

IV Congreso, XIV Reunión Anual, AAPap

Oviedo, 28-29 mayo 2015

Presente y Futuro de la Diabetes Infanto-Juvenil



Dr. Luis Castaño

**Hospital Universitario Cruces
Instituto Investigación Sanitaria “BioCruces”
Universidad del País Vasco” – UPV-EHU
CIBERDEM , CIBERER**

lcastano@osakidetza.net

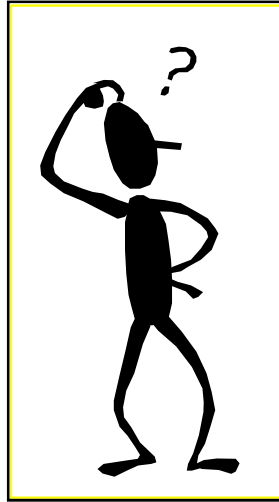


Diabetes : Presente y Futuro

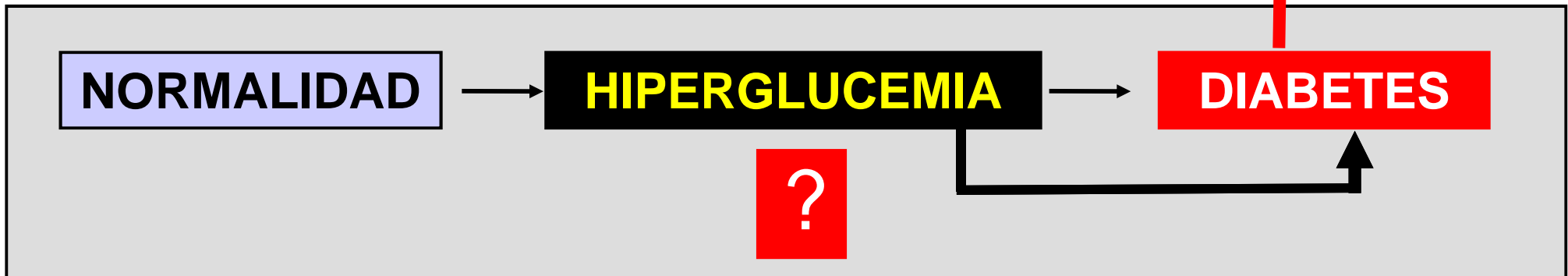
RESUMEN

- Tipos de Diabetes
 - Prevalencia de Diabetes
-
- Epidemiología de Diabetes tipo 1
 - Etiopatogenia de Diabetes tipo 1
 - Historia natural y Prevención de DM1
-
- Diabetes Monogénica
 - ✓ Diabetes Neonatal
 - ✓ Diabetes MODY
 - ✓ Diabetes Mitocondrial
 - Implicaciones terapéuticas y Consejo Genético

Niño con hiperglucemia



Tipo de Diabetes



Tipos de Diabetes

1995

Niño y Adolescente



DIABETES TIPO 1

Autoinmune
Déficit de Insulina

Adulto



DIABETES TIPO 2

Insulinoreistencia

Tipos de Diabetes en la Infancia y Adolescencia

2015

DIABETES TIPO 1

Autoinmune

DIABETES TIPO 2

↑ - OBESIDAD

OTROS TIPOS

PANCREAS EXOCRINO

- PANCREATITIS

FIBROSIS QUISTICA

- HEMOCROMATOSIS

DEFECTOS GENETICOS DE LA FUNCION DE LA CEL. β

DIABETES MONOGENICA

7

SINDROMES

- S. DOWN
- S. KLINEFELTER

SIND. DOWN SIND. TURNER

- ATAXIA FRIEDREICH
- COREA HUNTINGTON
- DISTROFIA MIOTONICA

DEFECTOS GENETICOS EN LA ACCION DE INSULINA

- LEPRECHAUNISMO
- DIABETES LIPOATROFICA
- S. RABSON-MENDENHALL
- INSULINORESISTENCIA -1A

ENDOCRINOPATIAS

- ACROMEGALIA
- S. CUSHING
- GLUCAGONOMA
- FEOCROMOCITOMA
- HIPERTIROIDISMO

DROGAS o FARMACOS

GLUCOCORTICOIDES

- GLUCOCORTICOIDES

- VACOR
- PENTAMIDINA

INFECCIONES

- RUBEOLA CONGENITA
- CITOMEGALOVIRUS

Tipos de Diabetes

1995

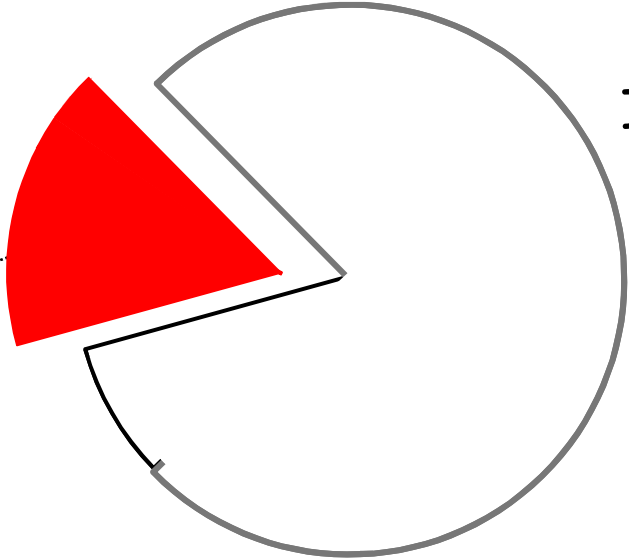
Diabetes en Niño



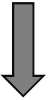
Autoinmune

Diabetes tipo 1

Poligénica



Diabetes en Adulto



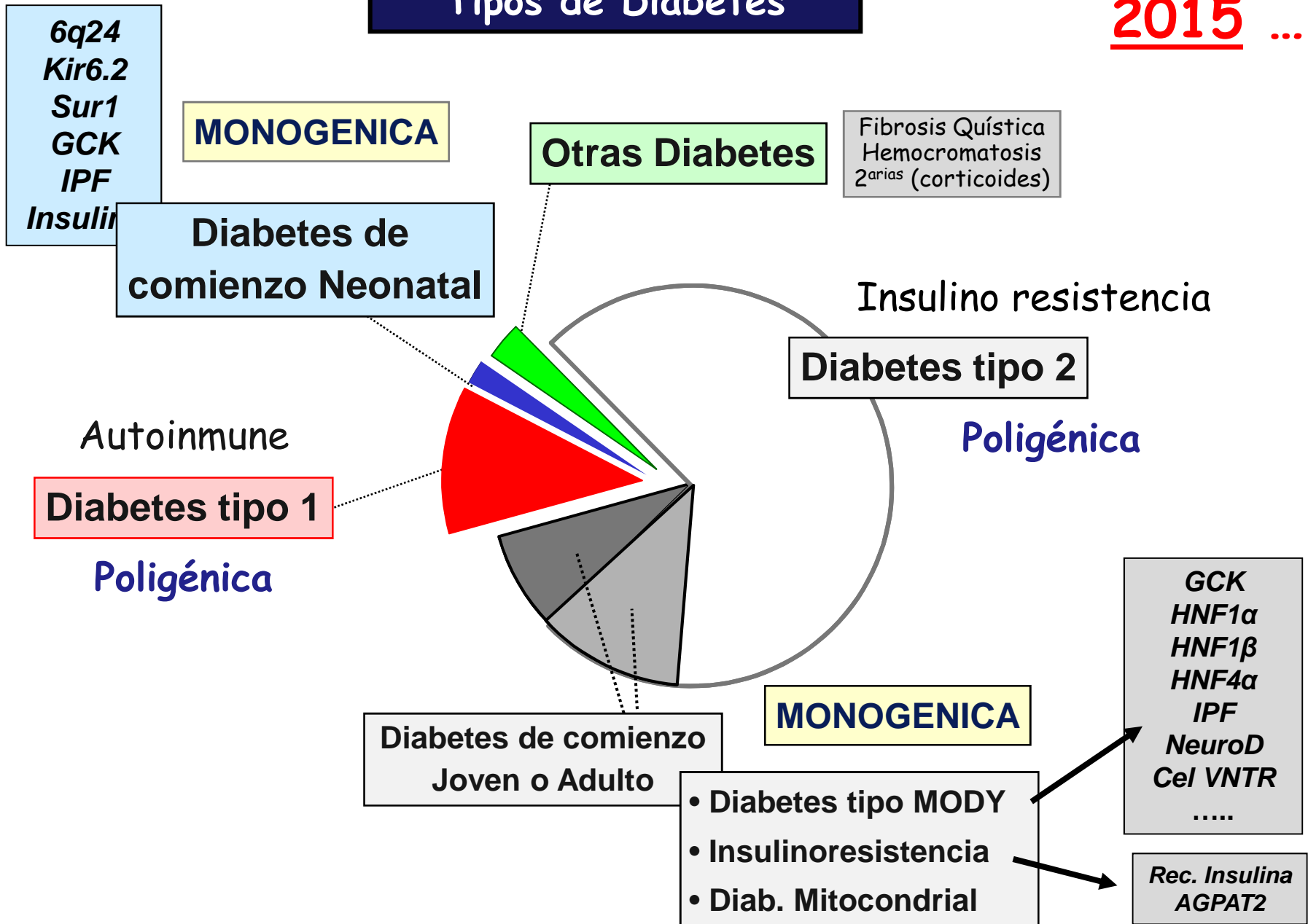
Insulino resistencia

Diabetes tipo 2

Poligénica

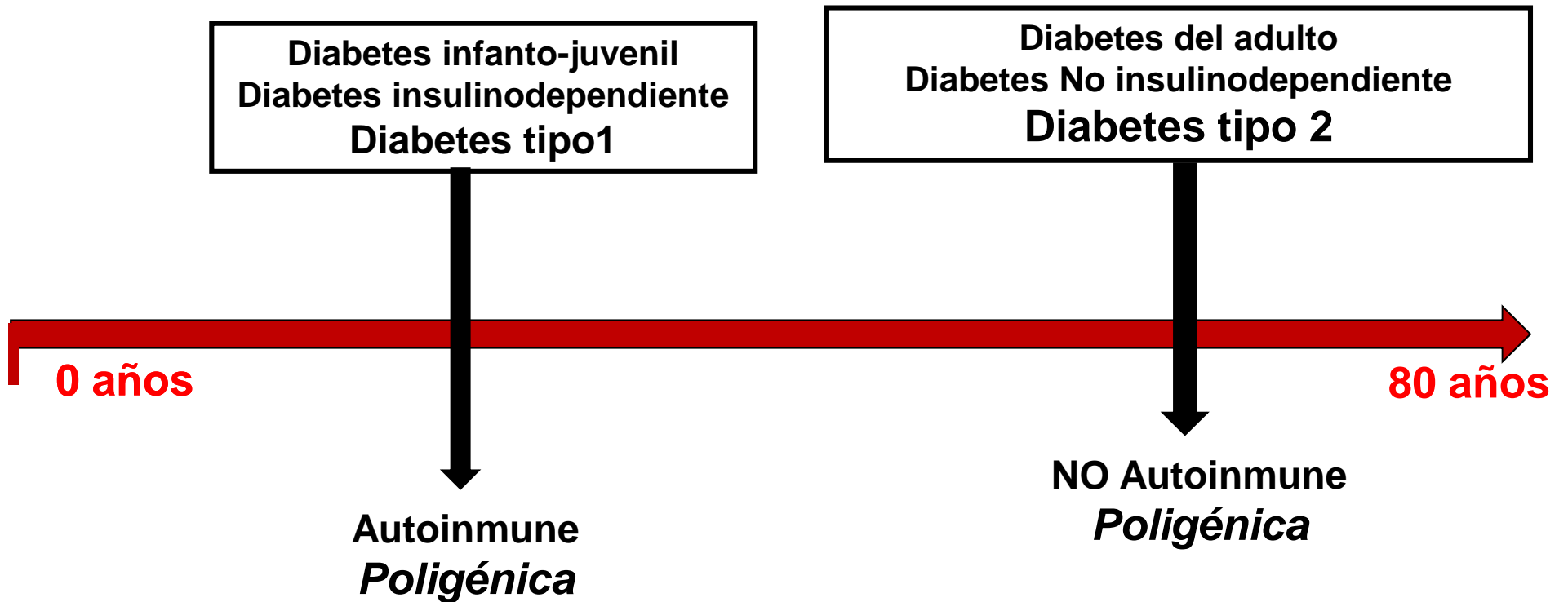
Tipos de Diabetes

2015



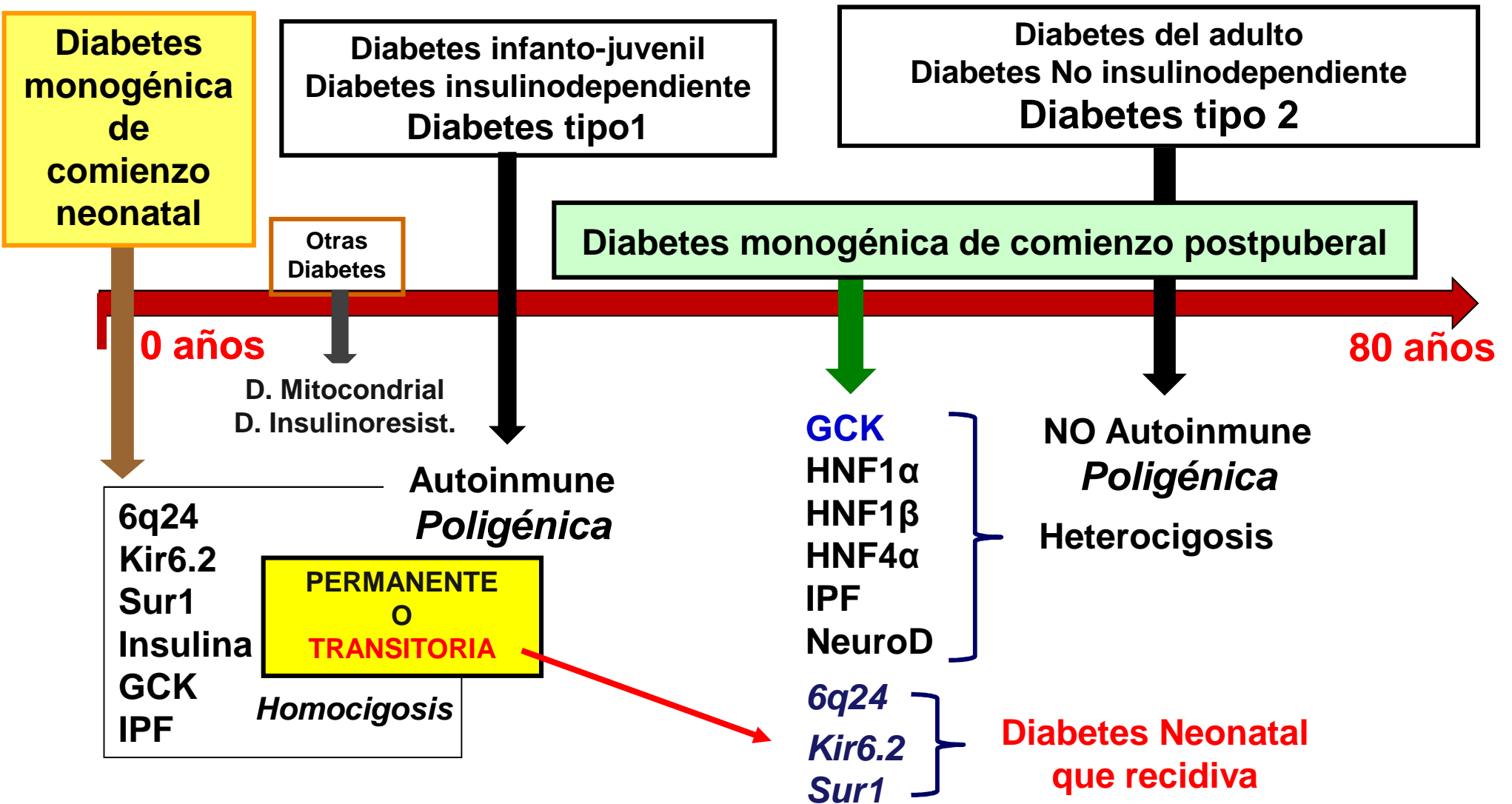
Tipos de Diabetes

1995



Tipos de Diabetes

2015



TIPOS DE DIABETES

CONCEPTO

Además de la Diabetes tipo 1 (por déficit de insulina y consecuentemente insulino dependiente, de origen autoinmune y de comienzo a menudo infanto-juvenil), y de la Diabetes tipo 2 (de comienzo en el Adulto, por insulino resistencia y a menudo asociado a obesidad), ambas Poligénicas

EXISTEN OTRA DIABETES por alteraciones MONOGÉNICAS

El Avance de la Genética nos permite detectar estas diabetes

El aumento de la obesidad se asocia con insulino resistencia que acaban en diabetes

PREVALENCIA DE DIABETES

CONCEPTO

El 25% de la Población española tiene alteraciones en el metabolismo de los Hidratos de carbono.

De ellos el 13,5% tienen diabetes

De ellos el 50% es **CONOCIDA** Y el 50% es **DESCONOCIDA**

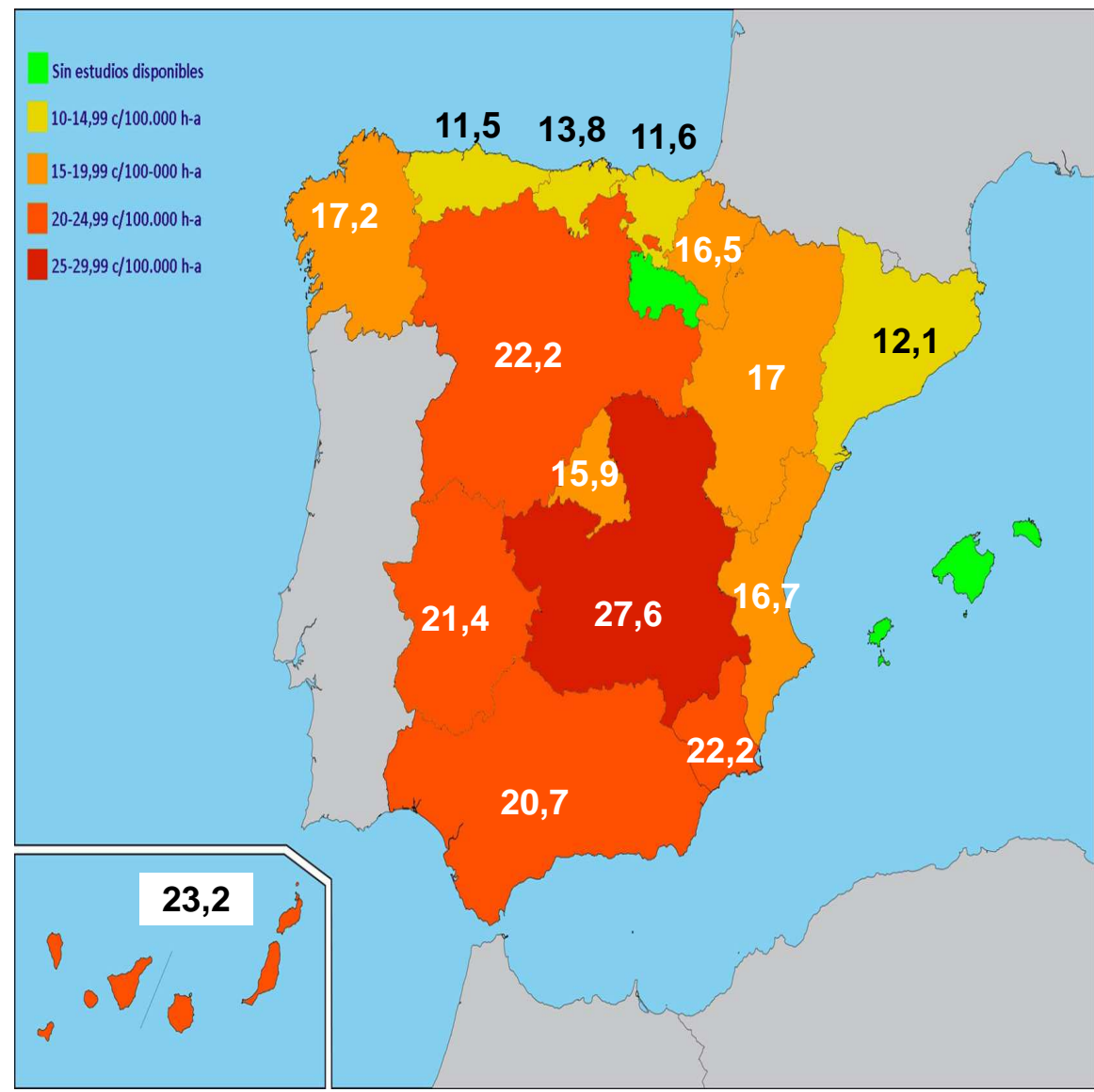
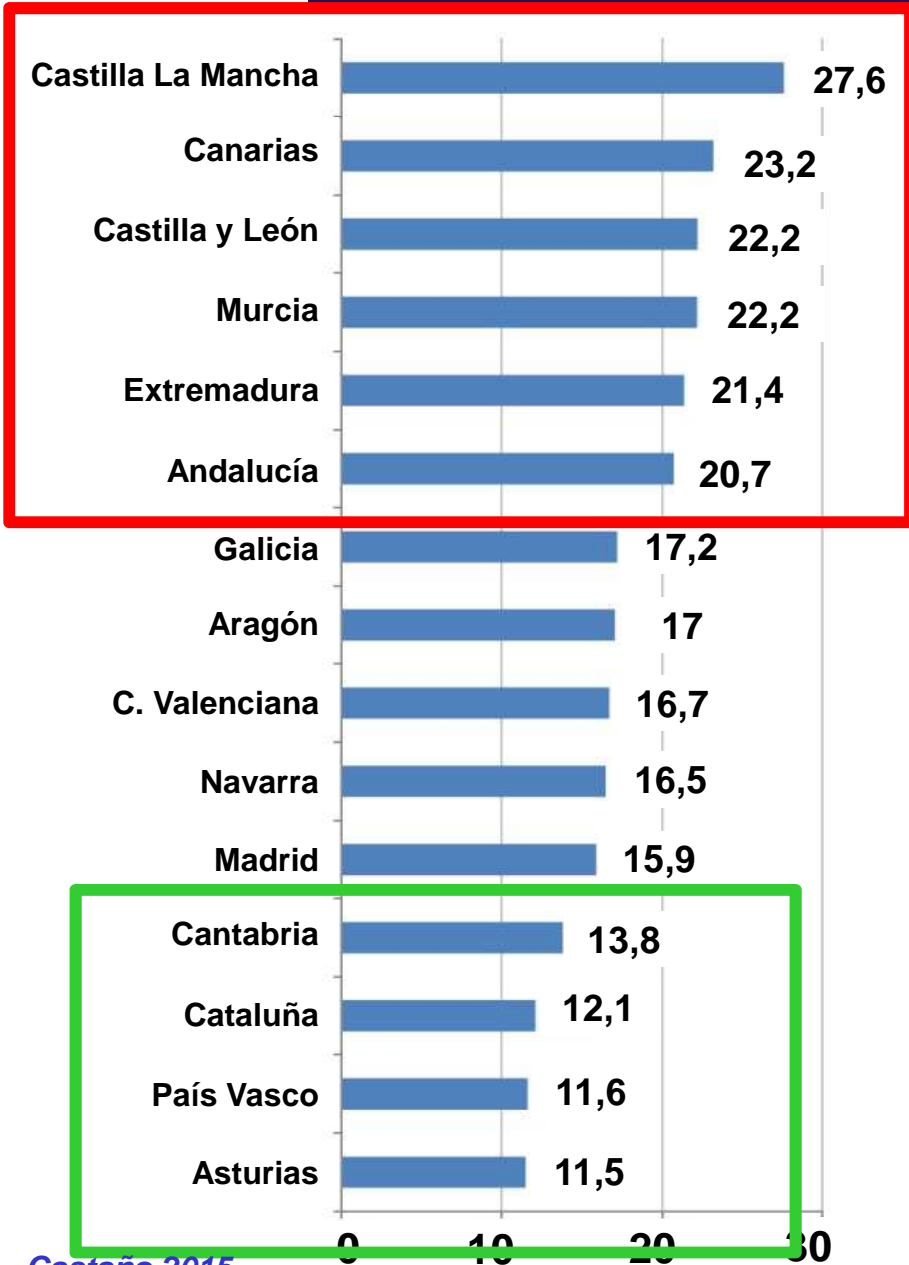
Aproximadamente:

El 10% es Diabetes tipo 1

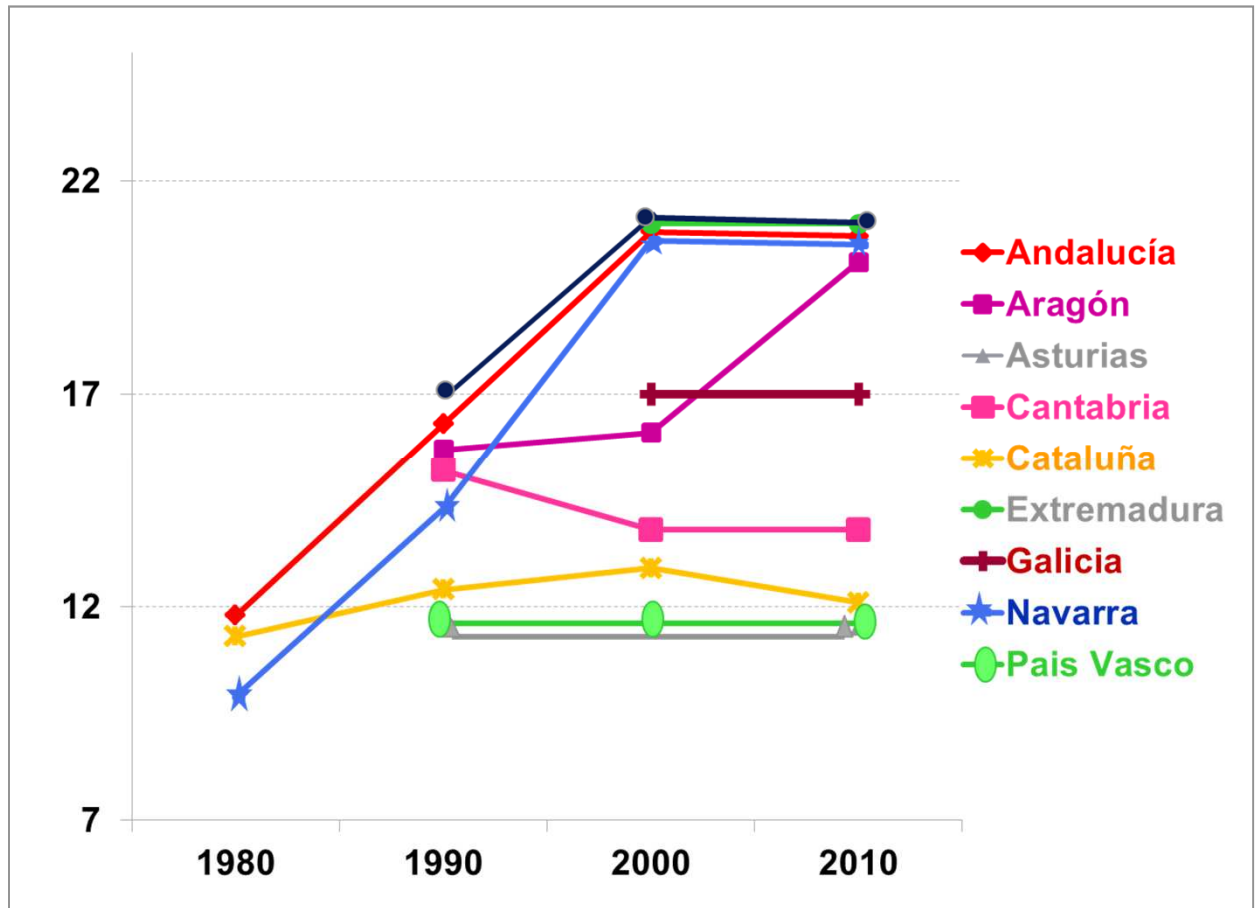
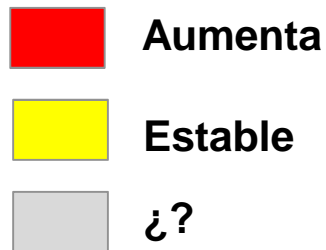
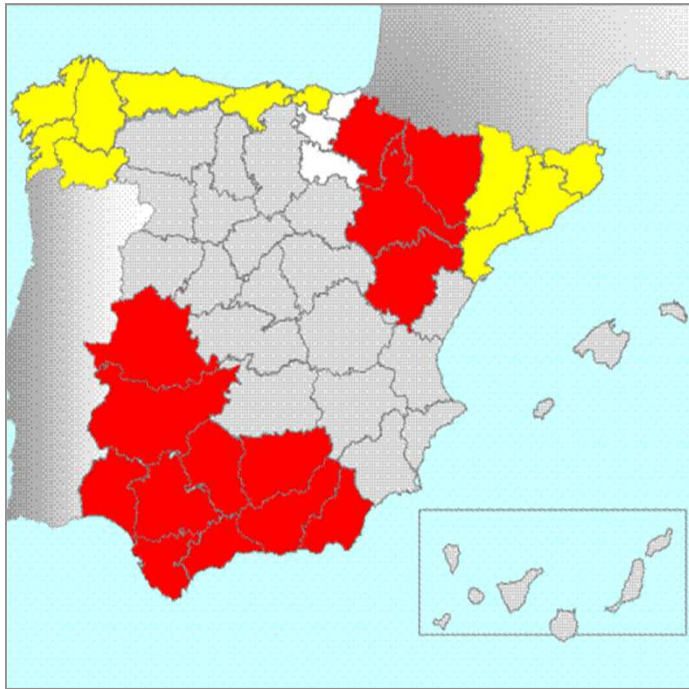
El 80% es Diabetes tipo 2

(10%??) es Diabetes Monogénica

Incidencia de DM1 en niños < 15 años en España



Incidencia de DM1 en España



¿Aumenta o es Estable?

INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 en <de 15 AÑOS

CONCEPTO

La Incidencia de Diabetes tipo 1 en Menores de 15 años en España es **MEDIA/ALTA** con respecto a otros países desarrollados

Varía entre lo **11 y 25 casos por 100.000 hab menores de 15 años**
(Hay variabilidad entre las regiones)

¿La incidencia es **ESTABLE o AUMENTA** a lo largo del tiempo?

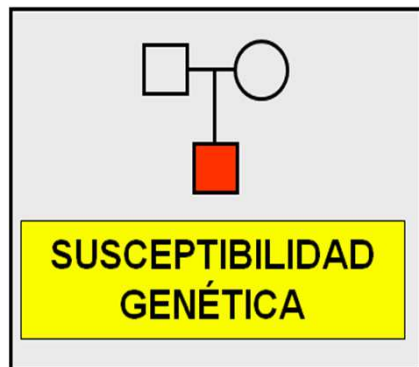
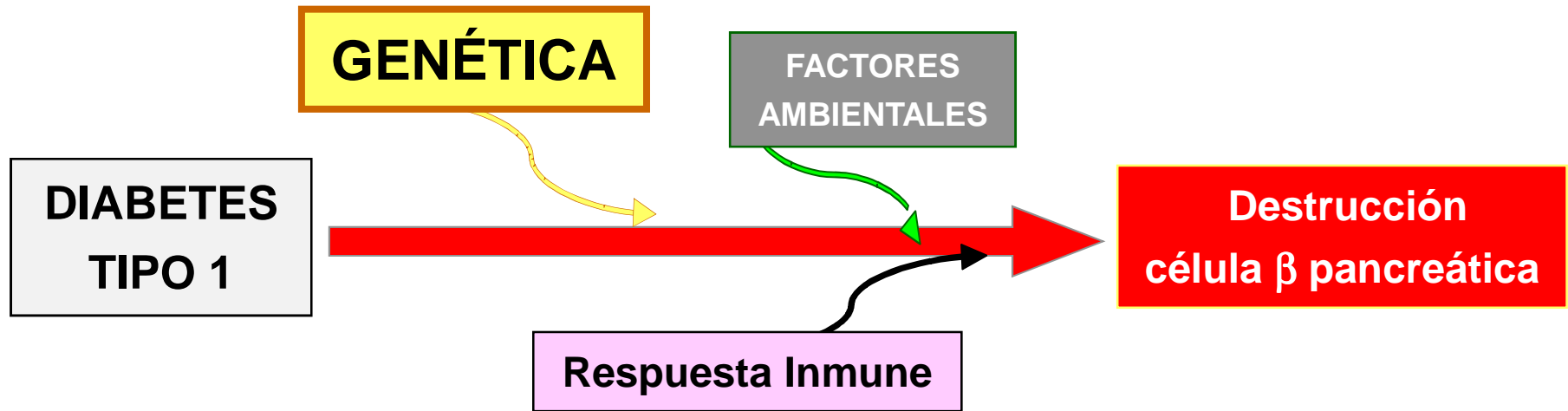
(Algunos estudios muestran un aumento a lo largo de los años, otros no muestran ese aumento)

El pico de mayor incidencia es entre los **10-15 años** es

No diferencias por género en < de 15 años

En > de 15 años es > la incidencia en varones

ETIOPATOGENIA de Diabetes tipo 1



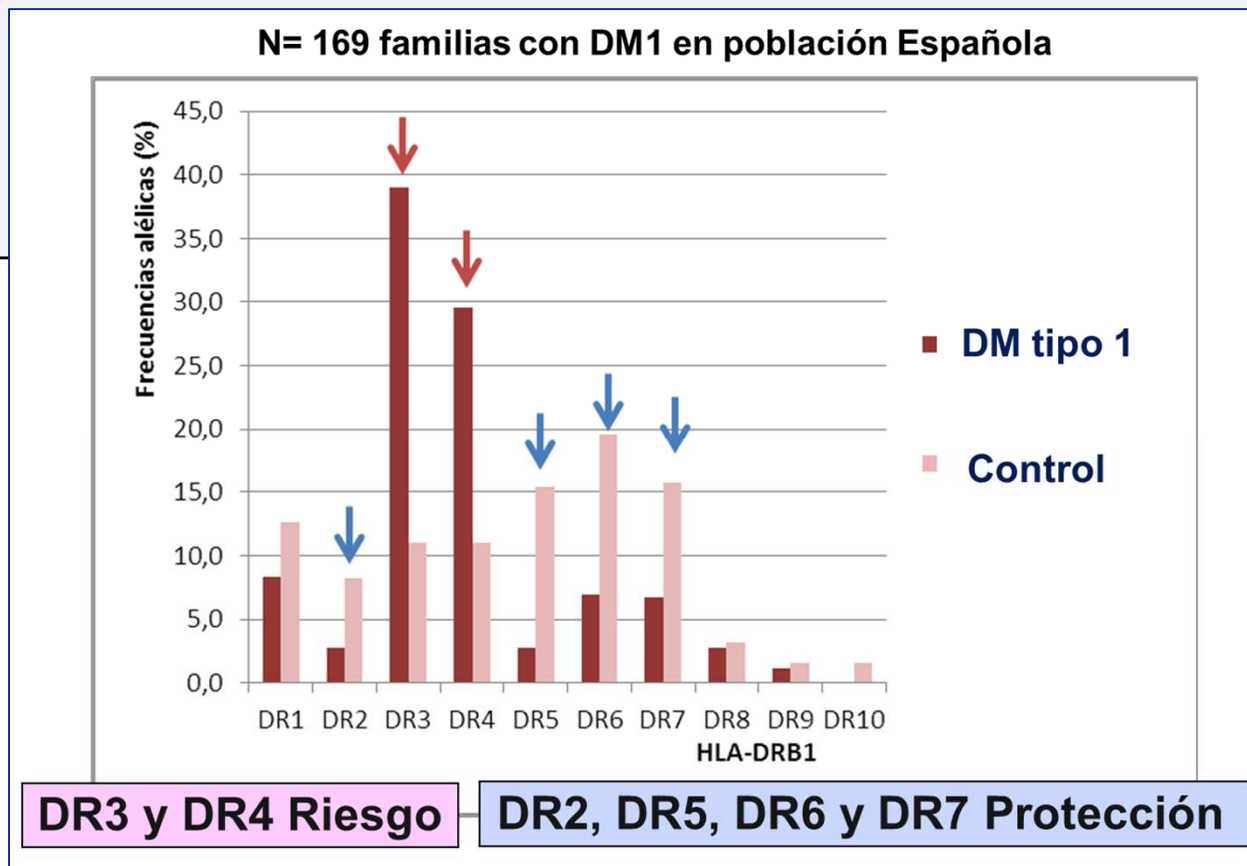
LOCUS	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	MARCADOR	GEN CANDIDATO	λ_s
IDDM	6q21	HLA DR/DQ	Genes HLA	3,4
IDDM 3	15q26	D15S107		1,4
IDDM 4	11q13	FGF/D11S1337	ACE, CD3	1,07
IDDM 5	6q25	FSR	TNDM, SOD2	1,16
IDDM 6				1,1
IDDM 7			HOXD	1,3
IDDM 8			SOD2	1,4
IDDM 9				1,3
IDDM10				1,5
IDDM11	14q24-q31	D14S37		
IDDM12	2q33	CTLA4	CTLA4, CD28	1,6
IDDM13	2q34	D2S164	IGFBP2, IGFBP5	1,6
IDDM15	6q21	D6S283	TNDM	1,34
IDDM17	10q25	D10s1750		

**Contribución a Diabetes
30-60% del riesgo genético**

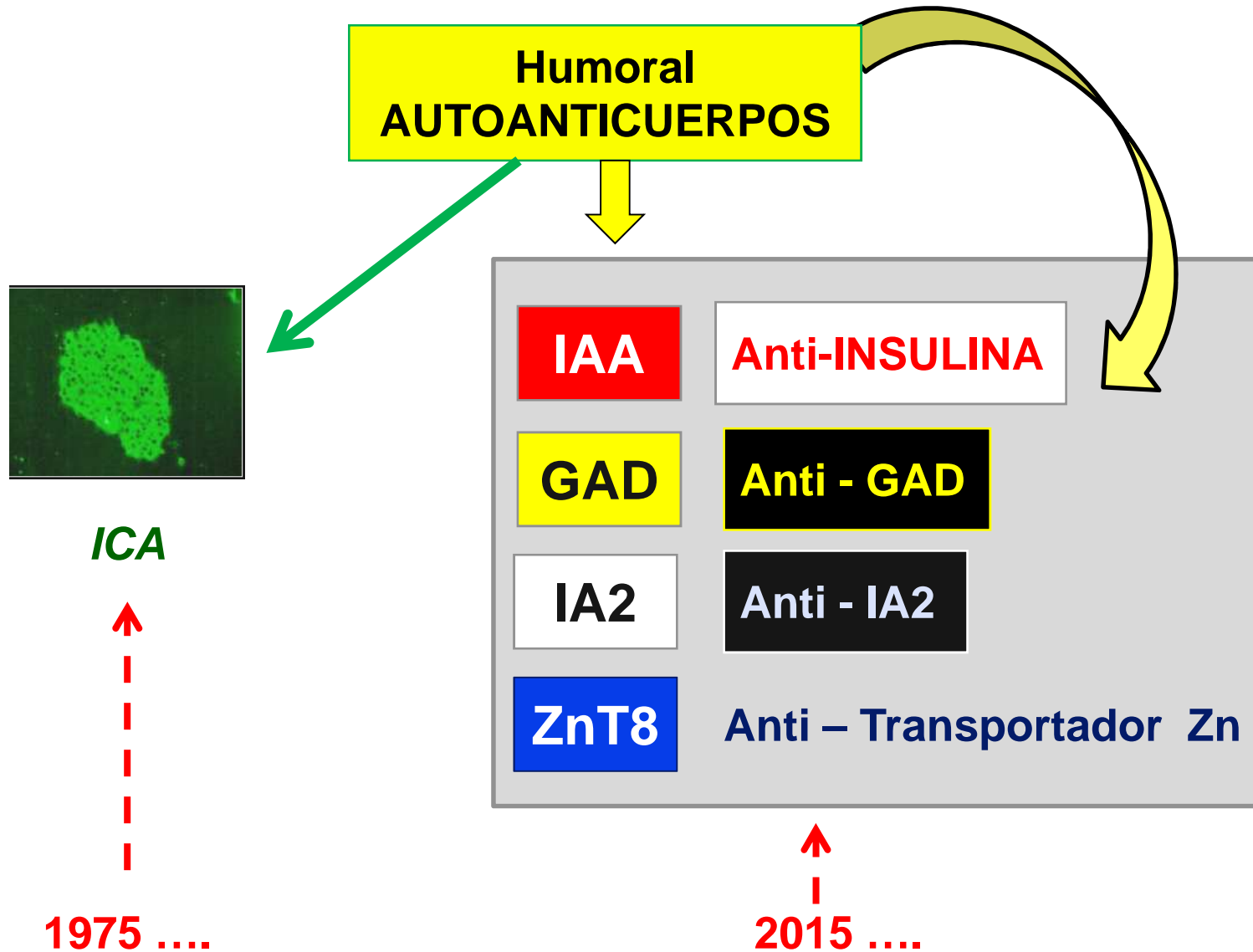
HLA y Riesgo Genético a Diabetes tipo 1

HLA DR3 y DR4 (DQ2 o DQ8) dan **Riesgo**

HLA DR2 (DQ6) **protegen**



Diabetes Tipo 1: Respuesta Autoinmune



ETIOPATOGENIA de la DIABETES TIPO 1

CONCEPTO

La DIABETES TIPO 1 es una enfermedad:

GENÉTICA = HLA

Riesgo= HLA DR4 y DR3, Protección = HLA DR2

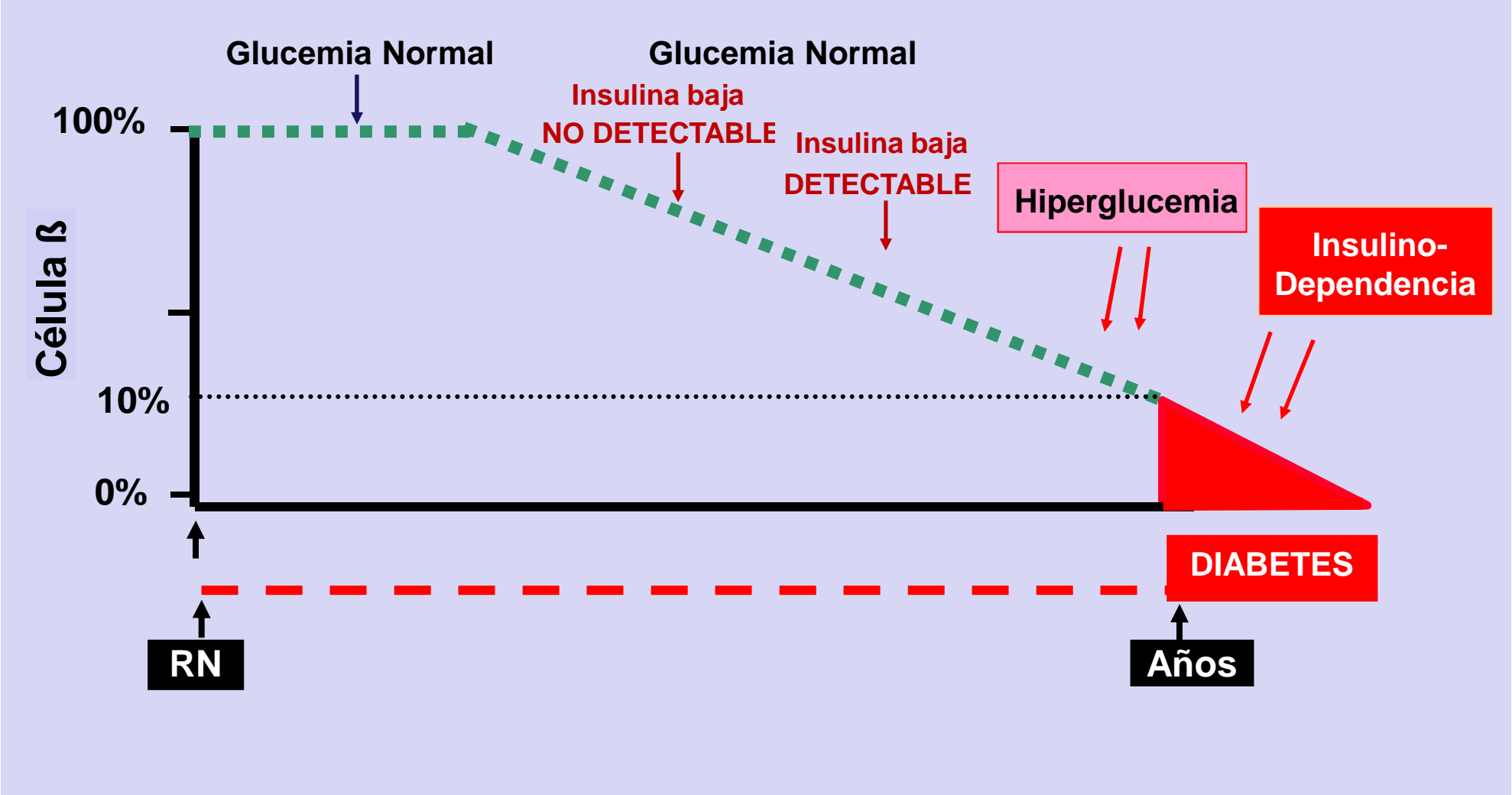
+

Asociada a Mecanismos AMBIENTALES

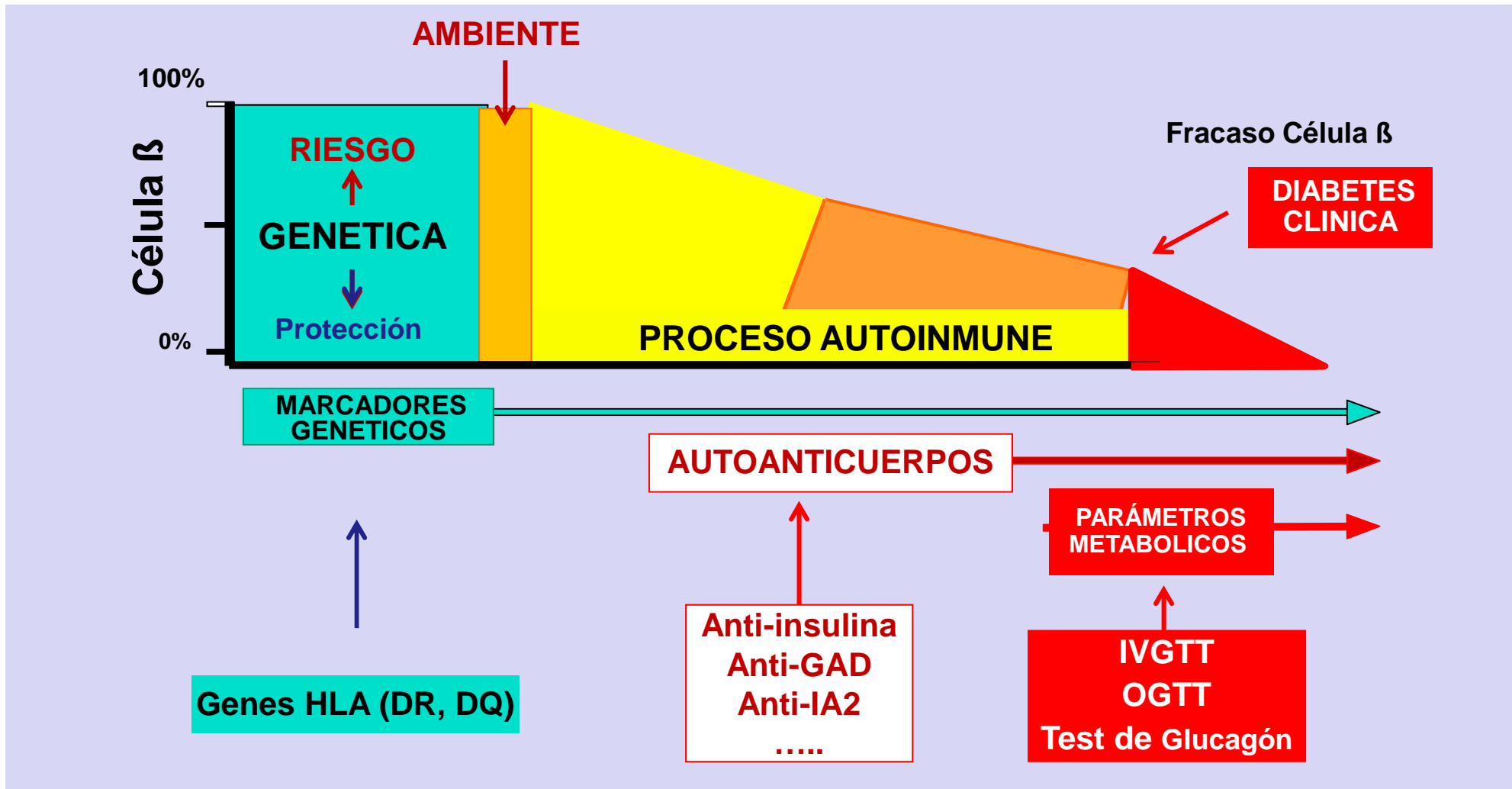
Desconocidos (Virus, Nutrición, tóxicos, ...)

RESPUESTA AUTOINMUNE con AUTOANTICUERPOS

Historia Natural de la Diabetes tipo 1



Historia Natural de la Diabetes tipo 1

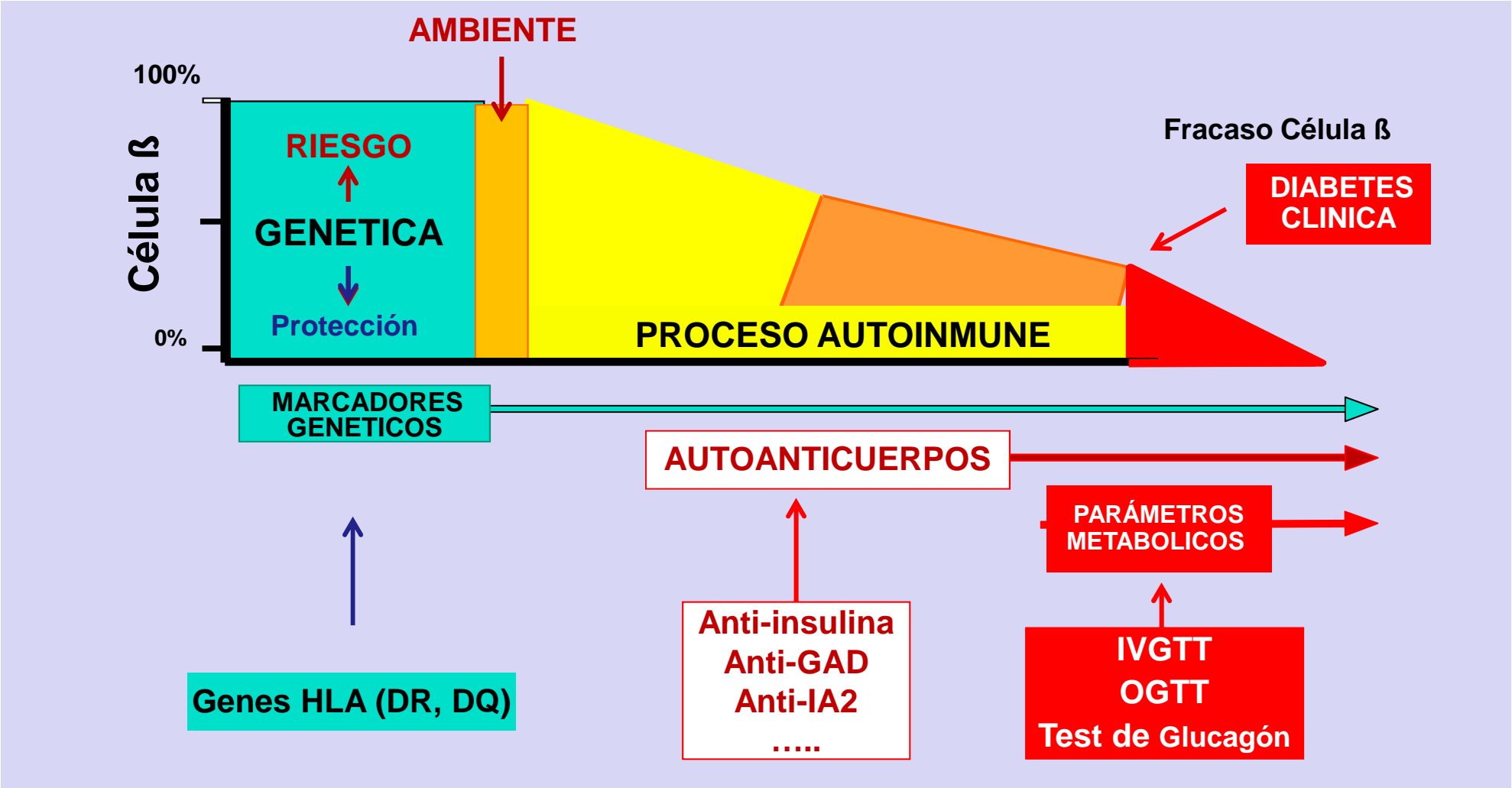


PREVENCIÓN de Diabetes tipo 1

Prev. PRIMARIA

Prev. SECUNDARIA

Prev. TERCIARIA



HISTORIA NATURAL de la DIABETES TIPO 1

CONCEPTO

El inicio de la Diabetes (DEBUT), es el FINAL de un más o menos largo periodo de destrucción silenciosa de la célula productora de Insulina

Ese periodo previo - PREDIABETES, será clave en la PREVENCIÓN de la DIABETES

Diabetes Monogénica

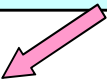
Comienzo Neonatal

Diabetes Neonatal

1/500.000

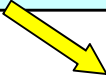


Hiperglucemia antes de los 6 meses
Insulina al menos 15 días



Permanente

40%



< 18 mes

Transitoria

60%



Recidivante

7-20 años



Es diferente de la
Diabetes tipo 1
Poligénica y Autoinmune

Una Diabetes que debuta antes de los 6 meses, no es tipo 1



A veces
No se trata con Insulina



Algunas responden mejor a SULFONILUREAS (Fármacos Orales)

Diabetes Monogénica

Comienzo Neonatal

Diabetes Neonatal

1/500.000

Comienzo Posterior

Diabetes MODY

Hiperglucemia antes de los 6 meses
Insulina al menos 15 días

Permanente

40%

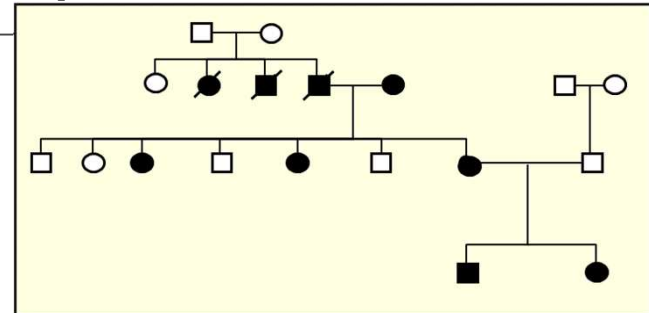
Transitoria

60%

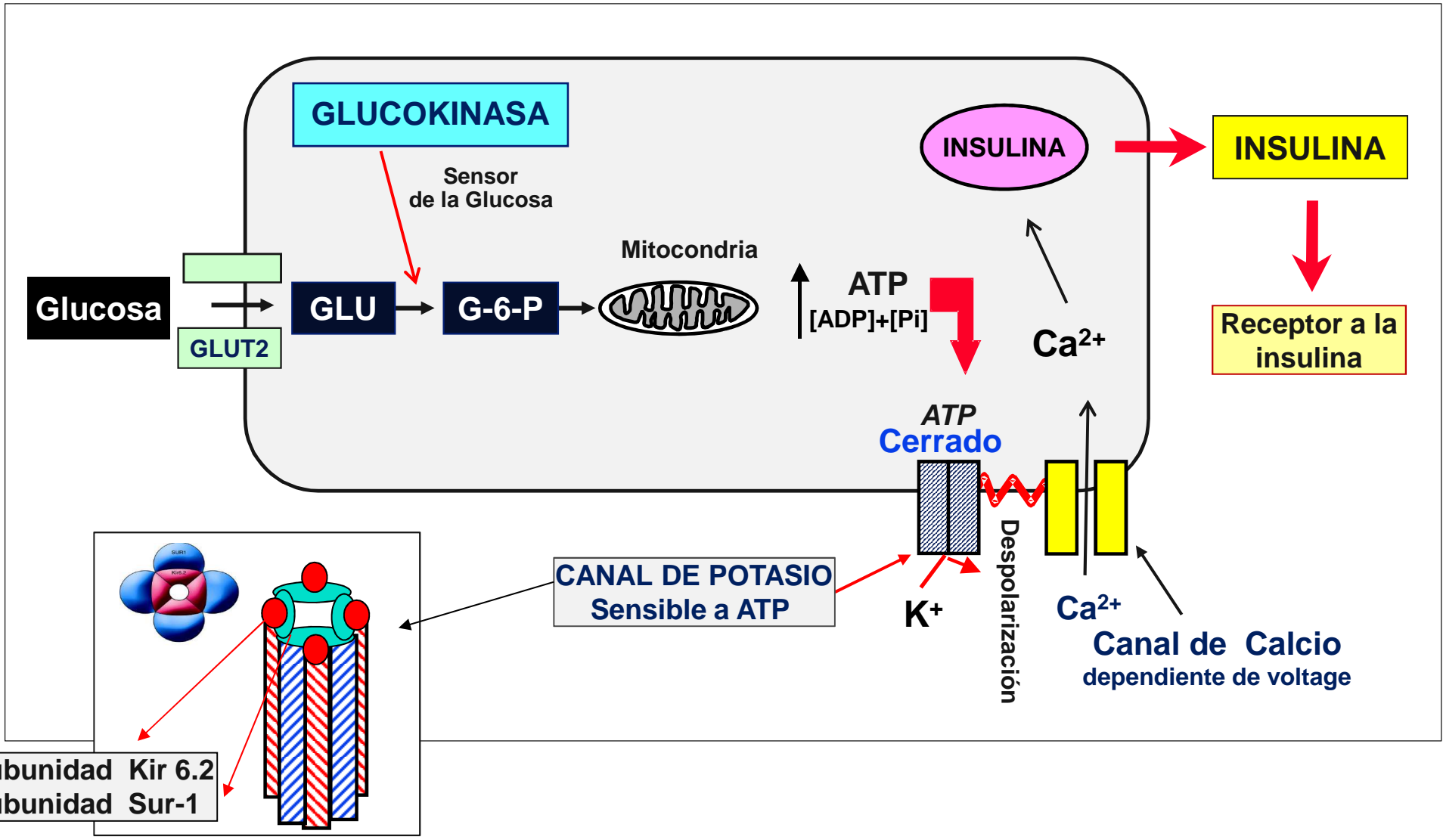
Recidivante

7-20 años

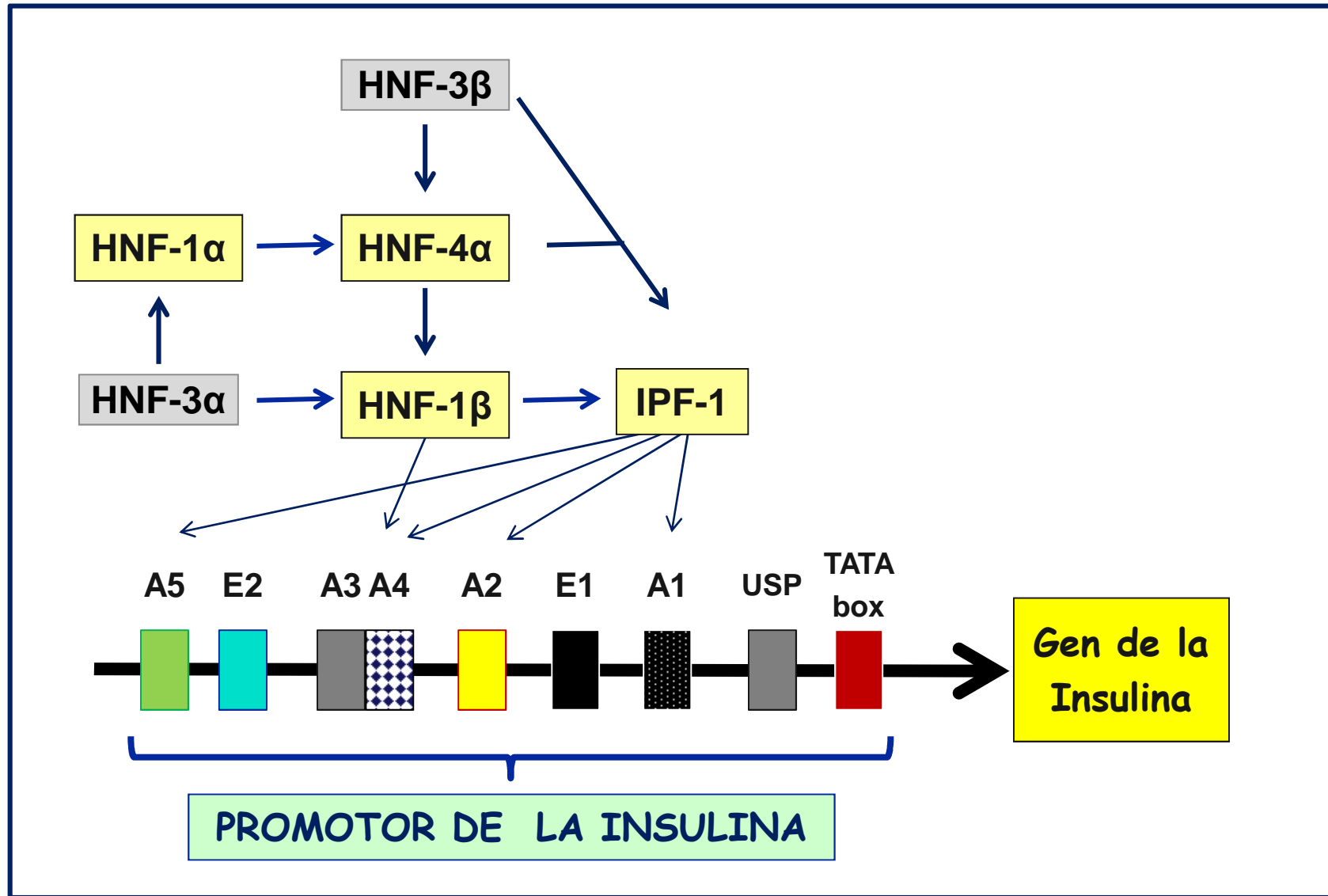
- HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE
- HIPERGLUCEMIA ANTES DE LOS 25 AÑOS
- **NO SIGNOS DE AUTOINMUNIDAD**
- No Necesidad de Insulina inicial
- No Cetonuria y Péptido C presente
- No obesidad
- No Complicaciones macrovasculares



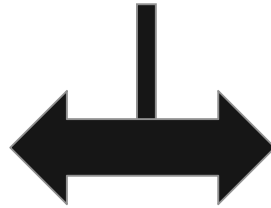
Célula β pancreática



Factores que regulan la Transcripción de la Insulina



Diabetes Monogénica



Comienzo Neonatal

Diabetes Neonatal

- 1 Glucokinasa (Homocigosis)
- 2 Canales de Potasio
Kir6.2
SUR1
- 3 Insulina
- 6 Diab. Neon. Autoinmune
Gen IPEX
- 7 Alter. en 6q24
Etc.....

Otras Diabetes

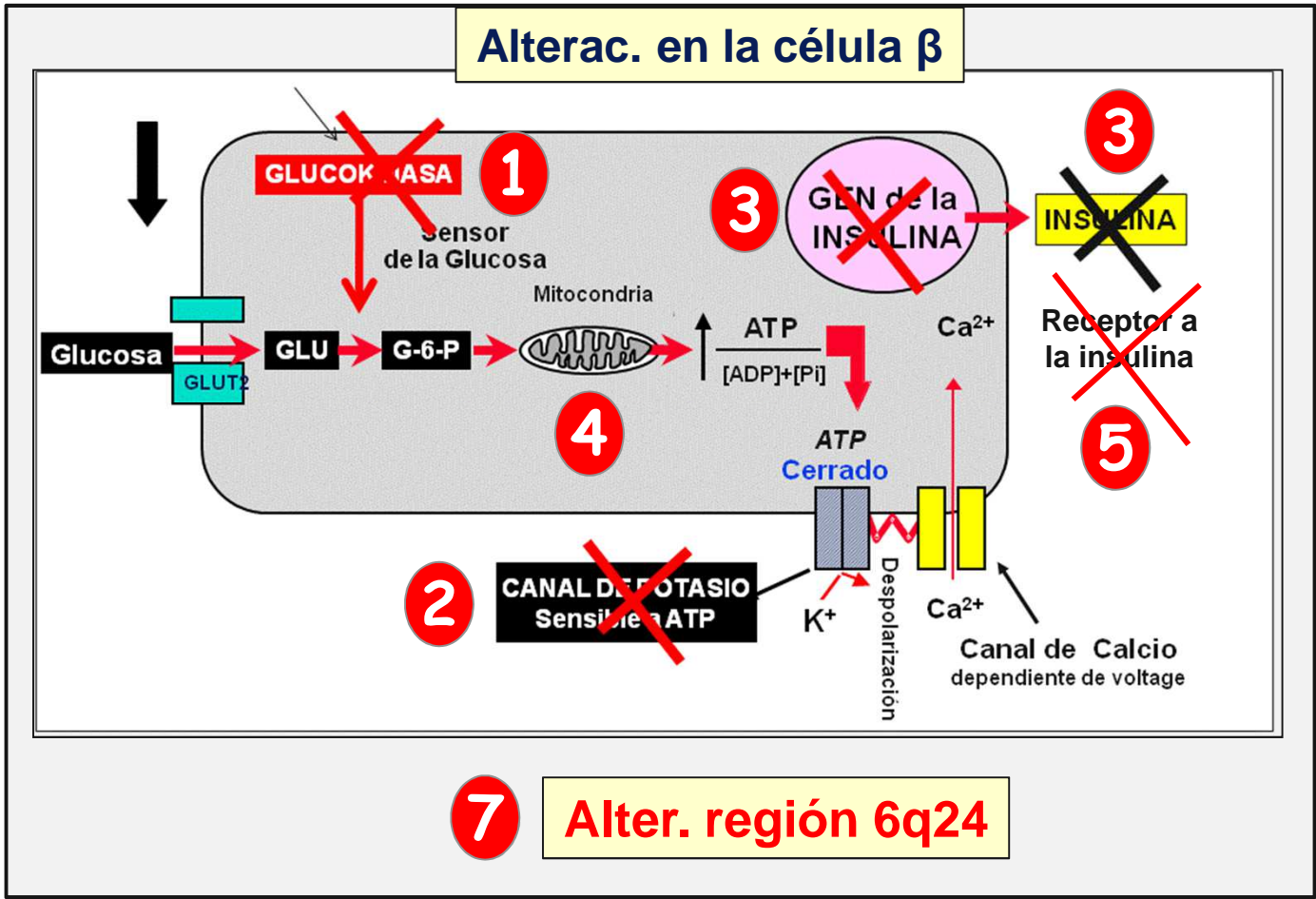
- 5 Receptor Insulina
Leprechaunismo
- 4 Genes Mitocondria
Diab. mitocondrial
Etc.....

Comienzo Posterior

Diabetes MODY

- 1 Glucokinasa (Heterocigosis)
MODY2
 - 8 HNF1 α
MODY3
 - 9 HNF4 α
MODY1
 - 10 HNF1 β
MODY5
 - 11 IPF1
MODY4
Etc.....
- Factores de transcripción

Diabetes Monogénica de Comienzo NEONATAL



Diabetes de Comienzo Precoz o **Diabetes Neonatal no Autoinmune**

6

Diabetes Neonatal Autoinmune

↓

IPEX

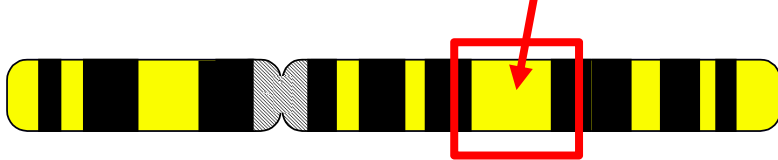
Mutaciones en FOXP3

En la célula Beta pancreática, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, no se produce ATP, No se cierra el Canal de Potasio, No se abre el canal de Calcio, No entra Calcio en la célula y **NO SE SECRETA INSULINA** y se asocia a **DIABETES NEONATAL**

Diabetes Monogénica de Comienzo NEONATAL por alteración en la región 6q24

PERSONA NORMAL

Región
6q24

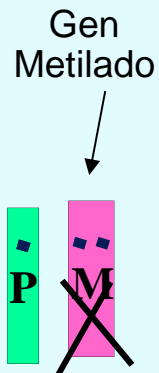


Individuo
Normal

UNA COPIA

Región 6q24 metilada
o inactiva el alelo materno

“imprinting materno”

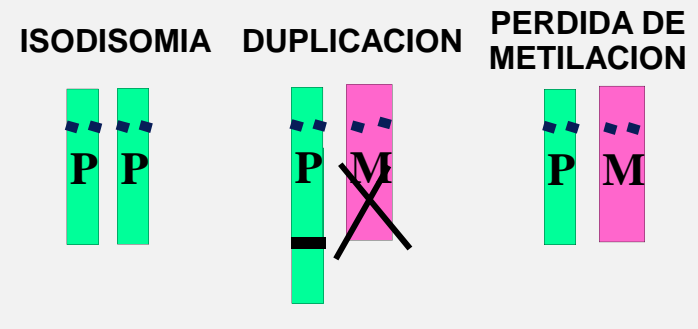


Diabetes neonatal

Etiología

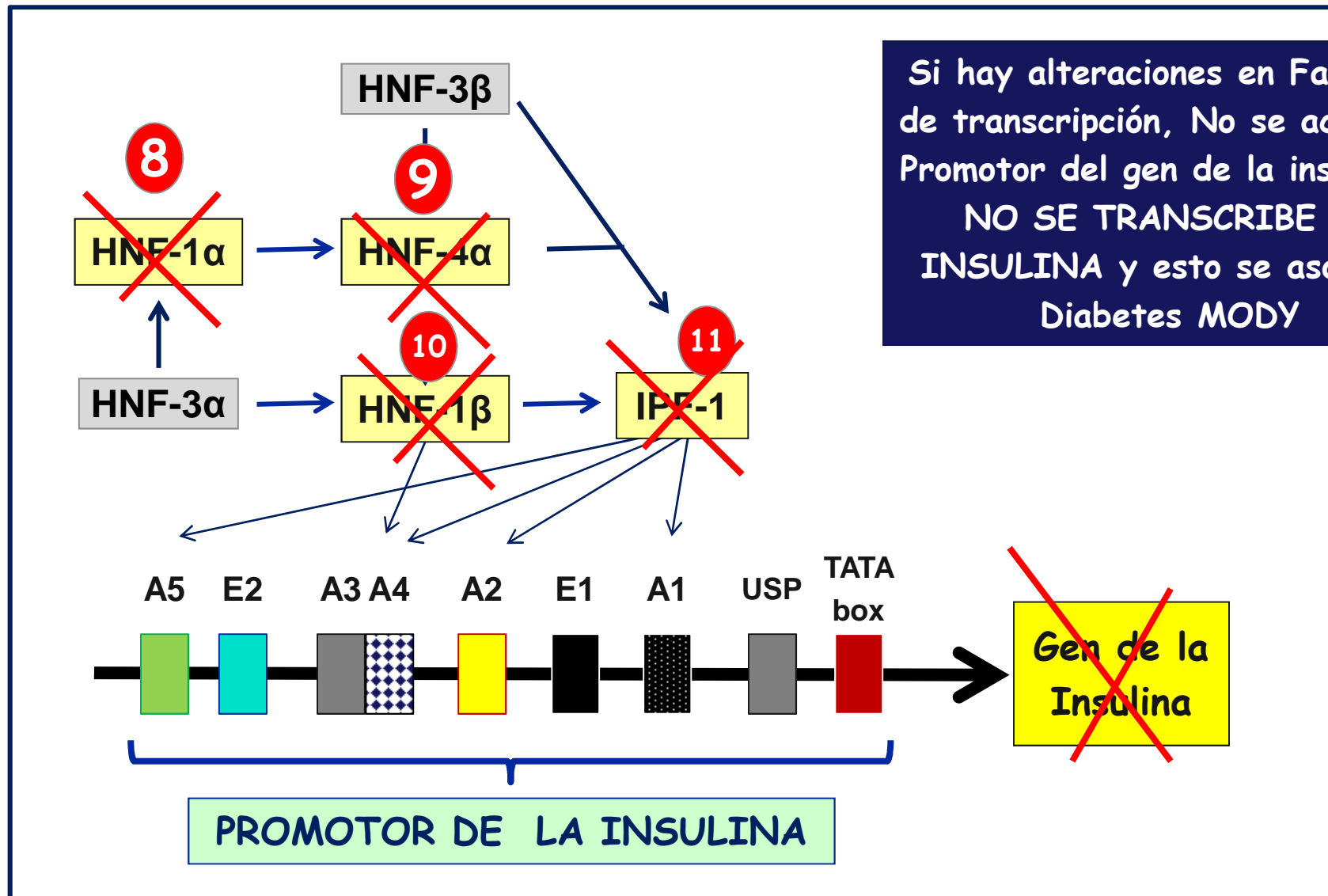
7

DOS COPIAS



Doble copia de la región 6q24, en el cromosoma 6, se asocia con Diabetes Neonatal Transitoria

Diabetes Monogénica de Comienzo Tardío - MODY



DIABETES MONOGENICA

CONCEPTO

Alteraciones en la célula beta pancreática o en los factores de transcripción de la Insulina se asocian con Diabetes Monogénica

En la célula Beta pancreática, **alteraciones en el metabolismo de la glucosa** (alteraciones en la Glucocinasa, en los canales de potasio, en el gen de la insulina),



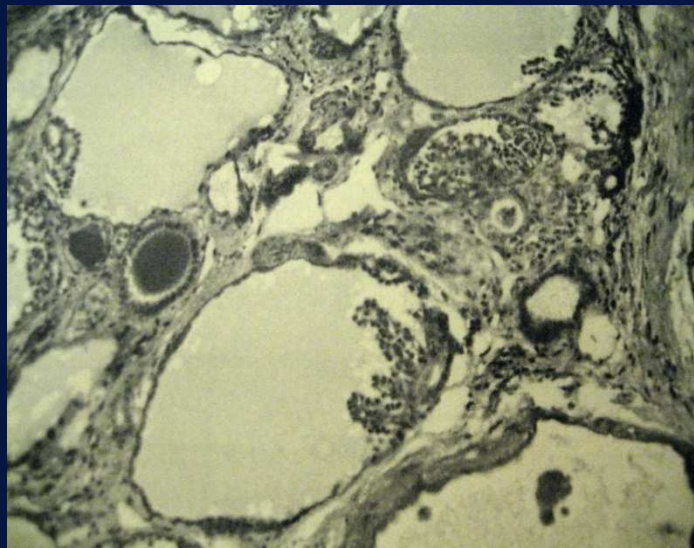
No se produce ATP, No se cierra el Canal de Potasio, No se abre el canal de Calcio, No entra Calcio en la célula

Y NO SE SECRETA INSULINA y se asocia a **DIABETES NEONATAL**

Doble copia de la región 6q24, en el cromosoma 6, se asocia con **Diabetes Neonatal Transitoria**

Si hay **alteraciones en Factores de transcripción**, No se activa el Promotor del gen de la insulina y **NO SE TRANSCRIBE LA INSULINA** y esto se asocia a **Diabetes MODY**

Diabetes Monogénica de Comienzo Tardío MODY 5 (Hnf1- β)



*Biopsia renal con
enfermedad glomeruloquística*



*Ecografía
con quistes renales*

*Relación
GENOTIPO /
FENOTIPO*

Alteraciones renales previas

PRENATAL



Riñón Hiperecogénico

PEDIATRIA



Malform. renales

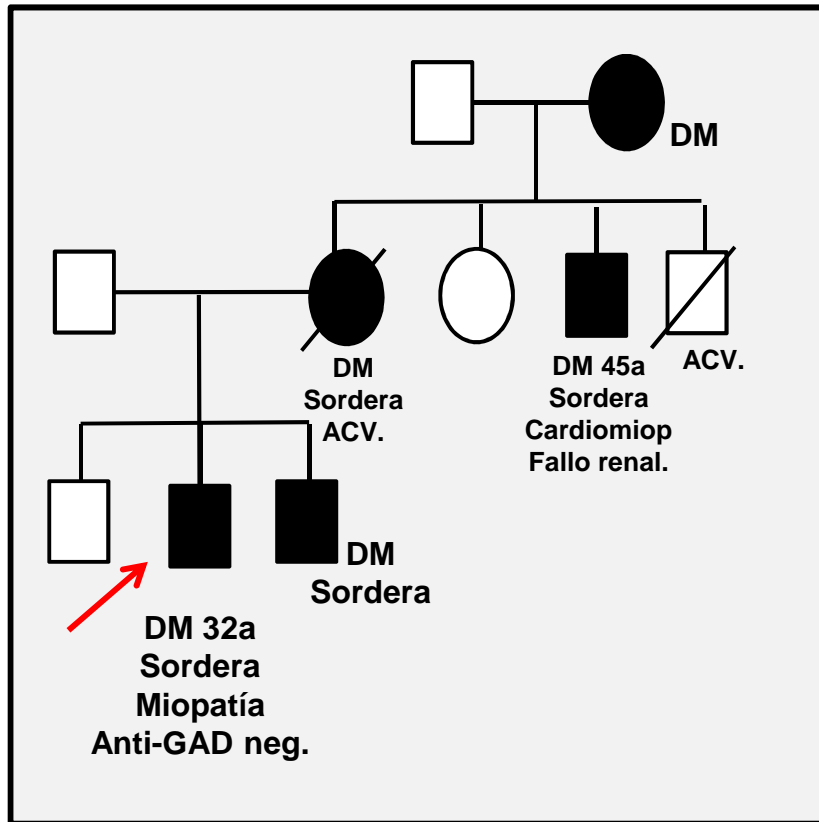
ADULTO



Diabetes MODY
Alteración renal previa

Diabetes y Sordera = Diabetes Mitocondrial

N=2 familias



Diabetes de Herencia materna y Sordera

MIDD (maternally inherited diabetes & Deafness

Miopatía

Alteración renal

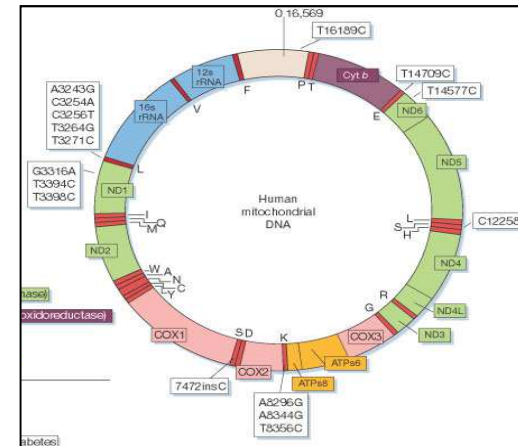
ACV



ADNmit.

mutación m.3243A>G

4



afecta al gen **MTTL1** que codifica el ARNt para el aa leucina, (tRNA leucina 1)

Diabetes e Insulinorresistencia

Alteraciones en el Receptor de la Insulina

5

Otros
S. Berardinelli
.....

Leprechaunismo
S. Donohue

Herencia Autosómico recesiva

Mutaciones en Homocigosis o Doble heterocigosis

Mutaciones en Región Extracelular
Alteración en Unión a la insulina

S. Rabson-Mendenhall

Herencia Autosómico recesiva

Mutaciones en Homocigosis o Doble heterocigosis

Mutaciones en región transmembrana
Alteración en Autofosforilación y transducción de la señal

Insulino-Resistencia tipo A

Herencia Autosómico Dominante

Mutaciones en Heterocigosis

OTROS FENOTIPOS

5

Caso	Sexo	Edad DX	Consang.	Edad gest.	Peso RN	IUGR	Fenotipo	Acantosis Hirsutismo	Macro Genitalia Hiperandrog.	Alt. Dental	Lipodist.	Obesidad
1 - DS	M	10m	?	41	2070	Si	Si	Si-Si	Si	Si	-	-

Hipo/ Hiperglucemia Basal	Glucosa / OGTT mg/dl	Insulina Basal Hiperinsulina / Post OGTT μ U/ml	Genética	Herencia	Exón
Si	38 / 182	Si 11430	Doble heterocigoto	AR	2/3



Severa Insulinoreistencia

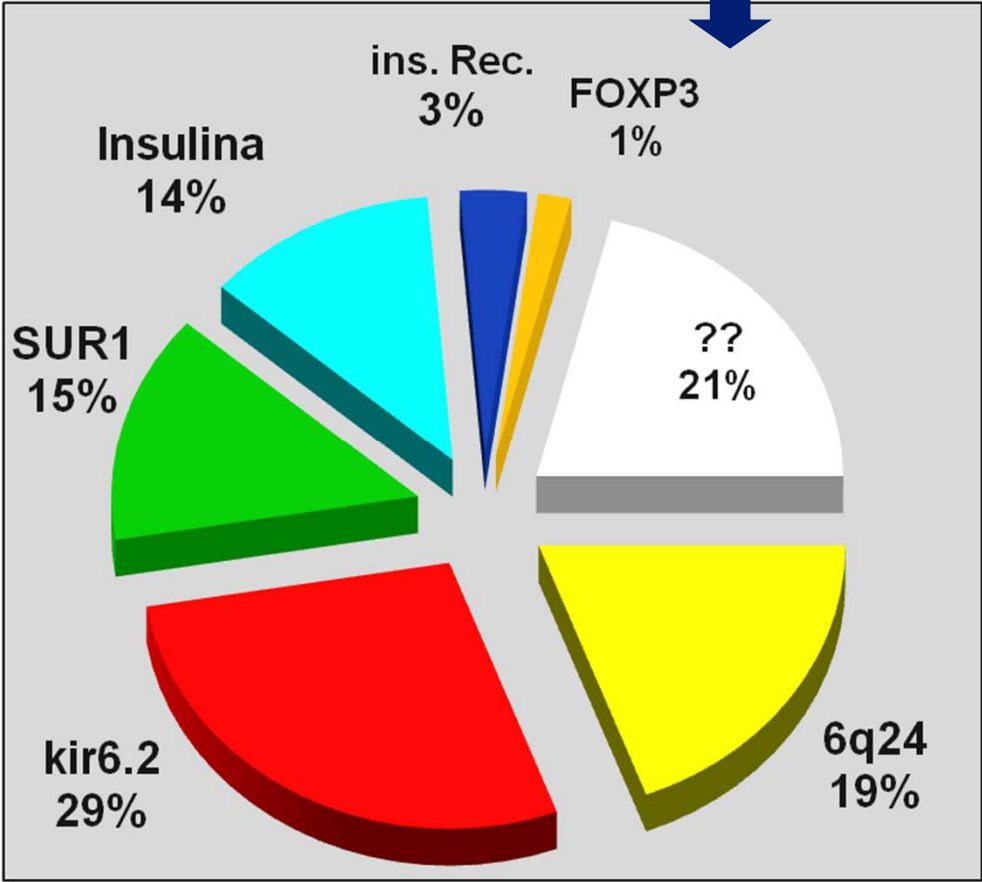
Diabetes Monogénica de Comienzo Precoz (Neonatal)

ANÁLISIS GENÉTICO

Estudio Español de Diabetes Neonatal

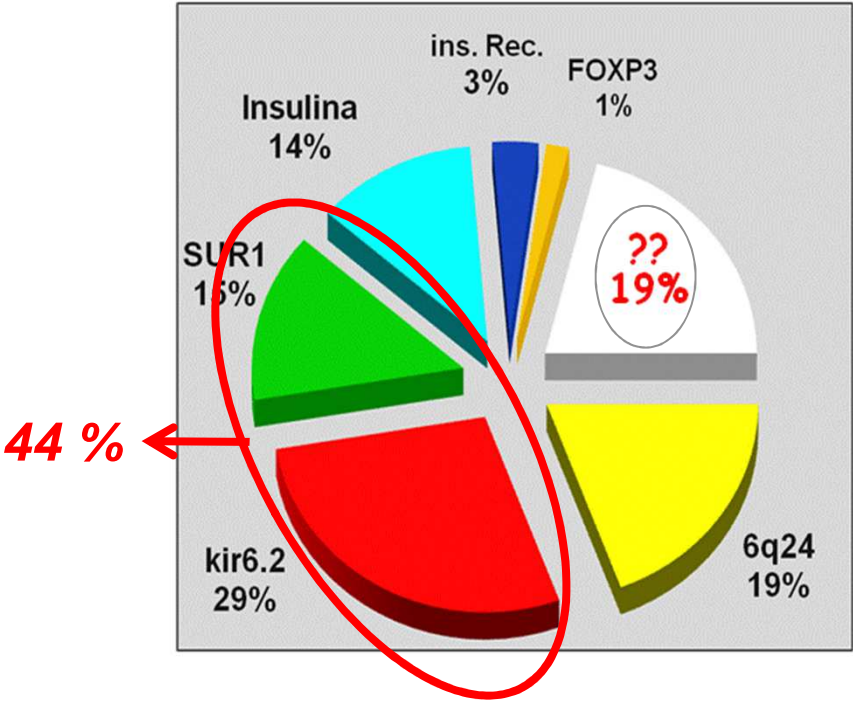
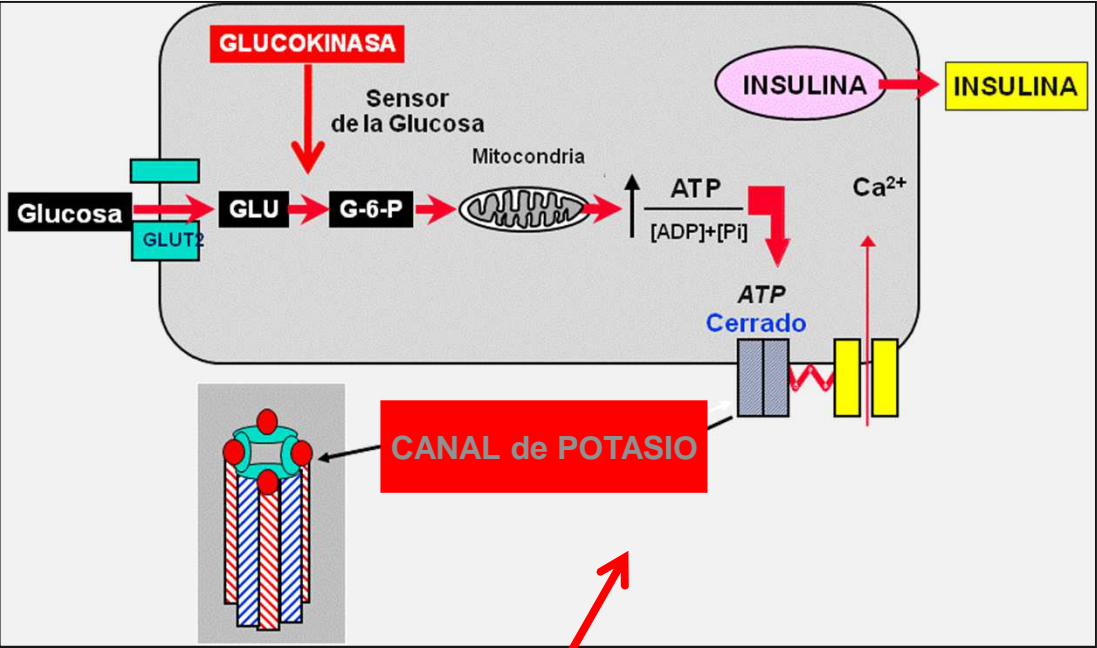


59 familias



Diabetes Monogénica de Comienzo Precoz (Neonatal)

TRATAMIENTO



Los canales de potasio, además de ser el lugar de unión del ATP, son el Receptor de la Sulfonilureas

Las diabetes por mutaciones en Kir6.2 o Sur1, **RESPONDEN a SULFONILUREAS**

Diabetes Monogénica de Comienzo Precoz (Neonatal)

TRATAMIENTO

CAMBIO A SULFONILUREAS



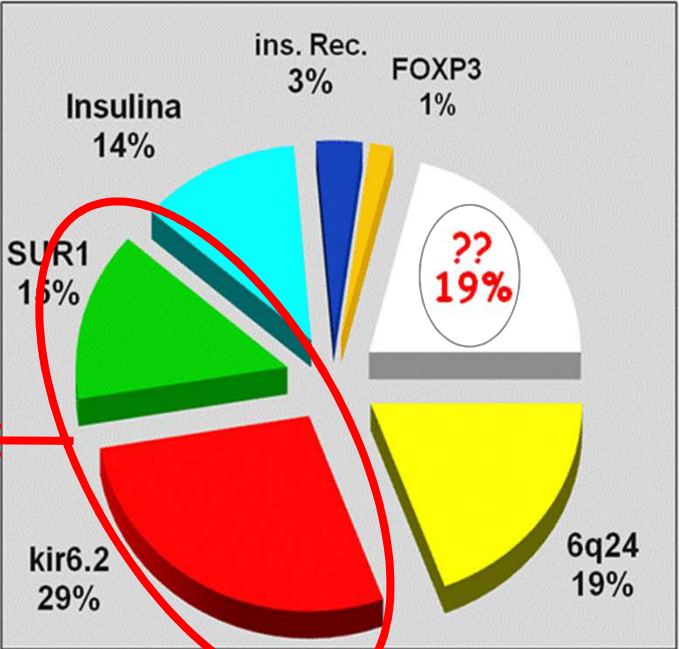
Tratamiento en pacientes con Alteraciones en Canales de Potasio (Kir6.2 y Sur1)

N= 22



Responden a Sulfonilureas

22 (100%)



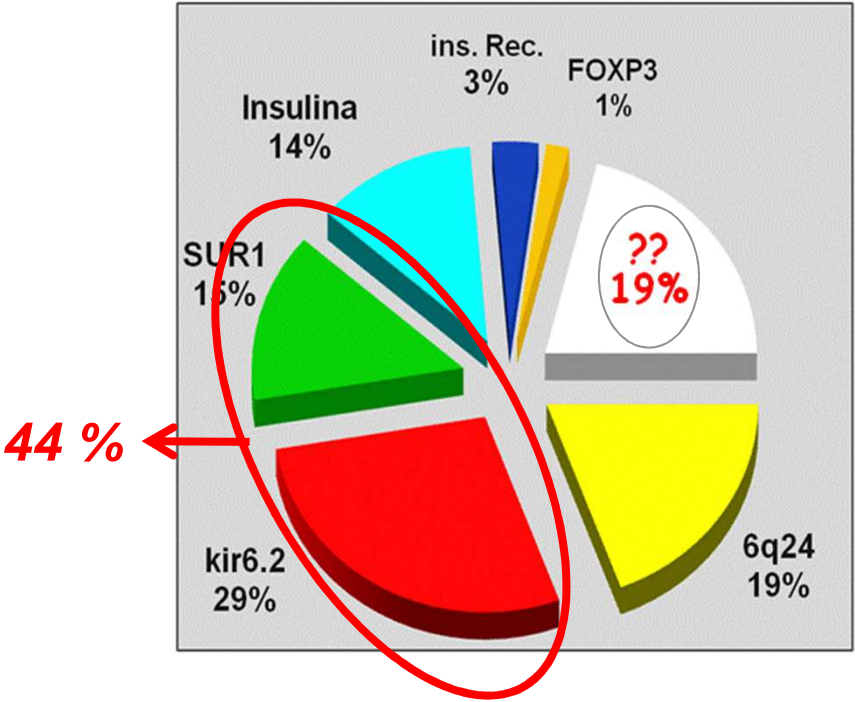
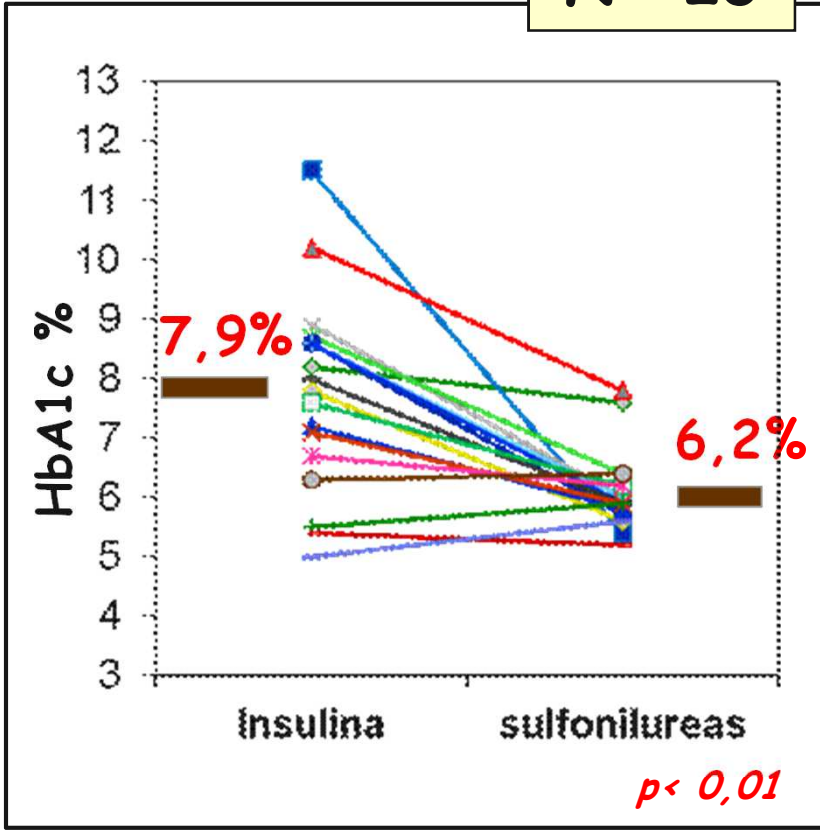
44 %

Diabetes Monogénica de Comienzo Precoz (Neonatal)

TRATAMIENTO

CAMBIO A SULFONILUREAS

N= 23



Diabetes Monogénica de Comienzo Precoz (Neonatal)

TRATAMIENTO

Trastornos Neurológicos 2ª a la mutación en canales de potasio

- ◆ Se expresan en páncreas, músculo esquelético, músculo cardíaco, neuronas (hipocampo, cerebelo, ganglios basales y cortex).



- ◆ Epilepsia
- ◆ Retraso desarrollo
- ◆ Debilidad muscular
- ◆ Dificultad de aprendizaje
- ◆ Hiperactividad



Mejora con
SULFONILUREAS

Implicaciones terapéuticas en la diabetes Monogénica

CONCEPTO

Algunas diabetes monogénicas , aquellas por alteraciones en los canales de potasio,



NO NECESITAN INSULINA.



SE CONTROLAN BIEN CON ANTIDIABETICOS ORALES (Sulfonilureas)



.....Gracias por su Atención

Lcastano@osakidetza.net