

Adolescentes con diabetes: ¿Es siempre diabetes tipo 1?

O. Rubio Cabezas

Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Colaborador Clínico Docente, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la adolescencia. 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 directo de gran parte de las complicaciones crónicas que los pacientes diabéticos pueden desarrollar con el tiempo.

En nuestro medio, la forma más frecuente de diabetes mellitus en adolescentes es la diabetes tipo 1, en la que uno o más factores ambientales desencadenan, en algunos sujetos genéticamente predispuestos, una reacción autoinmune contra las células β pancreáticas que acaba por destruirlas. Sin embargo, la identificación de otros tipos de diabetes es importante porque tiene implicaciones relevantes que afectan al mecanismo de producción de la enfermedad, 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. 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.

Diagnóstico de diabetes mellitus

Dado que la forma de presentación clínica de la diabetes no es única, 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).

En la práctica, la mayoría de los adolescentes con diabetes presentan síntomas característicos por lo que la glucemia al azar elevada suele ser la forma habitual de confirmar la sospecha diagnóstica. En estos casos, esperar al día siguiente para confirmar el diagnóstico es peligroso y no está justificado para evitar el desarrollo de cetoacidosis diabética. 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 criterio, para minimizar descartar un error en la medición antes de poder establecer definitivamente el diagnóstico.

La realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa puede ser útil en determinadas circunstancias, como tras el hallazgo de hiperglucemia leve en un paciente sin síntomas osmó-

ticos 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 (≥ 150 g por $1,73$ m² 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 horas 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 dos horas 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 dos horas 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 dado que parece tener una menor sensibilidad diagnóstica que la glucemia en determinados grupos de alto riesgo, como los adolescentes obesos. En este último caso, se ha sugerido que el hallazgo de una HbA1c superior a $5,7\%$ podría ser considerado una indicación para llevar a cabo una sobrecarga oral de glucosa.

Subtipos de diabetes mellitus en adolescentes

Como ya se ha comentado, una vez diagnosticada la diabetes, es importante clasificar adecuadamente a cada paciente en función del subtipo de la enfermedad que le afecta.

Diabetes tipo 1

Aunque supone alrededor del 10% de los casos de diabetes en la población general, es la forma de diabetes más frecuente en adolescentes, en los que se produce el mayor pico de incidencia. En última instancia, se debe a la destrucción de las células β 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. Dado que la mayoría de los casos se presentan en niños o adultos jóvenes, también se conocía como diabetes infanto-juvenil. Ambos términos están actualmente en desuso.

La diabetes tipo 1 produce manifestaciones clínicas tardíamente, cuando ya se han destruido la mayoría de las células β pancreáticas. 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 célu-

las β (*diabetes tipo 1A o autoinmune*) y en el 90-95% de los pacientes es posible identificar unos o más autoanticuerpos dirigidos frente a distintos antígenos de las células β en el momento del diagnóstico, 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, 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 desde el punto de vista clínico. Sólo 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. La susceptibilidad a la diabetes asociada al HLA representa el efecto combinado de varios genes dentro de esta región. 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. 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. 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 una 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 β en individuos genéticamente predispuestos siguen siendo en gran medida desconocidos, pero el proceso destructivo, representado por la infiltración linfocitaria de los islotes de Langerhans (insulinitis), generalmente comienza meses o años antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad.

Algunos pacientes presentan síntomas típicos de diabetes tipo 1, incluso cetoacidosis diabética, pero carecen de marcadores de autoinmunidad pancreática. Este subgrupo, denominado *diabetes tipo 1B o idiopática*, 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", en los 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, 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 pseudogripal, 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 β 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.

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 2). Ninguna de dichas características es patognomónica y, por tanto, deben ser consideradas en conjunto más que de forma individual.

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 β pancreáticas que no permite compensar completamente la situación mediante un incremento de la secreción de insulina.

Aunque en ciertas poblaciones, la diabetes tipo 2 es al menos tan frecuente como la diabetes tipo 1 en adolescentes, los casos de este subtipo de diabetes siguen siendo excepcionales en nuestro medio 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. 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, 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 3).

Aproximadamente un tercio de los adolescentes con aparente diabetes tipo 2 (inicialmente no insulino-dependiente) presentan autoanticuerpos contra las células β , sin que sea posible distinguirlos clínicamente o analíticamente de los pacientes con diabetes tipo 2 sin autoanticuerpos. Se ha propuesto para estos pacientes la denominación de diabetes LADY (*Latent Autoimmune Diabetes of the Young*), por analogía con la llamada diabetes LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*) 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. Por un lado, los adolescentes obesos están más expuestos a la determinación de la glucemia que los no obesos, especialmente porque la mayoría de las guías clínicas de obesidad infantojuvenil recomiendan realizar 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, aunque distintos estudios europeos sugieren que pueden ser tan frecuentes como la diabetes tipo 2 en adolescentes, especialmente la llamada diabetes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*).

El término MODY hace referencia 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 que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante. 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 β pancreáticas. En función del gen responsable, la mayoría de los cuales codifican factores de transcripción, 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 glucoquinasa se considera el sensor de glucosa de las células β 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 6 y 7%, pero casi nunca por encima de 7,5%. 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 adolescente con hiperglucemia encontrada casualmente. Esta forma de MODY, la más frecuente de todas, no se asocia con complicaciones vasculares crónicas y no requiere tratamiento.

- 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. 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. Los pacientes con mutaciones en *HNF1A* típicamente presentan un bajo umbral renal para la reabsorción de glucosa secundario a una alteración del transporte tubular renal de glucosa y algo más de la mitad de los adolescentes portadores de una mutación presentan glucosuria postprandial antes de desarrollar hiperglucemia. Un fenotipo muy similar, aunque mucho menos frecuente, presentan los pacientes con una mutación en *HNF4A* (MODY1), 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. 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.
- 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), su manifestación principal en la infancia no es el diabetes, sino las alteraciones del desarrollo renal, fundamentalmente la displasia renal quística. 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. A diferencia de las demás formas de MODY, muchas de las mutaciones en *HNF1B* aparecen *de novo*, 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.

Otros tipos específicos de diabetes mellitus.

Por último, no se debe olvidar que la diabetes puede aparecer en el contexto de otras muchas situaciones clínicas, ya sea formando parte del complejo sintomático de una determinada enfermedad, ya sea como consecuencia de algún tratamiento que predisponga a la misma.

La *diabetes iatrogénica* debe ser considerada en determinados contextos. Los pacientes con talasemia mayor tienen alto riesgo de desarrollar insulinoresistencia y diabetes, especialmente a partir de la pubertad, posiblemente relacionado con la sobrecarga de hierro secundaria a las múltiples transfusiones. Los trasplantes, tanto de órganos sólidos como de progenitores hematopoyéticos, se asocian con una mayor incidencia de diabetes, debido tanto a una disminución de la sensibilidad a la insulina (radiación, corticoides) como de la secreción (tacrolimus). La

administración de corticoides a dosis elevadas por otros motivos (por ejemplo, en pacientes neuroquirúrgicos) también puede asociarse con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, que generalmente son transitorias y se controlan solo con medidas dietéticas. 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.

Diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ). 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. 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. Aunque se han descrito casos más precoces, la DRFQ suele presentarse a partir de la pubertad. Se debe principalmente a una deficiencia progresiva de insulina secundaria a la fibrosis pancreática, pero 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). Por el momento, la insulina es el único fármaco recomendado para tratar la DRFQ. Inicialmente puede ser necesaria sólo durante las exacerbaciones agudas. La destrucción de las células α produce 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.

Los *síndromes de insulinoresistencia grave* son entidades clínicas poco frecuentes que incluyen las lipodistrofias y las alteraciones del receptor de la insulina. Las lipodistrofias son un conjunto de enfermedades del tejido adiposo en las que existe una marcada resistencia a la acción de la insulina, secundaria a la falta de adipocitos y/o a los bajos niveles de adipocinas circulantes. 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*. La insulina y la metformina no son suficientes en la mayoría de los pacientes, pero la adición de tiazolidinedionas al tratamiento puede ofrecer un cierto beneficio. Las alteraciones del receptor de la insulina pueden dar lugar a distintos fenotipos bien caracterizados, entre ellos el síndrome de insulinoresistencia tipo A, que afecta a adolescentes, preferentemente de sexo femenino, delgadas y con insulinoresistencia grave, acantosis nigricans e hiperandrogenismo (que oscila desde hirsutismo leve a virilización franca). Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son una de las manifestaciones más tardías del síndrome. Una forma clínica similar se ha descrito en pacientes con autoanticuerpos que bloquean el receptor de la insulina (síndrome de insulinoresistencia tipo B). Otros síndromes genéticos, como el síndrome de Alström y el de Bardet-Biedl, incluyen la obesidad precoz y la diabetes a partir de la adolescencia entre sus características típicas.

Conclusiones

La inmensa mayoría de los nuevos casos de diabetes mellitus en la adolescencia son diabetes tipo 1. El diagnóstico parece bastante sencillo cuando se está ante un paciente con afectación del estado general y cetosis. Sin embargo, cuando el diagnóstico se hace en un paciente asintomático es necesario considerar varios factores antes de catalogar la diabetes. Es fundamental hacer un diagnóstico certero de 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 tipo 2 no tienen una prueba diagnóstica única, en la mayoría de los casos de diabetes monogénica el diagnóstico puede confirmarse mediante un estudio genético, pero por razones de eficiencia es importante seleccionar cuidadosamente a los candidatos utilizando los datos clínicos disponibles y el resultado de determinadas pruebas complementarias antes de solicitar el correspondiente estudio genético.

Bibliografía

1. Rubio Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc.)* 2012;77:344.e1-344.e16.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl.1):S64-71.
3. Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. *Arch Dis Child* 2004;89:1138-44.
4. 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.
5. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-9.
6. 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.
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.
8. 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.
9. 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.
10. Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003;20:425-36.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

1. HbA1C \geq 6,5%. Determinada por un método estandarizado frente al ensayo del estudio DCCT.*
○
2. Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dL. Al menos 8 horas desde la última ingesta calórica.*
○
3. Glucemia a las 2 horas durante una SOG \geq 200mg/dL. Utilizando el equivalente a 1,75 g/kg (hasta un máximo de 75 g) de glucosa anhidra disuelta en agua.*
○
4. Glucemia \geq 200mg/dL en cualquier momento del día. En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o complicación aguda hiperglucémica.

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

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 2. Datos atípicos de diabetes tipo 1 en la adolescencia

1. Ausencia de autoanticuerpos, especialmente si han sido determinados en el momento del diagnóstico.
2. Ausencia de HLA de alto riesgo.
3. 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).
4. Ausencia de cetonuria durante las enfermedades intercurrentes, una vez finalizado el período de remisión parcial ("luna de miel").
5. Numerosos antecedentes familiares de diabetes no autoinmune o historia familiar de diabetes de cualquier tipo en uno de los progenitores.
6. Presencia de alteraciones auditivas, visuales o renales.

Tabla 3.

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.