



La diabetes neonatal, ejemplo de la relación genética-epigenética

La diabetes en la infancia se agrupa en subtipos dependiendo de patrones genéticos y de mecanismos etiológicos y fisiopatológicos. Cada forma tiene un manejo diferente.

PÁG. 13



ENDOCRINOLOGÍA SE TRATA DE UNA ENTIDAD QUE ENGLOBA ALTERACIONES CON DISTINTO PERfil GENÉTICO

La diabetes neonatal ejemplifica la interrelación de genética y epigenética

→ La diabetes en la infancia se agrupa en varios subtipos, dependiendo de los patrones genéticos y de los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos propios. Cada forma tiene un

manejo diferente, según se ha puesto de manifiesto en el XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes, que se ha celebrado en Málaga.

■ Laura Pérez Torres Málaga

En algunos casos, la diabetes neonatal transitoria ha mostrado que es un trastorno que ejemplifica la interrelación entre la genética y la epigenética en la diabetes, según han resaltado los especialistas que participan en el XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes, que se ha celebrado en Málaga. "Esto seguirá estudiándose y provocará un espectro más amplio de estudios clínicos, ya que a través de una hiperglucemia neonatal podemos llegar al estudio mucho más amplio de otros problemas posteriores", ha concretado Juan P. López-Siguero, del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

La diabetes neonatal, donde tiene mucha importancia el peso del niño al nacer para el pronóstico, que se realiza en los primeros 15 días de vida, no es una entidad única sino un grupo heterogéneo de alteraciones con distintos patrón genético y diferentes mecanismos etiológicos y fisiopatológicos. Por ello la diabetes en la infancia puede ser agrupada en varios subtipos principales como son la diabetes neonatal transitoria o permanente (DMNT Y DMNP), diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2), diabetes tipo MODY, diabetes mitocondrial (DM Mt), diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) o la diabetes asociada a síndromes como el de Down y el de Turner.

La causa de la DMNP no está totalmente esclarecida. Se ha descrito la asociación de DMNP con hipoplasia cerebelosa y con el síndrome de Wolcott-Rallison, lo que sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva.

"Los niños que padecen esta enfermedad son muy difíciles de manejar y necesitan insulinoterapia en pequeñas dosis, ya que presenta hiperglucemia después de haber tenido hipoglucemia", ha informado el médico malagueño y ha añadido que "cuando el niño tiene menos de seis meses la hiperglucemia se trata con insulina y entonces nos podemos cen-



Juan P. López-Siguero, del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

Las alteraciones genéticas más frecuentes son las del cromosoma 6, que se relacionan con el 6q24 y suelen ser diabetes neonatales transitorias

trar en si la diabetes neonatal es transitoria o permanente".

Frecuencia

Asimismo, la frecuencia de la diabetes neonatal en este momento es de uno por cada 400.000 ó 500.000, pero con los estudios epidemiológicos se ha bajado a la mitad, uno de cada 250.000 ó 200.000, y continúa siendo

una enfermedad rara, caracterizada por alteraciones genéticas monogénicas.

De este modo, "la alteración genética más frecuente, dentro de las que conocemos, es la del cromosoma 6, localizada en concreto en la posición 6q24, que en todos los casos suele originar diabetes neonatal transitoria y que obedece a un patrón de impronta genética", ha explicado López-Siguero. Ha hecho hincapié en que "puede ser que ocurra una alteración en la duplicación o, aunque es menos frecuente, durante la traducción y la metilación".

Esto se refiere a la pérdida de la impronta genética en el alelo materno, lo que provoca una duplicación no

Llama la atención la diabetes relacionada con el Kir 6.2, que tiene alteraciones neurológicas y responde peor a las sulfonilureas

equilibrada de la región 6q de origen paterno, isodisomía paterna.

Además, hay que centrarse en las alteraciones en las subunidades del potasio, kir 6.2 y SUR1, que pueden darse tanto en la DMNT como en la DMNP; "quizás sea más frecuente la permanente de kir 6.2 y la transitoria de SUR1".

En cuanto a las investiga-

CONTROL Y MANEJO DE LOS NIÑOS

La actitud terapéutica que hay que tener ante un paciente con un diagnóstico de diabetes neonatal es, en primer lugar, tratarle con insulina o análogos de insulina como son la insulina subcutánea o la bomba de presión continua. "Son niños complejos de tratamiento, con dos o tres semanas de vida, mal nutridos, deshidratados y que necesitan para vivir dosis difíciles de



Bomba de insulina.

administrar, muchas veces a través de una bomba", ha confirmado Juan P. López-Siguero. "Existen pocos casos donde un gen produce alteración de la metilación, como el ZFP 57, que se ha descrito con mayor frecuencia en niños que han nacido a través de una fecundación *in vitro* con otras alteraciones genéticas; también existen otros pacientes con alteraciones de metilación y que no tienen hiperglucemia lo cual no es extraño si no afecta mucho al 6q24".

ciones genéticas, "cambiarán la posibilidad del tratamiento de la DMNP con sulfonilureas para no hacer dependiente a ese paciente de la insulina", ha afirmado el especialista. "La glucocinasa se introdujo posteriormente para los pacientes que tienen una presentación genética muy precoz de la diabetes; también debe ser considerado el gen de la insulina que ahora mismo se relaciona con un 10 ó 12 por ciento de diabetes neonatal".

Rasgos comunes

La alteración en el 6q24 es una enfermedad trifásica; corresponde a niños pequeños en edad gestacional que tienen una DMNT, que debutan pronto, en la primera semana de vida, que no tienen cetoacidosis, remiten también pronto y suelen recidivar después de la pubertad. "Los tiempos son difíciles, porque el seguimiento a largo plazo ha sido de forma irregular, y estará a cargo de los endocrinólogos vigilar si habrá una diabetes posterior", ha dicho López-Siguero y ha insistido en que "la causa más frecuente son las alteraciones del SUR1, los canales de potasio".

En algunas ocasiones, llama la atención la diabetes relacionada con el Kir 6.2, que tiene alteraciones neurológicas. "Es fundamental y permanente la relación de la alteración de la subunidad de potasio kir 6.2 con la diabetes. Estos niños que tienen el síndrome de DEND y presentan estas alteraciones neurológicas parecen responder algo peor a las sulfonilureas y necesitan dosis más altas", ha especificado el endocrinólogo.

Por otro lado, la displasia asociada a la DMNP como causante y asociada a enfermedad hepática es la más frecuente dentro de la diabetes neonatal con consanguinidad. "Es tratable con sulfonilureas permanentes y las dosis pueden abarcar desde 0,1 miligramos por kilo cada 12 horas hasta 0,2 miligramos por kilo al día; algunos casos en el síndrome de DEND puede llegar a una dosis mayor, aunque hay que monitorizar los efectos a largo plazo".