apreciables en la sensibilidad a la misma, es decir, a una deficiencia absoluta de insulina. De este modo, la hiperglucemia puede ser el resultado de una alteración grave en uno solo de los componentes del sistema o de una combinación de defectos leves en cada uno de los componentes. Desde un punto de vista etiopatogénico, por tanto, cualquier tipo de diabetes puede considerarse secundaria a una alteración predominante de la secreción de insulina (diabetes tipo 1, diabetes MODY, diabetes mitocondrial y diabetes neonatal, entre otras) o a una deficiencia relativa de insulina en pacientes con mayor o menor grado de insulinoresistencia (diabetes tipo 2, diabetes relacionada con la fibrosis quística, síndromes de insulinoresistencia grave y lipodistrofias, entre otras)<sup>4</sup>.

Con gran diferencia, la forma más frecuente de diabetes mellitus en los niños y adolescentes de nuestro medio es la diabetes tipo 1, en la que uno o más estímulos ambientales desencadenan, en ciertos sujetos genéticamente predispuestos, una reacción autoinmune contra las células  $\beta$  pancreáticas que acaba por destruirlas. No obstante, este no es el único tipo de diabetes mellitus que puede observarse en la infancia<sup>5,6</sup>. El avance de los conocimientos en este campo en los últimos años ha hecho que un número creciente de pacientes pediátricos sean incluidos en otras categorías diagnósticas distintas a la diabetes tipo 1. La correcta identificación de estos casos puede tener implicaciones relevantes, no solo en cuanto al mecanismo de producción de la enfermedad, sino también en lo que se refiere a la forma de presentación clínica, a la manera de confirmar el diagnóstico, al tratamiento más adecuado, al pronóstico a largo plazo de la enfermedad o al riesgo de que los familiares próximos desarrollen la enfermedad en cada caso. El diagnóstico específico de estas formas poco

frecuentes de diabetes mellitus se ve facilitado en ocasiones por el hecho de que muchas de ellas se asocian con síndromes multiorgánicos característicos (y frecuentemente preexistentes, ya que a menudo la hiperglucemia aparece de forma tardía, después de otras manifestaciones clínicas)<sup>7</sup> o con una edad de presentación determinada, como es el caso de la llamada diabetes neonatal<sup>8</sup>.

Este artículo revisa los criterios diagnósticos actuales de diabetes mellitus y, más someramente, los distintos tipos de diabetes que pueden presentarse en niños y adolescentes, así como las situaciones que deben hacer sospechar la posibilidad de una forma de diabetes distinta a la clásica diabetes tipo 1. En la última parte del artículo, y con la intención de maximizar la utilidad práctica de la revisión para el pediatra general, se presentarán distintos escenarios clínicos característicos, que tratan de representar las formas de presentación más habituales de la diabetes infantil. Las posibilidades etiológicas en cada caso son distintas y, por consiguiente, es necesario considerar a cada paciente de forma individualizada antes de tipificar la forma de diabetes mellitus que presenta.

## Diagnóstico de diabetes mellitus

Confirmar el diagnóstico sindrómico de diabetes mellitus no siempre es sencillo. La forma de presentación clínica de la enfermedad no es única, y aunque la mayoría de los pacientes muestran síntomas característicos secundarios a la hiperglucemia mantenida durante un tiempo más o menos prolongado antes de que la enfermedad se sospeche, otros son diagnosticados en una fase evolutiva más temprana, ya sea casualmente ya mediante el cribado selectivo de determinados grupos de riesgo, y se encuentran completamente asintomáticos en el momento del diagnóstico. Por este motivo, distintos organismos internacionales, como la Asociación Americana de Diabetes (ADA), han establecido una serie de criterios diagnósticos consensuados, tanto para el diagnóstico de diabetes mellitus como para el de otras alteraciones relacionadas del metabolismo hidrocarbonado, basados en la determinación directa de la glucemia (o, más recientemente, en su estimación indirecta a través de la HbA1c) y en la presencia de síntomas osmóticos característicos (poliuria, polidipsia y pérdida de peso, entre otros) (tabla 1)<sup>2</sup>. En el caso de los pacientes asintomáticos, los puntos de corte más adecuados se determinaron teniendo en cuenta la asociación de la variable utilizada para hacer el diagnóstico (glucemia en ayunas, glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa o HbA1c) con la presencia de retinopatía diabética en grandes estudios epidemiológicos<sup>2</sup>.

En la práctica clínica habitual, la mayoría de los niños con diabetes presentan síntomas característicos en el momento de la primera consulta, por lo que la glucemia al azar elevada suele ser la forma habitual de hacer el diagnóstico. Si el paciente presenta además cetosis, es urgente iniciar el tratamiento para evitar la evolución a cetoacidosis diabética. En estos casos, esperar al día siguiente para confirmar la hiperglucemia y el diagnóstico es peligroso y no está justificado en ningún caso. En ausencia de hiperglucemia sintomática franca o descompensación metabólica aguda, cualquiera de los criterios debe ser confirmado en un día diferente, preferiblemente con el mismo

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

1.  $HbA1c \geq 6,5\%$   
Determinada por un método estandarizado frente al ensayo del estudio DCCT<sup>a</sup>
- o
2. *Glucemia en ayunas*  $\geq 126 \text{ mg/dL}$   
Al menos 8 h desde la última ingesta calórica<sup>a</sup>
- o
3. *Glucemia a las 2 h durante una SOG*  $\geq 200 \text{ mg/dL}$   
Utilizando el equivalente a 1,75 g/kg (hasta un máximo de 75 g) de glucosa anhidra disuelta en agua<sup>a</sup>
- o
4. *Glucemia*  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  en cualquier momento del día  
En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o complicación aguda hiperglucémica

SOG: sobrecarga oral de glucosa.

<sup>a</sup> En ausencia de hiperglucemia franca, los criterios 1 a 3 deben ser confirmados antes de establecer el diagnóstico definitivamente.

criterio, para minimizar el descartar un error en la medición antes de poder establecer definitivamente el diagnóstico. En ocasiones, puede no ser necesario repetir las pruebas en días distintos. Esto es así, por ejemplo, cuando se cumplen 2 criterios diagnósticos diferentes simultáneamente, como glucemia en ayunas de 126 mg/dL o mayor, y HbA1c igual o superior a 6,5%.

La realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (sobrecarga oral de glucosa) no se recomienda de forma rutinaria pero puede ser útil en determinadas circunstancias, como tras el hallazgo de hiperglucemia leve en un paciente sin síntomas osmóticos que consulta originalmente por otro motivo o en pacientes con glucemia basal normal que presenten una situación de alto riesgo para el desarrollo de diabetes. En esos casos, debe ser realizada tras ingerir una cantidad adecuada de hidratos de carbono ( $\geq 150 \text{ g}$  por  $1,73 \text{ m}^2$  de superficie corporal) durante al menos 3 días, con objeto de reponer los depósitos hepáticos de glucógeno. Tras el ayuno nocturno, de al menos 8 h de duración, el paciente debe ingerir lo más rápidamente posible el equivalente a 1,75 g de glucosa anhidra diluida en agua por kg de peso corporal hasta un máximo de 75 g. Una glucemia a las 2 h de la sobrecarga inferior a 140 mg/dL indica una tolerancia oral a la glucosa normal.

La tolerancia anormal a la glucosa o intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia a las 2 h de la sobrecarga entre 140 y 199 mg/dL) y la glucemia basal alterada (entre 100 y 125 mg/dL) constituyen etapas intermedias en la historia natural de la diabetes mellitus. Ambas, junto a la HbA1c superior a 5,7% pero inferior a 6,5%, se incluyen bajo la denominación genérica de «prediabetes», término que hace referencia al mayor riesgo para desarrollar diabetes que presentan estos pacientes, y pueden aparecer en las fases más iniciales de la enfermedad.

Todos los criterios diagnósticos se basan en la concentración de glucosa o HbA1c medidas en plasma venoso. Aunque recientemente se ha extendido el uso de los medidores portátiles de glucemia capilar o de HbA1c por su rapidez y facilidad de utilización, su uso como método de cribado para diagnosticar diabetes mellitus no es recomendable debido

a su baja precisión. Por tanto, cualquier resultado anormal debe ser confirmado siempre mediante la determinación correspondiente en un laboratorio de bioquímica clínica.

Pese a la conveniencia práctica de la HbA1c, debida al hecho de que no es necesario estar en ayunas para cuantificarla, su utilización como criterio diagnóstico de diabetes no está exenta de problemas<sup>9</sup>. En primer lugar, su fiabilidad diagnóstica solo ha sido validada cuando la HbA1c se determina con un método estandarizado frente al método de referencia utilizado en el estudio DCCT, lo que no siempre es el caso en los laboratorios clínicos hospitalarios. En segundo lugar, el grado de correlación de la HbA1c con la glucemia media durante los 2-3 meses previos puede no ser adecuado en algunos individuos, sobre todo en pacientes con hemoglobinopatías y ciertos tipos de anemia<sup>2</sup>. En pacientes con hemoglobinopatías pero con recambio de eritrocitos normal, como el rasgo falciforme, podría medirse la HbA1c mediante un ensayo en el que no interfieran las hemoglobinas anormales. En caso de que el recambio de hematíes esté alterado, como ocurre en las anemias hemolíticas y ferropénicas, el diagnóstico de diabetes mellitus no puede confirmarse utilizando la HbA1c y solo es posible realizarlo con los criterios basados en la glucemia. En tercer lugar, la HbA1c puede ser inicialmente normal o encontrarse solo ligeramente elevada en determinadas formas rápidamente progresivas de diabetes mellitus, como ocurre en algunos niños con la llamada diabetes tipo 1 fulminante. Por último, la sensibilidad diagnóstica de la HbA1c es significativamente más baja que la de los criterios glucémicos en determinados grupos de alto riesgo, como los adolescentes obesos<sup>10,11</sup>. En este último caso, se ha sugerido que el hallazgo de una HbA1c superior a 5,7% podría ser considerado una indicación para la realización de una sobrecarga oral de glucosa.

Es importante tener en cuenta, por otro lado, que no todo niño con hiperglucemia tiene diabetes mellitus. Se estima que en torno al 5% de los niños que consultan en los servicios de urgencias presentan hiperglucemia de estrés<sup>12</sup>. En niños pequeños con ayunos prolongados, la hiperglucemia de estrés puede acompañarse de cetosis, lo que confunde aún más la situación. Hay una gran controversia sobre si la hiperglucemia de estrés es o no un marcador del desarrollo posterior de diabetes mellitus, sin que por el momento se haya llegado a un consenso. El dato anamnésico fundamental en este contexto es la ausencia de síntomas osmóticos previos. En estos casos y, de forma excepcional, es preferible confirmar la glucemia en otro momento para evitar un diagnóstico erróneo y un tratamiento innecesario y, por tanto, peligroso.

## Clasificación etiopatogénica de la diabetes mellitus en niños y adolescentes

Una vez diagnosticada la diabetes, es importante clasificar adecuadamente a cada paciente en función de su causa, ya que esta tiene implicaciones clínicas relevantes, tanto pronósticas (predisposición al desarrollo de complicaciones crónicas u otras enfermedades asociadas) y terapéuticas, como relacionadas con el riesgo de desarrollar la enfermedad para los familiares directos del paciente. La *tabla 2* muestra una adaptación de la clasificación etiológica de la diabetes recomendada por la ADA. A continuación, se

**Tabla 2** Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- 1. Diabetes tipo 1**
  - a. Inmune
  - b. Idiopática
- 2. Diabetes tipo 2**
- 3. Otros tipos específicos**
  - a. Alteraciones genéticas de la función de las células beta
    - i. *HNF1A* (MODY3)
    - ii. *GCK* (MODY2)
    - iii. *HNF4A* (MODY1)
    - iv. *IPF1* (MODY4)
    - v. *HNF1B* (MODY5)
    - vi. *NEUROD1* (MODY 6)
    - vii. Diabetes mitocondrial
    - viii. Otras
  - b. Alteraciones genéticas de la acción de la insulina
    - i. Resistencia a la insulina tipo A
    - ii. Leprechaunismo
    - iii. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    - iv. Diabetes lipoatrófica
    - v. Otras
  - c. Enfermedades pancreáticas exocrinas
    - i. Pancreatitis
    - ii. Traumatismo/pancreatectomía
    - iii. Neoplasia
    - iv. Fibrosis quística
    - v. Hemocromatosis
    - vi. Pancreatopatía fibrocalculosa
    - vii. Otras
  - d. Endocrinopatías
    - i. Acromegalia
    - ii. Síndrome de Cushing
    - iii. Glucagonoma
    - iv. Feocromocitoma
    - v. Hipertiroidismo
    - vi. Somatostatina
    - vii. Aldosteronoma
    - viii. Otras
  - e. Inducidas por fármacos o sustancias químicas
    - i. Vacor
    - ii. Pentamidina
    - iii. Ácido nicotínico
    - iv. Glucocorticoides
    - v. Hormona tiroidea
    - vi. Diazóxido
    - vii. Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos
    - viii. Tiazidas
    - ix. Dilantina
    - x. Interferón  $\gamma$
    - xi. Otros
  - f. Infecciones
    - i. Rubéola congénita
    - ii. Citomegalovirus
    - iii. Otras
  - g. Formas infrecuentes de diabetes mediada por alteraciones inmunológicas
    - i. Síndrome del hombre rígido ("stiff-man")

**Tabla 2 (Continuación)**

- ii. Anticuerpos antirreceptor de insulina
- iii. Otras
- h. Otros síndromes genéticos
  - i. Síndrome de Down
  - ii. Síndrome de Klinefelter
  - iii. Síndrome de Turner
  - iv. Síndrome de Wolfram
  - v. Ataxia de Friedrich
  - vi. Corea de Huntington
  - vii. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
  - viii. Distrofia miotónica
  - ix. Porfiria
  - x. Síndrome de Prader-Willi
  - xi. Otros
- 4. Diabetes gestacional**

detallan los subtipos más frecuentes o que característicamente se presentan en niños y adolescentes.

### Diabetes tipo 1

Supone alrededor del 10% de los casos de diabetes en la población general, pero es la forma de diabetes más frecuente con gran diferencia en niños y adolescentes, en los que supone más de 95% de los casos<sup>13</sup>. En última instancia, se debe a la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas productoras de insulina, por lo que los pacientes requieren tratamiento con inyecciones de insulina exógena para sobrevivir. Por ello, esta forma de diabetes se conocía hasta hace relativamente poco tiempo como diabetes insulino-dependiente<sup>14</sup>. Dado que la mayoría de los casos se presentan en niños o adultos jóvenes, también se conocía como diabetes infanto-juvenil<sup>14</sup>. Sin embargo, cualquier forma de diabetes puede necesitar tratamiento con insulina en algún momento de su evolución. Por otro lado, se han descrito casos de diabetes tipo 1 en ancianos. Por ello, ambos términos están actualmente en desuso.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad heterogénea que produce manifestaciones clínicas tardíamente, en general de forma aguda o subaguda, cuando ya se han destruido la mayoría de las células  $\beta$ <sup>15</sup>. En la gran mayoría de los casos, dicha destrucción está mediada por una reacción autoinmune de tipo celular frente a una o más proteínas de las células  $\beta$  (diabetes tipo 1A o autoinmune). Pese a su controvertida participación en el proceso destructivo, se pueden encontrar autoanticuerpos dirigidos frente a diferentes antígenos de las células  $\beta$  en el 90-95% de los pacientes en el momento del diagnóstico<sup>16</sup>, por lo que la determinación de anticuerpos se realiza de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de diabetes tipo 1A en la mayoría de los centros hospitalarios. Desde el punto de vista etiopatogénico, la diabetes tipo 1A es una enfermedad multifactorial, en cuyo desarrollo intervienen tanto factores genéticos predisponentes como factores ambientales desencadenantes. Hasta el momento, se han identificado más de 40 *loci* distintos asociados a la diabetes tipo 1<sup>17,18</sup>, pero la mayoría de ellos contribuyen muy poco a la susceptibilidad genética a desarrollar la enfermedad, por lo que su genotipado

sistemático no resulta útil en la clínica. Solo uno de estos *loci* tiene cierta relevancia práctica: la región HLA de clase II del cromosoma 6p21.3, cuya variabilidad alélica es responsable aproximadamente del 50% del riesgo genético<sup>19</sup>. La susceptibilidad a la diabetes asociada al HLA representa el efecto combinado de varios genes dentro de esta región<sup>20</sup>. En individuos caucásicos, la diabetes tipo 1A se asocia fundamentalmente con los haplotipos DR3-DQ2 y DR4-DQ8. Por el contrario, los haplotipos que incluyen la variante DR2-DQ6 confieren protección frente al desarrollo de la enfermedad. La combinación DR3-DQ2/DR4-DQ8 se asocia con el mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, aumentándolo 20 veces con respecto al riesgo de la población general. El hecho de que se encuentre en el 20–30% de los pacientes con diabetes tipo 1 y en casi el 50% de los casos diagnosticados en la primera infancia indica, además, que se asocia a una presentación temprana de la enfermedad. Así, el 5% de los niños con este genotipo desarrollan diabetes antes de los 15 años de edad, frente al 0,3% de la población general. En general, el 95% de los pacientes con diabetes tipo 1A presentan un HLA de alto riesgo (DR3-DQ2 y/o DR4-DQ8), aunque estos mismos haplotipos se encuentran también en el 40-45% de la población sana. Por ello, la presencia de un HLA de alto riesgo no permite confirmar el diagnóstico de diabetes tipo 1A, pero su ausencia sí debe hacer dudar del mismo.

Los desencadenantes ambientales que inician la destrucción de las células  $\beta$  en individuos genéticamente predispuestos siguen siendo en gran medida desconocidos, pero el proceso destructivo, representado por la infiltración linfocitaria de los islotes de Langerhans (insulitis), generalmente comienza meses o años antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. Así, la presentación clínica de la diabetes tipo 1 durante la lactancia es muy poco frecuente, especialmente en los primeros 6 meses de vida, incluso aunque el proceso autoinmune se inicie ya durante la vida intrauterina y puedan encontrarse anticuerpos característicos de diabetes tipo 1 incluso en sangre de cordón<sup>21,22</sup>.

Algunos pacientes presentan síntomas típicos de diabetes tipo 1, frecuentemente incluso cetoacidosis diabética<sup>23</sup>, pero carecen de marcadores de autoinmunidad pancreática. Este subgrupo, denominado diabetes tipo 1B o idiopática<sup>24</sup>, es mucho más raro que el anterior y se presenta sobre todo, aunque no exclusivamente, en individuos de origen africano o asiático. Engloba, a su vez, distintas formas de diabetes, entre las que se encuentran la llamada diabetes «*flatbush*»<sup>25</sup>, en la que se alternan episodios de cetoacidosis diabética por deficiencia grave de insulina endógena con periodos de normalización espontánea de la glucemia durante los que el paciente no requiere ningún tipo de tratamiento, o la *diabetes fulminante*<sup>26</sup>, en la que los pacientes presentan hiperglucemia grave y cetoacidosis diabética pocos días después de la aparición de los primeros síntomas osmóticos, con frecuencia precedidos de un cuadro seudogripal, junto a niveles normales de HbA1c y elevados de enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) en el momento del diagnóstico. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con diabetes «*flatbush*», la destrucción de células  $\beta$  es rápida y definitiva en la *diabetes fulminante*, por lo que característicamente los pacientes no presentan período de remisión parcial tras el inicio del tratamiento con insulina.

**Tabla 3** Datos atípicos de diabetes tipo 1 en la infancia

1. Diagnóstico de diabetes antes de los 6 meses de edad
2. Ausencia de autoanticuerpos, especialmente si han sido determinados en el momento del diagnóstico
3. Ausencia de HLA de alto riesgo
4. Buen control metabólico (HbA1c < 6,5%) más de 3-5 años después del diagnóstico, con necesidades de insulina inferiores a 0,5 UI/kg/día y péptido C detectable (> 0,5 ng/mL) en presencia de hiperglucemia franca (> 140 mg/dL)
5. Ausencia de cetonuria durante las enfermedades intercurrentes, una vez finalizado el período de remisión parcial («luna de miel»).
6. Numerosos antecedentes familiares de diabetes no autoinmune o historia familiar de diabetes de cualquier tipo en uno de los progenitores
7. Presencia de alteraciones auditivas, visuales o renales

Se han publicado recomendaciones específicas, basadas en la presencia o ausencia de ciertas características clínicas o de laboratorio, para facilitar la identificación de los pacientes con poca probabilidad de padecer diabetes tipo 1 (tabla 3). Ninguna de dichas características es patognomónica y, por tanto, deben ser consideradas en conjunto más que de forma individual<sup>27</sup>.

## Diabetes tipo 2

Previamente conocida como diabetes no insulino-dependiente o diabetes del adulto, fisiopatológicamente se debe a la coexistencia de cierto grado de resistencia a la acción de la insulina y un defecto funcional en las células  $\beta$  pancreáticas que no permite compensar completamente la situación mediante un incremento de la secreción de insulina<sup>28</sup>. La obesidad es la causa más frecuente de insulinoresistencia patológica en la infancia, que se hace más evidente durante la pubertad, cuando se suma a la insulinoresistencia fisiológica propia de esta etapa de la vida. La diabetes tipo 2 es, con diferencia, la forma más frecuente de diabetes en la población general. Aunque en ciertas poblaciones concretas con riesgo muy alto de diabetes tipo 2, como los indios Pima, esta es al menos tan frecuente en niños y adolescentes como la diabetes tipo 1<sup>29</sup>, los casos pediátricos son excepcionales en nuestro medio<sup>30,31</sup> y suelen aparecer en adolescentes pertenecientes a determinados grupos étnicos minoritarios, con obesidad de predominio troncular, datos clínicos y analíticos de síndrome metabólico (*acantosis nigricans*, ovario poliquístico, hipertrigliceridemia, hipertensión y esteatosis hepática) e historia familiar de diabetes<sup>32</sup>. Hasta el 30% de los casos incidentes de diabetes tipo 2 pediátrica pueden presentar cetosis en el momento del diagnóstico y requerir tratamiento agudo con insulina<sup>32</sup>, por lo que la presencia de cetosis no puede utilizarse como criterio de exclusión de este diagnóstico. Sin embargo, se han publicado una serie de hallazgos clínicos y analíticos que deben hacer sospechar del diagnóstico de diabetes tipo 2 (tabla 4)<sup>27</sup>.

**Tabla 4** Datos atípicos de diabetes tipo 2 en la infancia

1. Ausencia de obesidad grave y/o *acantosis nigricans* u otros marcadores de síndrome metabólico
2. Numerosos antecedentes familiares de diabetes sin obesidad
3. Pertenencia a grupo étnico con prevalencia relativamente baja de diabetes tipo 2 (ej: caucásicos)
4. Ausencia de insulinoresistencia (insulina y/o péptido C basales normales)
5. Presencia de autoanticuerpos contra las células  $\beta$  pancreáticas

Aproximadamente un tercio de los adolescentes con aparente diabetes tipo 2 (inicialmente no insulino-dependiente) presentan autoanticuerpos contra las células  $\beta$ , sin que sea posible distinguirlos clínicamente o analíticamente de los pacientes con diabetes tipo 2 sin autoanticuerpos<sup>33</sup>. Se ha propuesto para estos pacientes la denominación de diabetes LADY (*Latent Autoimmune Diabetes of the Young*)<sup>34</sup>, por analogía con la llamada diabetes LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*)<sup>35</sup>, que supone aproximadamente el 10% de los casos de diabetes no insulino-dependiente en adultos. Es posible que estos casos representen en realidad una forma lentamente progresiva de diabetes autoinmune en el contexto de la actual pandemia de obesidad infantil. Por un lado, los niños y adolescentes obesos están más expuestos a la determinación de la glucemia que los niños no obesos, especialmente porque la mayoría de las guías clínicas de obesidad infantil recomiendan un despistaje selectivo de la diabetes tipo 2; por otro, la obesidad disminuye la sensibilidad a la insulina, lo que favorece la aparición de hiperglucemia en caso de que exista ya un factor favorecedor, como la autoinmunidad pancreática. Todo ello puede llevar a una cierta confusión diagnóstica entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en adolescentes obesos.

### Diabetes monogénica

Las formas monogénicas de diabetes mellitus constituyen una pequeña proporción de los casos (1-2%)<sup>27,31</sup>. Pese a que las primeras formas familiares de diabetes identificadas se transmitían de padres a hijos según un patrón de herencia autosómico dominante<sup>36</sup>, en los últimos años se han descrito algunos tipos de diabetes monogénica que se transmiten siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. En determinadas circunstancias, además, los pacientes pueden presentar mutaciones originadas *de novo* (es decir, no heredadas de los progenitores), por lo que no existen antecedentes familiares que hagan sospechar *a priori* la posibilidad de que dichos pacientes padezcan una enfermedad genética. Por tanto, y pese a que el diagnóstico definitivo de las diferentes diabetes monogénicas depende de la realización de estudios genéticos, la sospecha inicial se basa en las peculiaridades clínicas de cada uno de los subtipos<sup>37</sup>.

### Maturity-Onset Diabetes of the Young

El término MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) se aplica a un grupo heterogéneo de enfermedades

caracterizadas por el desarrollo de hiperglucemia no cetósica antes de los 25-35 años de edad, en pacientes generalmente no obesos, que presentan abundantes antecedentes de diabetes en una sola rama familiar<sup>38</sup>. Constituye, probablemente, el tipo de diabetes infantil más frecuente en la raza caucásica después de la diabetes tipo 1 (tabla 5). Todas ellas son debidas a la presencia de una mutación en heterocigosis en un gen relevante para el desarrollo y/o la función de las células  $\beta$  pancreáticas. En función del gen responsable, la mayoría de los cuales codifican factores de transcripción<sup>39</sup>, se han descrito varias formas clínico-genéticas distintas de MODY, de las que las más relevantes desde un punto de vista clínico son las siguientes:

**Hiperglucemia leve familiar (MODY2).** La enzima glucocinasa se considera el sensor de glucosa de las células  $\beta$  ya que, debido a sus características cinéticas únicas, acopla continuamente la secreción de insulina a la glucemia. Las mutaciones en heterocigosis en el gen *GCK* causan hiperglucemia leve y asintomática (100-145 mg/dL) desde el nacimiento, que tiende a empeorar muy poco con el paso de los años y suele diagnosticarse de forma accidental al realizar un análisis de sangre por otro motivo. Los niveles de HbA1c suelen estar ligeramente elevados, típicamente entre el 6 y el 7%, pero casi nunca por encima del 7,5%<sup>40</sup>. Debido a la ausencia de síntomas, con frecuencia el progenitor portador de la mutación desconoce que tiene la glucemia ligeramente elevada, por lo que es importante medir la glucemia de ambos padres siempre que se atienda a un niño con hiperglucemia casual. Esta forma de MODY, la más frecuente en niños, no se asocia con complicaciones vasculares crónicas y no requiere tratamiento<sup>41</sup>.

**Diabetes familiar autosómica dominante.** Los pacientes con una mutación en *HNF1A* (MODY3) suelen presentar hiperglucemia sintomática entre la preadolescencia y los primeros años de la vida adulta, por lo que es muy frecuente que sean diagnosticados incorrectamente de diabetes tipo 1. Esta forma de MODY se debe sospechar en todo adolescente con diabetes sintomática pero no cetósica de reciente comienzo, que no presente anticuerpos típicos de diabetes tipo 1 y que tenga un progenitor diabético<sup>40</sup>. Dado que la alteración de la secreción de insulina es progresiva, los pacientes suelen requerir tratamiento farmacológico y pueden desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes<sup>42</sup>. Los pacientes con mutaciones en *HNF1A* presentan de forma característica un umbral renal para la reabsorción de glucosa disminuido, secundario a una alteración del transporte tubular renal de glucosa<sup>43</sup>, y algo más de la mitad de los niños y adolescentes portadores de una mutación presentan glucosuria posprandial antes de desarrollar hiperglucemia<sup>44</sup>.

Un fenotipo muy similar, aunque mucho menos frecuente, presentan los pacientes con una mutación en *HNF4A* (MODY1)<sup>45</sup>, que se diferencian de los anteriores en que con frecuencia refieren el antecedente personal de macrosomía fetal con/sin hipoglucemia neonatal, ambas secundarias a un cuadro de hiperinsulinismo congénito transitorio que pudo requerir tratamiento con diazóxido temporalmente<sup>46</sup>.

Ambos grupos de pacientes son muy sensibles a las sulfonilureas que, a bajas dosis, constituyen el tratamiento de elección una vez la dieta sola no es capaz de controlar adecuadamente la hiperglucemia<sup>27,47</sup>.

**Tabla 5** Características clínicas de las formas más frecuentes de diabetes en niños y adolescentes

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	Diabetes monogénica
<i>Predisposición genética</i>	Poligénica	Poligénica	Monogénica
<i>Edad de presentación</i>	A lo largo de la infancia (rara en lactantes)	Generalmente puberal o pospuberal	Frecuentemente puberal o pospuberal (salvo MODY2 y diabetes neonatal)
<i>Comienzo</i>	Generalmente agudo	Variable, desde insidioso a agudo	Variable
<i>Asociaciones</i>			
Autoinmunidad	Sí (90-95%)	No	No
Cetosis	Frecuente	Rara	No en MODY, posible en diabetes neonatal
Obesidad	Misma frecuencia que en la población general	Sí	Misma frecuencia que en la población general
<i>Acantosis nigricans</i>	No	Sí	No
Frecuencia (% de los casos de diabetes en población joven)	Generalmente > 95%	< 5% en la mayoría de los países (50% en ciertas poblaciones)	1-2%
Antecedentes familiares (progenitor afecto)	2-4%	80%	90%

**Quistes renales y diabetes.** Aunque este síndrome, producido por mutaciones en heterocigosis en el gen *HNF1B*, se describió inicialmente como un subtipo de MODY (MODY5)<sup>48</sup>, su manifestación principal en la infancia no es la diabetes, sino las alteraciones del desarrollo renal, fundamentalmente la displasia renal quística<sup>49</sup>. La gravedad de la afectación renal es muy variable, de modo que las pruebas de función renal son normales en algunos casos, mientras que otros desarrollan insuficiencia renal terminal y requieren un trasplante, con frecuencia antes incluso de que la diabetes se manifieste. El síndrome puede incluir, además, malformaciones uterinas, hiperuricemia e hipertransaminasemia<sup>50</sup>. A diferencia de las demás formas de MODY, muchas de las mutaciones en *HNF1B* aparecen *de novo*<sup>51</sup>, por lo que la existencia de antecedentes familiares no es imprescindible para sospechar el diagnóstico. Los pacientes no suelen responder a sulfonilureas y necesitan tratamiento con insulina<sup>27</sup>.

### Diabetes neonatal

La diabetes mellitus rara vez se presenta antes de los 6 meses de vida, y cuando lo hace, no se acompaña habitualmente de autoinmunidad frente a las células  $\beta$  ni conlleva asociado un mayor riesgo genético para desarrollar diabetes tipo 1<sup>52,53</sup> y, por el contrario, debe ser considerada una enfermedad monogénica. Generalmente los pacientes nacen con un mayor o menor grado de retraso de crecimiento intrauterino secundario a la deficiencia de insulina durante la vida fetal<sup>54</sup>. Desde un punto de vista evolutivo, es posible diferenciar 2 subtipos de diabetes neonatal<sup>55</sup>: una forma *transitoria*, que remite pocos meses después y tiende a reaparecer en la edad escolar o la adolescencia, y una forma *permanente*, que requiere tratamiento continuado desde el diagnóstico; ambos subtipos son clínica y genéticamente muy heterogéneos<sup>8</sup>. Algunas características clínicas asociadas a la diabetes pueden ayudar a guiar el estudio molecular (tabla 6). La mayoría de los casos de

diabetes neonatal transitoria se deben a distintas alteraciones que aumentan el nivel de expresión del gen *PLAGL1*, sometido a *imprinting* materno (en condiciones normales, solo se expresa el alelo procedente del padre), en la región cromosómica 6q24<sup>56</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes con diabetes neonatal permanente tiene una mutación en alguno de los dos genes que codifican el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$  pancreáticas (*KCNJ11* y *ABCC8*)<sup>57,58</sup> o en el gen de la insulina (*INS*)<sup>59,60</sup>. Ambos genes del canal de potasio también se han relacionado con algunos casos de diabetes neonatal transitoria<sup>61</sup> y, aproximadamente, el 20% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas como consecuencia de la expresión del canal mutado en las neuronas del sistema nervioso central<sup>62,63</sup>. Además de causar diabetes neonatal, se han descrito mutaciones heterocigotas en *ABCC8* e *INS* en algunas familias con MODY<sup>64,65</sup> y en algunos casos de diabetes tipo 1B<sup>65,66</sup>. La mayoría de los pacientes con mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* pueden ser tratados con sulfonilureas, generalmente a dosis más altas de las habituales<sup>67,68</sup>. El resto de los casos requieren tratamiento con insulina.

### Síndrome de Wolfram

También conocido por el acrónimo DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente. La diabetes mellitus suele ser la primera manifestación en aparecer, a veces incluso en lactantes, pero el dato clave para sospechar el diagnóstico es su asociación con atrofia óptica antes de los 16 años de edad<sup>69</sup>. Los pacientes suelen fallecer en la tercera o cuarta décadas de la vida, generalmente como consecuencia de un largo proceso neurodegenerativo. La mayoría de los casos presentan mutaciones en el gen *WFS1*<sup>70</sup>, pero existe una variante minoritaria sin diabetes insípida secundaria a mutaciones en *CISD2*<sup>71</sup>.

**Tabla 6** Subtipos de diabetes neonatal

Gen	Locus	Tipo de herencia	Manifestaciones clínicas asociadas
<i>Desarrollo pancreático alterado</i>			
<i>PLAGL1</i>	6q24	Variable ( <i>imprinting</i> )	DNT ± macroglosia ± hernia umbilical
<i>ZFP57</i>	6p22.1	Recesiva	DNT (síndrome de hipometilación múltiple) ± macroglosia ± retraso psicomotor ± hernia umbilical ± cardiopatía congénita
<i>PDX1</i>	13q12.1	Recesiva	DNP + agenesia pancreática (esteatorrea)
<i>PTF1A</i>	10p12.3	Recesiva	DNP + agenesia pancreática (esteatorrea) + hipoplasia cerebelosa + disfunción respiratoria central
<i>HNF1B</i>	17cen-q21.3	Espontánea o dominante	DNT + hipoplasia pancreática y quistes renales
<i>RFX6</i>	6q22.1	Recesiva	DNP + atresia intestinal + agenesia de vesicular biliar
<i>GATA6</i>	18q11.1-q11.2	Espontánea o dominante	DNP + cardiopatía congénita + alteraciones de la vía biliar
<i>GLIS3</i>	9p24.3-p23	Recesiva	DNP + hipotiroidismo congénito + glaucoma + fibrosis hepática + quistes renales
<i>NEUROG3</i>	10q21.3	Recesiva	DNP + anendocrinosis entérica (diarrea congénita malabsortiva)
<i>NEUROD1</i>	2q32	Recesiva	DNP + hipoplasia cerebelosa + alteraciones visuales + sordera
<i>PAX6</i>	11p13	Recesiva	DNP + microoftalmia + malformaciones cerebrales
<i>Función anormal de las células β</i>			
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Espontánea o dominante	DNP/DNT ± síndrome DEND
<i>ABCC8</i>	11p15.1	Espontánea, dominante o recesiva	DNT/DNP ± síndrome DEND
<i>INS</i>	11p15.1	Recesiva	DNP aislada (raramente DNT)
<i>GCK</i>	7p15-p13	Recesiva	DNP aislada
<i>SLC2A2 (GLUT2)</i>	3q26.1-q26.3	Recesiva	Síndrome de Fanconi-Bickel: DNP + hipergalactosemia, disfunción hepática
<i>SLC19A2</i>	1q23.3	Recesiva	Síndrome de Roger: DNP + anemia megaloblástica sensible a tiamina, sordera
<i>Destrucción precoz de células β</i>			
<i>INS</i>	11p15.1	Espontánea o dominante	DNP aislada
<i>EIF2AK3</i>	2p12	Recesiva	Síndrome de Wolcott-Rallison: DNP + displasia esquelética + fallo hepático recurrente
<i>IER3IP1</i>	18q12	Recesiva	DNP + microcefalia + lisencefalia + encefalopatía epiléptica
<i>FOXP3</i>	Xp11.23-p13.3	Recesiva ligada a X	Síndrome IPEX (enteropatía, eczema, hipotiroidismo, IgE elevada) <sup>a</sup>
<i>WFS1</i>	4p16.1	Recesiva	DNP + atrofia óptica ± diabetes insípida ± sordera

DEND: «Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes»; DNP: diabetes neonatal permanente; DNT: diabetes neonatal transitoria.

<sup>a</sup> Este síndrome puede asociarse a la presencia de autoinmunidad pancreática.

### Diabetes mitocondrial

Debido a su elevada actividad metabólica, las células β son muy vulnerables a las enfermedades que alteran la función mitocondrial. Puesto que las neuronas y las células musculares presentan la misma vulnerabilidad, la diabetes mitocondrial suele aparecer formando parte de un síndrome multisistémico que incluye manifestaciones neuromusculares. La forma más frecuente de diabetes mitocondrial se debe a la mutación puntual m.3243A>G en el gen del ARN de transferencia para leucina<sup>37</sup>. La gravedad del cuadro clínico varía dependiendo del porcentaje de copias del ADN mitocondrial que presente la mutación (heteroplasmia), incluso dentro de una misma familia<sup>72</sup>. Generalmente existen antecedentes familiares en la línea materna. En los casos

más leves, la diabetes suele manifestarse en adolescentes o adultos jóvenes, acompañada por sordera neurosensorial. La forma más grave de diabetes mitocondrial es el llamado síndrome MELAS (*Myoclonus, Epilepsy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*), del que la diabetes es un componente bien conocido<sup>73</sup>. También se ha descrito diabetes en el síndrome de Kearns-Sayre (miocardiopatía, oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina), debido a delecciones grandes en el ADN mitocondrial<sup>74</sup>. La diabetes mitocondrial puede ser tratada inicialmente con dieta y sulfonilureas, pero suele terminar requiriendo insulina. Los pacientes con diabetes mitocondrial son propensos a desarrollar acidosis láctica y, por tanto, la metformina está contraindicada.



## Otros tipos específicos de diabetes mellitus

### Diabetes relacionada con la fibrosis quística

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es, probablemente, la forma más frecuente de diabetes secundaria en nuestro medio. La mejoría progresiva de la esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística hace que la frecuencia de la DRFQ sea cada vez mayor y que algunos pacientes puedan vivir lo suficiente como para desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con fibrosis quística evolucionan muy lentamente y no suelen asociarse con cetosis debido a que la secreción basal de insulina suele ser suficiente para inhibir la cetogénesis hepática<sup>75</sup>. Los principales factores para el desarrollo de DRFQ son la insuficiencia pancreática exocrina, las infecciones pulmonares recurrentes, el tratamiento con corticoides y la administración de suplementos nutricionales. La diabetes suele presentarse a partir de la pubertad, pero se han descrito casos más precoces, incluso en lactantes. Se debe principalmente a una deficiencia progresiva de insulina secundaria a la fibrosis pancreática; sin embargo, un cierto grado de resistencia a la misma, especialmente durante las exacerbaciones respiratorias agudas, puede hacer que la intolerancia a los hidratos de carbono sea inicialmente intermitente. El desarrollo de DRFQ se asocia con empeoramiento de la capacidad pulmonar y del estado nutricional (hasta el punto de que debe sospecharse esta forma de diabetes cuando cualquiera de los anteriores no responda al tratamiento antibiótico) y el tratamiento precoz con insulina puede revertir esta situación. Dado que muchos de los pacientes no presentan síntomas inicialmente, es necesario establecer medidas de detección selectiva en los programas de seguimiento habituales (sobrecarga oral de glucosa anualmente a partir de los 10 años)<sup>76</sup>. Por el momento, la insulina es el único fármaco recomendado para tratar la DRFQ. Inicialmente puede ser necesaria solo durante las exacerbaciones agudas. La destrucción de las células  $\alpha$  pancreáticas origina una deficiencia de glucagón y el uso crónico de glucocorticoides puede originar insuficiencia suprarrenal, lo cual, junto a la malabsorción intestinal, determina que los pacientes con DRFQ tengan un mayor riesgo de hipoglucemia.

### Diabetes iatrogénica o inducida por fármacos

- Las dosis elevadas de dexametasona utilizadas en los pacientes neuroquirúrgicos para evitar o prevenir el edema cerebral pueden causar una forma transitoria de diabetes, que puede tratarse con una infusión intravenosa de insulina.
- Numerosos fármacos antineoplásicos pueden producir hiperglucemia transitoria (L-asparaginasa, dosis altas de glucocorticoides) o diabetes permanente por destrucción de las células  $\beta$  (tacrolimus, ciclosporina).
- Los pacientes que reciben un trasplante, tanto de un órgano sólido<sup>77</sup> como de progenitores hematopoyéticos<sup>78</sup>, desarrollan diabetes con cierta frecuencia, especialmente si requirieran dosis altas de esteroides y/o tacrolimus.
- Los fármacos  $\beta$ -adrenérgicos utilizados para el tratamiento agudo del asma pueden producir hiperglucemia transitoria.

- Los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina) inducen resistencia a la insulina (no siempre asociada con obesidad) y aumentan el riesgo de diabetes.
- Los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH inducen una lipodistrofia característica y síndrome metabólico que puede evolucionar a diabetes mellitus.
- Los pacientes con talasemia mayor tienen alto riesgo de desarrollar insulinorresistencia y diabetes, especialmente a partir de la pubertad, posiblemente como consecuencia de la sobrecarga de hierro secundaria a las múltiples transfusiones (hemosiderosis)<sup>79</sup>.

### Síndromes de insulinorresistencia monogénica

Mucho menos frecuente que la diabetes monogénica que cursa con deficiencia de insulina, los subtipos fundamentales que hay que tener en cuenta son:

- Las mutaciones bialélicas en el gen del receptor de insulina (*INSR*) producen un espectro de síndromes recesivos de gravedad variable<sup>80,81</sup>. La forma más grave, conocida como leprechaunismo o síndrome de Donohue, cursa con retraso de crecimiento intrauterino con ausencia de grasa subcutánea, rasgos dismórficos (orejas de implantación baja, labios gruesos, hipertrichosis y macrogenitalismo) y diabetes de inicio neonatal o en la lactancia. El síndrome de Rabson–Mendenhall se presenta algo más tarde y puede asociarse con hipertrofia gingival con displasia dental y nefropatía quística medular. Por último, el síndrome de resistencia a la insulina tipo A es la forma clínica más leve y suele diagnosticarse en mujeres adolescentes sin sobrepeso que consultan por *acantosis nigricans* intensa y signos clínicos y analíticos de hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico). Se ha descrito una forma clínica similar en pacientes con autoanticuerpos que bloquean el receptor de la insulina (síndrome de insulinorresistencia tipo B)<sup>82</sup>.
- Las lipodistrofias genéticas constituyen un grupo de enfermedades del tejido adiposo que originan una marcada resistencia a la insulina, secundaria a la falta de adipocitos y/o a los bajos niveles de adipocinas circulantes<sup>83</sup>. La lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli–Seip), de la que se han descrito 2 variantes producidas por mutaciones en *AGPAT2* y *BSCL*, respectivamente<sup>84</sup>, es una enfermedad recesiva que cursa con ausencia de tejido adiposo, *acantosis nigricans* marcada, hipertrigliceridemia, virilización y miocardiopatía. La diabetes, que suele aparecer coincidiendo con el desarrollo puberal aunque puede hacerlo ya desde el período neonatal, es de muy difícil control y solo responde a la administración subcutánea de leptina recombinante<sup>85</sup>. En la lipodistrofia parcial familiar, la pérdida de tejido adiposo subcutáneo se limita a las extremidades, los glúteos y la región baja del tronco. Además del fenotipo característico, los pacientes presentan datos clínicos y analíticos compatibles con un síndrome metabólico marcado. La diabetes se manifiesta en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta. Aproximadamente la mitad de los casos se deben a mutaciones en heterocigosis en *LMNA* o *PPARG*<sup>83</sup>. La insulina y la metformina no son suficientes en

la mayoría de los casos, pero la adición de tiazolidinedionas al tratamiento puede ofrecer un cierto beneficio<sup>86</sup>.

- El síndrome de Alström, producido por mutaciones en *ALMS1*<sup>87</sup>, es una forma sindrómica sin retraso mental de obesidad y síndrome metabólico que cursa con retinitis pigmentosa y sordera<sup>88</sup>.
- El síndrome de Bardet-Biedl es otra forma de obesidad sindrómica, que a diferencia del anterior, cursa con retraso mental, alteraciones visuales y auditivas, polidactilia e hipogonadismo<sup>89</sup>. Debe distinguirse del síndrome de Lawrence-Moon, que no produce obesidad, diabetes ni polidactilia, pero que asocia paraplejía al hipogonadismo y las alteraciones visuales y auditivas. Hasta el momento, el síndrome de Bardet-Biedl ha sido asociado al menos a 15 *loci* genéticos distintos (*BBS1* a *BBS15*), todos ellos relacionados con componentes de los cuerpos basales de los centrosomas, lo que justifica las diferencias en el patrón de herencia encontrado entre distintas familias<sup>90</sup>.

## Escenarios clínicos

La presentación clínica de la diabetes mellitus es muy variable, e incluye todas las posibilidades, desde las descompensaciones agudas graves que hacen sospechar inmediatamente el diagnóstico, hasta las formas asintomáticas que se detectan al hacer pruebas de cribado selectivo en determinados grupos de riesgo, o incluso que se detectan casualmente al determinar la glucemia en un análisis de sangre realizado por otro motivo. En la mayoría de las ocasiones, la diabetes mellitus se presenta aislada, sin acompañarse de otras manifestaciones clínicas sobreañadidas. A veces, no obstante, la diabetes puede aparecer en el seno de un contexto clínico más amplio, ya sea formando una parte más del complejo sintomático de una determinada enfermedad, ya sea como consecuencia de algún tratamiento que predisponga a la misma. En estos casos, el diagnóstico suele ser relativamente sencillo y no suele plantear problemas de diagnóstico diferencial, por lo que este apartado se centrará exclusivamente en los pacientes en los que la hiperglucemia constituya el único o principal hallazgo clínico.

### Diabetes sintomática (poliuria, polidipsia) con afectación del estado general y cetosis

La coexistencia de hiperglucemia y afectación del estado general o cetosis indica una deficiencia grave de insulina y debe, por tanto, ser tratada inicialmente con insulina para normalizar las alteraciones metabólicas del paciente, sea cual sea su causa última. En nuestro medio, esta forma de presentación clínica debe hacer sospechar el diagnóstico de *diabetes tipo 1*<sup>23</sup>. El diagnóstico y el tratamiento de este grupo de pacientes pueden ser revisados posteriormente si se encuentra algún dato atípico entre los antecedentes o durante la evolución del paciente (tabla 3).

Es importante tener en cuenta que la existencia de obesidad no es un dato en contra de este diagnóstico para no incurrir en el error de diagnosticar diabetes tipo 2. Numerosos estudios han demostrado en los últimos años una tendencia progresiva al aumento del índice de masa corporal de los pacientes con diabetes tipo 1 en el momento del diagnóstico<sup>91</sup>, lo que puede ser debido a un diagnóstico

más precoz de la diabetes a causa de una mayor concienciación con esta enfermedad entre los pediatras y las familias de los pacientes (con una duración menor de la deficiencia de insulina y la consecuente lipólisis) o reflejar el actual incremento de la frecuencia de sobrepeso en la población pediátrica general.

Es recomendable la búsqueda sistemática de autoanticuerpos dirigidos contra las células  $\beta$  pancreáticas. Los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), detectables en más del 90% de los niños con diabetes autoinmune en el momento del diagnóstico pero cuya tasa de positividad disminuye rápidamente con el tiempo<sup>92</sup>, deben ser determinados mediante técnicas inmunohistoquímicas en cortes de tejido pancreático humano por lo que la técnica no suele estar disponible en la mayoría de los centros. La administración exógena de insulina favorece la aparición de anticuerpos contra ella (IAA) y, por tanto, la determinación de estos últimos solo es útil si se realiza dentro de los primeros 10 días de tratamiento. Los anticuerpos contra el transportador de zinc (ZnT8), recientemente descubiertos y muy específicos pero relativamente poco sensibles<sup>93</sup>, tienden a desaparecer rápidamente tras el diagnóstico. Por último, los anticuerpos dirigidos frente a la enzima decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) o frente a la tirosina fosfatasa (IA2) tienden a permanecer positivos durante unos años después del diagnóstico inicial, pero suelen desaparecer con el tiempo<sup>92</sup>. Por todo lo anterior, es recomendable la determinación de al menos 2 tipos distintos de anticuerpos en los pacientes, preferiblemente antes de instaurar tratamiento con insulina o durante los primeros días después de hacerlo. En un contexto clínico de hiperglucemia con afectación del estado general, la presencia de un solo anticuerpo resulta muy sugestiva de diabetes tipo 1A; la presencia de 2 o más anticuerpos, se considera diagnóstica<sup>94</sup>. No debe olvidarse, sin embargo, que una pequeña proporción de los pacientes con diabetes tipo 1A no presentan ningún marcador de autoinmunidad pancreática (diabetes tipo 1B)<sup>24</sup>.

En ocasiones, sobre todo en pacientes adolescentes obesos, puede plantearse inicialmente la posibilidad de que un paciente con hiperglucemia y cetosis tenga en realidad diabetes tipo 2. En estos casos, en muchos centros se recurre a la determinación de péptido C (en ayunas o postestímulo) para ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 1, ante la idea generalizada de que en este último caso los niveles serán inferiores al rango de normalidad para la edad y el sexo del paciente. Sin embargo, esta asunción ha sido cuestionada por un estudio reciente, cuyos resultados han mostrado que casi un tercio de los niños con diabetes tipo 1A presentan niveles de péptido C superiores al percentil 5 para la población sana (en un 7%, el péptido C superaba incluso el percentil 50)<sup>95</sup>. Desde el punto de vista práctico, unos niveles bajos o indetectables de péptido C confirman el diagnóstico de diabetes tipo 1, incluso en pacientes sin anticuerpos, pero unos niveles normales no lo descartan y, por tanto, no pueden utilizarse como justificación para retrasar el inicio de la insulinoterapia.

No se recomienda el genotipado rutinario del sistema HLA en todos los niños y adolescentes con diabetes<sup>94</sup>. Sin embargo, podría tener cierto valor en determinadas circunstancias, como cuando los anticuerpos son negativos. En este sentido, la presencia de un genotipo de riesgo no permite confirmar el diagnóstico de diabetes tipo 1A, pero

su ausencia debe hacer dudar de este diagnóstico y estimular la búsqueda de otras explicaciones alternativas a la enfermedad del paciente.

En ciertos casos dudosos, la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas, como tiroiditis, enfermedad celíaca u otras, puede aportar algún dato más a favor del diagnóstico de diabetes tipo 1<sup>94</sup>. Dado que dichas enfermedades pueden presentarse inicialmente de forma silente, se recomienda la búsqueda activa de marcadores serológicos de autoinmunidad (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina y anticuerpos antitransglutaminasa, entre otros).

Un subgrupo de pacientes que habitualmente presenta una gran alteración del estado general en el momento del diagnóstico está constituido por aquellos en los que la diabetes se diagnostica *antes de los 6 meses de edad*. En la práctica, se debe considerar una causa genética subyacente en estos casos<sup>8</sup>. En general es difícil predecir en el momento del diagnóstico si la diabetes neonatal evolucionará hacia una forma transitoria o permanente, aunque algunas características clínicas pueden ayudar a diferenciar los distintos subtipos y pueden usarse para guiar el estudio molecular inicial (tabla 5). En cualquier caso, ante la ausencia de algún dato clínico o analítico orientativo, lo más sensato sería descartar simultánea o sucesivamente alteraciones en la región cromosómica 6q24 y mutaciones en los genes *KCNJ11*, *ABCC8* e *INS*, que suponen en conjunto aproximadamente el 95% de los casos de diabetes neonatal transitoria y el 50-60% de las formas permanentes. El estudio genético debe llevarse a cabo lo antes posible, pues existen razones cada vez más fundadas para creer que el tratamiento precoz con sulfonilureas en los pacientes con mutaciones en los genes del canal  $K_{ATP}$  no solo mejora el control metabólico de los pacientes, disminuyendo la variabilidad glucémica<sup>67,68</sup> y evitando las hipoglucemias, sino que también puede mejorar, e incluso prevenir, la sintomatología neurológica asociada en estos pacientes<sup>96,97</sup>.

### Diabetes sintomática sin cetosis

Las campañas de concienciación llevadas a cabo entre los pediatras y la población general han demostrado ser capaces de disminuir muy significativamente la proporción de pacientes pediátricos que presentan esta complicación aguda potencialmente letal como forma de presentación inicial de la enfermedad. Aunque la diabetes tipo 1 sigue siendo el diagnóstico más probable en este contexto, empieza a ser importante tener en cuenta otras posibilidades diagnósticas, como la diabetes tipo 2 o algunas formas de MODY, sobre todo después del inicio de la pubertad (tabla 5).

Antes de los 10 años, y excluyendo los primeros meses de la vida, prácticamente todos los pacientes con hiperglucemia y síntomas osmóticos padecen diabetes tipo 1. La edad de presentación de la enfermedad parece haberse adelantado en los últimos años, probablemente como consecuencia de determinados factores ambientales no identificados, y es posible que continúe haciéndolo en los próximos años<sup>98</sup>. No obstante, a medida que disminuye la edad de manifestación inicial de la enfermedad, aumenta la proporción de pacientes que presentan cetosis y/o cetoacidosis en el momento del diagnóstico, lo que

contribuye a que los problemas de diagnóstico diferencial sean cuantitativamente menos importantes entre los niños más pequeños que entre los preadolescentes.

En los pacientes peripuberales, el hallazgo de hiperglucemia y síntomas osmóticos sin cetosis debe hacer pensar en una posible diabetes tipo 1 como primera posibilidad, ya que este es el tipo más frecuente de diabetes en la mayoría de los casos. Por tanto, se deben solicitar las pruebas pertinentes, indicadas en el apartado anterior, para confirmar este diagnóstico. En caso de que haya datos atípicos (tabla 3), hay que valorar otras posibilidades diagnósticas. Así, en pacientes obesos, con signos clínicos y analíticos sugestivos de resistencia a la insulina y una historia familiar cargada de obesidad y diabetes, sobre todo si pertenecen a un grupo étnico de riesgo, será necesario considerar la diabetes tipo 2 como diagnóstico más probable. En caso contrario (tabla 4), habrá que considerar la posibilidad de que se esté ante un paciente con MODY. De entre los diversos tipos de MODY, en este contexto el tipo más frecuente con diferencia es el debido a mutaciones en *HNF1A*, y, en menor medida, *HNF4A*. En ambos casos, las mutaciones *de novo* son poco frecuentes y, por tanto, la mayoría de los pacientes habrá heredado la mutación correspondiente de uno de sus progenitores, pero la diabetes podría no haberse manifestado aún en el progenitor afecto. Las mutaciones en *HNF1A* tienen una alta penetrancia que depende en parte de la edad del portador, de manera que el 63% de los portadores desarrollan diabetes antes de los 25 años, el 79% antes de los 35 y el 96% antes de los 55 años<sup>37</sup>. Uno de los factores que determinan la edad de diagnóstico de la diabetes es la localización de la mutación dentro del gen<sup>99,100</sup>. Así, las mutaciones que afectan a los exones terminales del gen (exones 8 a 10) se manifiestan clínicamente, de media, 8 años después que las mutaciones que se localizan en los exones 1 a 6. Por otro lado, la exposición intrauterina a la diabetes materna, en los casos en que la mutación se hereda de la madre, adelanta la edad de presentación clínica de la diabetes en unos 12 años<sup>101</sup>. La diabetes en los portadores de una mutación en *HNF4A* tiende a presentarse ligeramente más tarde que en los portadores de mutaciones en *HNF1A* (Hattersley, comunicación personal). Sea como fuere, la existencia de diabetes en uno de los progenitores no debería ser considerada condición *sine qua non* para la sospecha de MODY en un contexto clínico, por otra parte, sugestivo (pacientes peripuberales con datos atípicos de diabetes tipo 1 y tipo 2).

### Diabetes en pacientes asintomáticos

Tanto las diabetes tipo 1 y tipo 2, como distintas formas monogénicas de diabetes, pueden ser identificadas en fase asintomática, antes de que se manifiesten clínicamente. Pese a la rareza relativa de esta forma de presentación, realizar un diagnóstico diferencial adecuado en estos casos resulta extremadamente útil, por cuanto permite anticipar el curso de la enfermedad en cada caso y prevenir el desarrollo de complicaciones agudas potencialmente graves como la cetoacidosis diabética, además de facilitar la utilización inicial de fármacos antidiabéticos orales en los casos en los que estén indicados.

**Tabla 7** Recomendaciones de la ADA para el diagnóstico de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes

**Criterios de cribado**

*Sobrepeso (IMC por encima del percentil 85 para la edad y el sexo)*

y

*Al menos 2 de los siguientes factores de riesgo*

Antecedentes de diabetes tipo 2 en familiares de primer o segundo grado

Grupo étnico no caucásico

Presencia de signos de resistencia a la insulina (*acantosis nigricans*, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico)

**Cuándo comenzar el estudio**

*A los 10 años o coincidiendo con el inicio del desarrollo puberal (si este tiene lugar antes de los 10 años)*

**Periodicidad del cribado**

*Cada 2 años*

En este apartado, cabe distinguir 2 situaciones clínicas diferentes:

- a) *Pacientes pertenecientes a una población de alto riesgo que se someten a pruebas de cribado periódicamente.* Este grupo corresponde básicamente a sujetos peripuberales con riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2, en función de la presencia de determinadas características personales y familiares (tabla 7)<sup>32</sup>. En general, el hallazgo de diabetes en este contexto corresponde a diabetes tipo 2, pero conviene tener en mente otras posibilidades diagnósticas, como la diabetes tipo 1 o la diabetes MODY, especialmente en pacientes caucásicos obesos en los que los signos clínicos y analíticos de insulinoresistencia son leves o incluso están ausentes<sup>102</sup>.
- b) *Niños y adolescentes en los que la hiperglucemia constituye un hallazgo casual inesperado en un análisis realizado por otro motivo no relacionado.* Hasta el 4-5% de los niños que consultan en los servicios de urgencias hospitalarias presentan hiperglucemia de estrés, definida como una glucemia superior a 150 mg/dL<sup>12</sup>. La hiperglucemia de estrés, que aparece sobre todo en niños pequeños que sufren procesos agudos febriles, convulsiones o traumatismos craneoencefálicos y cuadros dolorosos<sup>103</sup>, suele ser transitoria y conlleva un riesgo bajo de progresión a diabetes tipo 1<sup>104-106</sup>, aunque una minoría de los casos representa la identificación casual de un estado de prediabetes<sup>107,108</sup> y podría ser, por tanto, recomendable repetir la determinación de la glucemia y buscar anticuerpos antipancreáticos una vez que la enfermedad intercurrente haya cedido. En cambio, cuando la hiperglucemia se encuentra casualmente en un individuo completamente asintomático, sin enfermedad intercurrente alguna, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 es considerablemente mayor. En estos casos se debe ampliar el estudio midiendo los niveles de HbA1c, buscando anticuerpos antipancreáticos y realizando una sobrecarga oral de glucosa. Un estudio italiano realizado en casi 750 niños con hiperglucemia casual mostró que el 30% de ellos presentaban una prueba de tolerancia a la

glucosa oral alterada<sup>109</sup>. Entre los casos que no cumplían criterios diagnósticos de diabetes inicialmente, aquellos con anticuerpos antipancreáticos positivos desarrollaron diabetes tipo 1 posteriormente con mucha mayor frecuencia que los niños sin marcadores inmunológicos de autoinmunidad pancreática<sup>109</sup>. De estos últimos, aproximadamente un tercio tenía antecedentes familiares de diabetes no insulino-dependiente y cumplía, por tanto, criterios clínicos de diabetes MODY. En un estudio posterior, los mismos autores comunicaron el hallazgo de mutaciones en *GCK* (MODY2) en casi dos tercios de estas familias y de mutaciones en *HNF1A* (MODY3) en un 7% adicional<sup>110</sup>.

Mención aparte merece el hallazgo casual de glucosuria. En estos pacientes, siempre hay que comprobar la coexistencia de hiperglucemia y, en caso de que la haya, proceder a ampliar el estudio según se ha indicado en el párrafo anterior. En los casos de glucosuria sin hiperglucemia, lo más probable es que se trate de un defecto intrínseco de la reabsorción tubular renal de la glucosa (glucosuria renal), pero es importante recordar que la glucosuria sin hiperglucemia puede ser la primera manifestación de la diabetes MODY por mutación del gen *HNF1A* (MODY3), sobre todo en pacientes que tengan numerosos antecedentes de diabetes mellitus en una de las ramas familiares<sup>43,44</sup>. Aunque no se ha comprobado esta hipótesis, esta enfermedad podría estar detrás de los casos comunicados de glucosuria sin hiperglucemia que evoluciona a diabetes con el tiempo<sup>111</sup>.

## Conclusiones

- La inmensa mayoría de los nuevos casos de diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia corresponden a diabetes tipo 1.
- El diagnóstico parece bastante sencillo cuando se atiende a un paciente con afectación del estado general y cetosis. Sin embargo, cuando el diagnóstico de diabetes se confirma en un paciente con hiperglucemia sintomática sin cetosis o cuando el paciente no refiere síntomas osmóticos es necesario considerar varios factores adicionales antes de adscribir la diabetes a un subtipo concreto.
- Es necesario obtener un diagnóstico certero en estos pacientes ya que el pronóstico, la actitud terapéutica, el impacto sobre el estilo de vida y la búsqueda de complicaciones difieren drásticamente entre los distintos subtipos de diabetes.
- Mientras la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 carecen de una prueba diagnóstica única y el diagnóstico se basa en la agrupación de indicios, la mayoría de las formas monogénicas de diabetes pueden diagnosticarse mediante un estudio genético específico. El diagnóstico molecular es caro, pero puede tener un gran impacto en la actitud clínica para con el paciente y otros familiares. Es importante seleccionar cuidadosamente a los candidatos a estudio mediante los datos clínicos disponibles y la realización de determinadas pruebas complementarias, como la determinación de péptido C y autoanticuerpos pancreáticos, así como estudiar a otros miembros de la familia, antes de solicitar el correspondiente estudio genético.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Óscar Rubio Cabezas es Investigador del Sistema Nacional de Salud del Programa «Miguel Servet» del Instituto de Salud Carlos III, Madrid (CP11/00263).

## Bibliografía

- Sperling M. Diabetes mellitus. En: Waldo N, editor. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 15a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p. 1647.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl. 1:564–71.
- Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res*. 2005;64 Suppl. 3:16–24.
- Ize-Ludlow D, Sperling MA. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1533–52.
- Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. *Arch Dis Child*. 2004;89:1138–44.
- Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus in la infancia: una enfermedad heterogénea. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:627–33.
- Barrett TG. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl. 6:15–23.
- Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2011;11:519–32.
- Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med*. 2012;271:227–36.
- Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34:1306–11.
- Lee JM, Wu EL, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents. *J Pediatr*. 2011;158:947–52.
- Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124:547–51.
- Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossianson B, Torn C, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82:247–55.
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–97.
- Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175:165–70.
- Sabbah E, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2455–9.
- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009;41:703–7.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:1646–54.
- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next. *Diabetes*. 2010;59:1561–71.
- Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57:1084–92.
- Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Svanberg L, Lernmark A. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia*. 1999;42:181–7.
- Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl. 2:S25–31.
- Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:75–8.
- Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vasta M, Petrone A, et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a caucasian population: are these type 1b diabetes cases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:8–14.
- Banerji MA. Diabetes in African Americans: unique pathophysiologic features. *Curr Diab Rep*. 2004;4:219–23.
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:301–7.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl. 12:33–42.
- Pimenta W, Korytkowski M, Mitroukova A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA*. 1995;273:1855–61.
- Krosnick A. The diabetes and obesity epidemic among the Pima Indians. *N J Med*. 2000;97:31–7.
- Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG, British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004;89:526–9.
- Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB, DIARY group Baden-Württemberg. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:468–73.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381–9.
- Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006;91:473–7.
- Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. Lady-like: is there a latent autoimmune diabetes in the young. *Diabetes Care*. 2000;23:1707–8.
- Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)-more than a name. *Diabetologia*. 2006;49:1996–8.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974;43:339–57.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:200–13.
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.

39. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971–80.
40. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45:427–35.
41. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia.* 1997;40:217–24.
42. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia.* 1998;41:467–73.
43. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med.* 1998;15:816–20.
44. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28:1751–6.
45. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005;48:878–85.
46. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007;4:e118.
47. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362:1275–81.
48. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1β. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2703–8.
49. Ulinski T, Lescure S, Beauflis S, Guignon V, Decramer S, Morin D, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:497–503.
50. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet.* 2006;43:84–90.
51. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes.* 2005;54:3126–32.
52. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME, Mazzella M, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia.* 2002;45:798–804.
53. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, Bingley PJ, Hattersley AT, Ellard S, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes.* 2006;55:1895–8.
54. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 2006;65 Suppl. 3:28–33.
55. von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 1995;333:704–8.
56. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet.* 2002;39:872–5.
57. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:1838–49.
58. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2006;355:456–66.
59. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:15040–4.
60. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2008;57:1034–42.
61. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2007;56:1930–7. Erratum en: *Diabetes.* 2008;57:523.
62. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:824–30.
63. Clark RH, McTaggart JS, Webster R, Mannikko R, Iberl M, Sim XL, et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science.* 2010;329:458–61.
64. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia.* 2012;55:123–7.
65. Molven A, Ringdal M, Nordbø AM, Ræder H, Støy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes.* 2008;57:1131–5.
66. Pörksen S, Laborie LB, Nielsen L, Louise Max Andersen M, Sandal T, de Wet H, et al. Disease progression and search for monogenic diabetes among children with new onset type 1 diabetes negative for ICA, GAD- and IA-2 antibodies. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:16.
67. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006;355:467–77.
68. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care.* 2008;31:204–9.
69. Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3:249–57.
70. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat.* 2001;17:357–67.
71. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet.* 2007;81:673–83.
72. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134:721–8.
73. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature.* 1990;348:651–3.

74. Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, Meas T, Ingster-Moati I, Lombès A, et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32:182–6.
75. Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes.* 2000;1:41–8.
76. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened. *J Pediatr.* 2003;142:97–9.
77. Paolillo JA, Boyle GJ, Law YM, Miller SA, Lawrence K, Wagner K, et al. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 2001;71:252–6.
78. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356:993–7.
79. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:478–83.
80. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1465–75.
81. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:209–22.
82. Yamasaki H, Yamaguchi Y, Fujita N, Kato C, Kuwahara H, Yamauchi MD, et al. Anti-insulin receptor autoantibodies in a patient with type B insulin resistance and fasting hypoglycemia. *Acta Diabetol.* 2000;37:189–96.
83. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220–34.
84. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4840–7.
85. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics.* 2007;120:e291–6.
86. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med.* 2000;133:263–74.
87. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet.* 2002;31:79–83.
88. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* 1959;129:1–35.
89. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36:437–46.
90. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:286–93.
91. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2871–5.
92. Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr.* 2000;89:46–51.
93. Wenzlau JM, Frisch LM, Gardner TJ, Sarkar S, Hutton JC, Davidson HW. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8. *Curr Diab Rep.* 2009;9:105–12.
94. Rewers M. Challenges in diagnosing type 1 diabetes in different populations. *Diabetes Metab J.* 2012;36:90–7.
95. Greenbaum CJ, Anderson AM, Dolan LM, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Imperatore G, et al. Preservation of beta-cell function in autoantibody-positive youth with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1839–44.
96. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia.* 2006;49:2559–63.
97. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, Flanagan SE, Jukema JW, Meiners LC, et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med.* 2008;25:277–81.
98. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, DIARY-Group Baden-Wuerttemberg. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes.* 2012;13:15–20.
99. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2216–24.
100. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R, Gautier JF, Larger E, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes.* 2008;57:503–8.
101. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care.* 2002;25:2287–91.
102. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino Jr RB, Fujimoto W, Klingensmith GJ, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2011;34:1628–33.
103. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr.* 2001;90:618–22.
104. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr.* 1993;123:347–54.
105. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, She JX, Shults J, Powers AC, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:936–41.
106. Shehadeh N, On A, Kessel I, Perlman R, Even L, Naveh T, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:283–6.
107. Codner E, Rocha A, Deng L, Martínez-Aguayo A, Godoy C, Mericq V, et al. Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:382–8.

108. Oron T, Gat-Yablonski G, Lazar L, Phillip M, Gozlan Y. Stress hyperglycemia: a sign of familial diabetes in children. *Pediatrics*. 2011;128:e1614-7.
109. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study. *Diabetes Care*. 2001;24:1210-6.
110. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care*. 2009;32:1864-6.
111. Ackermann IP, Fajans SS, Conn JW. The development of diabetes mellitus in patients with nondiabetic glycosuria. *Clin Res Proc*. 1958;6:251.