



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Influencia do control glicémico no neurodesenvolvemento de pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1**

**Influencia del control glucémico en el neurodesarrollo de pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1**

**Influence of glycaemic control on neurodevelopment in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus**

**Autora:** Lucía Linares Obarrio

**Titira:** M<sup>a</sup> Rosaura Leis Trabazo

**Cotitora:** Ana María Prado Castro

**Departamento:** Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecología e Obstetricia e Pediatría

**Área de coñecemento:** Pediatría

Xuño 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

# INDICE

<b>1. Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2. Resumen</b>	<b>4</b>
<b>3. Abstract</b>	<b>5</b>
<b>4. Introducción</b>	<b>6</b>
4.1 Introducción	6
4.2 Epidemiología	7
4.3 Patogénesis	7
4.4 Presentación clínica	9
4.5 Diagnóstico de la diabetes	9
4.6 Tratamiento	10
4.7 Complicaciones	11
<b>5. Objetivos</b>	<b>14</b>
<b>6. Material y métodos</b>	<b>15</b>
<b>7. Resultados</b>	<b>16</b>
7.1 - The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence	16
7.2 - Longitudinal Assessment of Neuroanatomical and Cognitive Differences in Young Children with Type 1 Diabetes: Association With Hyperglycemia	18
7.3 - Variations in Brain Volume and Growth in Young Children with Type 1 Diabetes	20
7.4 - Longitudinal Evaluation of Cognitive Functioning in Young Children with Type 1 Diabetes over 18 Months	21
7.5 - Altered Integration of Structural Covariance Networks in Young Children with Type 1 Diabetes	23
7.6 - Compensatory Hyperconnectivity in Developing Brains of Young Children with Type 1 Diabetes	26
7.7 - Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain	28
7.8 - Large Changes in Brain Volume Observed in an Asymptomatic Young Child with Type 1 Diabetes	29
<b>8. Discusión</b>	<b>31</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>34</b>
<b>10. Abreviaturas</b>	<b>35</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>36</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más comunes en la edad pediátrica y su incidencia ha seguido un ritmo ascendente en los últimos años. La desregulación de la glucosa supone numerosos cambios a nivel fisiológico y un aumento del riesgo para déficits neurocognitivos, los cuales han sido ampliamente estudiados a largo plazo, es decir las consecuencias que tiene un mal control glucémico en edad pediátrica y cuales serían sus efectos en adolescentes y edad adulta. En este trabajo se pretende conocer cuáles serían los efectos a corto plazo en ese rango de edad crucial para el desarrollo cerebral.

**Objetivos:** Realizar una revisión sobre la influencia de la DM1 en el desarrollo cerebral en pacientes pediátricos. Se ha estudiado si existen diferencias significativas en el neurodesarrollo de niños que llevan un buen control de la enfermedad frente a niños que no lo tienen.

**Material y métodos:** Se recurrió a la base de datos PubMed, seleccionando manualmente los artículos de interés.

**Discusión:** Se ha realizado una comparación entre los resultados de varios artículos y sus conclusiones, contrastando la información que aportan sobre los distintos temas a estudio.

**Conclusiones:** Un desarrollo temprano de la DM1 y un mal control glucémico con periodos de hipo e hiperglucemias se asocia a cambios en la estructura y en las funciones superiores cerebrales. Gracias a las últimas técnicas de imagen, se pueden observar ligeros cambios a nivel estructural, pero es necesario una mayor investigación que aclare las consecuencias que tienen a corto plazo esas variaciones glucémicas en el neurodesarrollo temprano, remarcando la importancia que tiene un buen control de los valores glucémicos desde el momento del diagnóstico.

**Palabras clave:** DM1; redes neuronales; volumen cerebral; material gris; hipoglucemia; hiperglucemia; cognición; pediatría; cetoacidosis.

## 2. RESUMO

**Introdución:** A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é unha das enfermidades crónicas máis comúns na idade pediátrica e a súa incidencia seguiu un ritmo ascendente nos últimos anos. A desregulación da glicosa supón numerosos cambios a nivel fisiolóxico e un aumento do resgo para déficits neurocognitivos, os cales foron amplamente estudados a longo prazo, é dicir as consecuencias que ten un mal control glicémico na idade pediátrica e cales serían os seus efectos en adolescentes e na idade adulta. Neste traballo preténdese coñecer cales serían os efectos a curto prazo nese rango de idade crucial para o desenvolvemento cerebral.

**Obxectivos:** Realizar unha revisión sobre a influencia da DM1 no desenvolvemento cerebral en pacientes pediátricos. Estudouse se existen diferenzas significativas no neurodesarrollo de nenos que levan un bo control da glucemia, e nenos que non o teñen.

**Material e métodos:** Recorreuse á base de datos PubMed, seleccionando manualmente os artigos de interese.

**Discusión:** Realizouse unha comparación entre os resultados de varios artigos e as súas conclusións, contrastando a información que achegan sobre os distintos temas a estudo.

**Conclusións:** Un desenvolvemento temperán da DM1 e un mal control glucémico con períodos de hipo e hiperglicemias asóciase a cambios na estrutura e nas funcións superiores cerebrais. Grazas ás últimas técnicas de imaxe, pódense observar lixeiros cambios a nivel estrutural, pero é necesario unha maior investigación que aclare as consecuencias que ten a curto prazo esas variacións glicémicas no neurodesarrollo pediátrico, remarcando a importancia que ten un bo control dos valores glucémicos desde o momento do diagnóstico.

**Palabras chave:** DM1; redes neuronais; volume cerebral; materia gris; hipoglicemia; hiperglicemia; cognición; pediatría; cetoacidosis.

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** Type 1 diabetes mellitus (DM1) is one of the most common chronic diseases in the paediatric age group and its incidence has been rising in recent years. Glucose dysregulation entails numerous physiological changes and an increased risk of neurocognitive deficits, which have been extensively studied in the long term, in other words, the consequences of poor glycaemic control in the paediatric age group and its effects in adolescents and adulthood. The aim of this study is to find out what the short-term effects are in this age range, which is crucial for brain development.

**Aims:** To review the influence of DM1 on brain development in paediatric patients. We have studied whether there are significant differences in the neurodevelopment of children who have good glycaemic control and children who do not.

**Material and methods:** We used the PubMed database, manually selecting the articles of interest.

**Discussion:** A comparison was made between the results of various articles and their conclusions, contrasting the information they provide on the different subjects under study.

**Conclusions:** Early development of DM1 and poor glycaemic control with periods of hypo and hyperglycaemia is associated with changes in brain structure and higher brain functions. Thanks to the latest imaging techniques, slight structural changes can be observed, but further research is needed to clarify the short-term consequences of these glycaemic variations on paediatric neurodevelopment, highlighting the importance of good control of glycaemic values from the time of diagnosis.

**Keywords:** DM1; neuronal networks; brain volume; grey material; hypoglycaemia; hyperglycaemia; cognition; paediatrics; ketoacidosis.

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación microvascular y macrovascular con una repercusión en diferentes órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos (1).

En este trabajo nos centraremos en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

La clasificación actual subdivide la DM1 en (2):

- DM1 A o autoinmune: existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena.
- DM1 B o idiopática: describe a aquellos pacientes con insulinopenia inicial, tendencia a la cetosis o cetoacidosis, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Hoy día existen pocos datos sobre su existencia y características en nuestra población por lo que se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico.

A pesar de que el pico de casos se diagnostica entre los 10-12 años, hoy en día sabemos que también puede diagnosticarse una DM1 de características autoinmunes en personas de más de 35-40 años, en las que la presentación clínica puede estar mucho más solapada y no necesitar insulina en el momento del diagnóstico, pero que indefectiblemente precisarán este tipo de tratamiento conforme evolucione y descienda la capacidad para secretar insulina. Hoy día, este tipo de DM se conoce como DM tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult)(3).

## 4.2 Epidemiología

La DM1 supone más del 90% de la DM en la infancia y adolescencia. Encontramos diferencias entre países, por ejemplo, Finlandia (64,2 por 100 000), con una de las incidencias más altas, norte de Europa y Canadá. Por el contrario, en el este asiático (Japón y China 2 y 3 por 100 000, respectivamente), su incidencia es más baja (4). En España, la incidencia media anual obtenida es de 17,69 por 10000 habitantes-año, con variaciones de incidencias también entre comunidades (5).

Por razas, los individuos blancos no hispanos constituyen el grupo racial con mayor incidencia de DM1, seguidos de los de raza negra, los blancos hispanos y, finalmente, los asiáticos. Además, en los meses fríos se detecta la mayor incidencia de DM1, mientras que la estación predominante de nacimiento es la primavera (5). No se observa una clara diferencia entre sexos hasta que llega la pubertad, donde comienza un predominio en varones. Los últimos estudios reflejan un incremento de la incidencia anual mayor en los grupos de edad de 10 a 14 años, y de forma inconsistente en los menores de 5 años (6).

También hay constancia de una agregación familiar en el 10% de los casos, sin un claro patrón de herencia. En la población general vemos que el riesgo es del 0,5%, aumenta a 40% aproximadamente si hablamos de gemelos monocigotos (a los 20 años), en hermanos que comparten los dos alelos HLA vemos un riesgo del 17%, mientras que si comparten solo uno de los alelos es del 6%. El riesgo es mayor en hermanos en los que la DM del probando se diagnosticó a edades tempranas y mayor en los hijos de padres con DM1 (3,6 a 8,5%) que si es la madre la que la padece (1,3 a 3,6%) (4).

Se estima que la incidencia global está aumentando a ritmo de 3,5% en Europa (7), según el estudio Eurodiab, en concreto, en Europa ha ido aumentando en las últimas décadas, con un incremento anual promedio de alrededor del 3,5%. Estas variaciones pueden reflejar un grado distinto de susceptibilidad genética a la diabetes, o ser debidas a una exposición diferente a factores de riesgo ambientales (5).

## 4.3 Patogénesis

Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, el proceso resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos y, como en gran parte de ellas, en la DM1 tipo A, poco conocemos de los factores ambientales desencadenantes y únicamente conocemos algo de los factores genéticos que hacen susceptible a un determinado individuo a padecer la enfermedad (8).

Alrededor de un 30% de riesgo para padecer la enfermedad se asocia a la presencia de determinados haplotipos en la región que codifica para los genes HLA de clase II en el cromosoma 6, y en especial con los alelos HLA DR y DQ. Más del 90% de los DM1A

se asocian a DR3-DQ2 o DR4-DQ8. El 30% de las personas diagnosticadas presentan los dos haplotipos lo que les confiere alta susceptibilidad. Además, la presencia del alelo DQB1 confiere protección frente a la enfermedad (7). A pesar de estos hallazgos, la genética de la DM1 sigue siendo una gran desconocida, que poco a poco se va revelando en los distintos estudios mundiales.

Con independencia de que exista una determinada susceptibilidad genética que predispone a desarrollar una DM1 A, en la práctica clínica diaria debemos tener en cuenta que en el 70-80% de casos en los que se diagnostica un nuevo caso de la enfermedad, no existen antecedentes familiares de la misma (9).

La autoinmunidad tiene gran importancia en estos pacientes ya que en un 80-85% de los DM1 A podemos detectar algún marcador serológico en forma de autoanticuerpos contra el islote pancreático (ICA), contra la insulina (anticuerpos antiinsulina), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anticuerpos anti-GAD) y contra la tirosinofosfatasa (anticuerpos anti-IA-2) (10). En este contexto de autoinmunidad, la DM1A se asocia a otras enfermedades autoinmunes con mayor frecuencia que en la población general (7):

- Hipotiroidismo 1º autoinmune (Ac antimicrosomales) (2-5%).
- Insuficiencia adrenal autoinmune (Ac frente a la 21 OH-asa) (<1%).
- Enfermedad celíaca (Ac antitransglutaminasa) (10%).

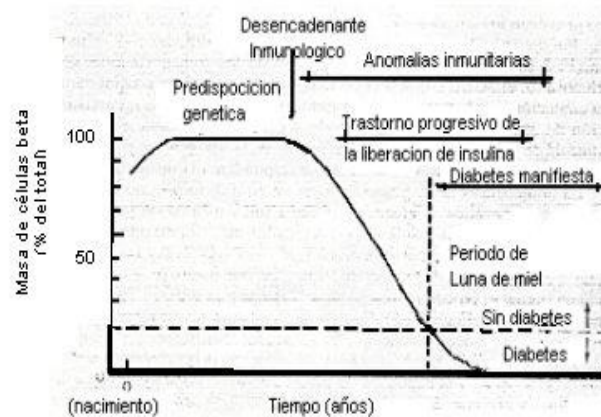
La ausencia de los mismos en alrededor del 10-15% de los pacientes no descarta el diagnóstico de la enfermedad

En la búsqueda para identificar los factores ambientales, ninguno de ellos ha proporcionado resultados concluyentes sobre la etiopatogenia de la DM1 ni ha permitido su prevención (11). Cabe destacar:

- Antecedentes obstétricos:
  - Edad materna >25 años.
  - Preeclampsia.
  - Enfermedad neonatal respiratoria.
  - El bajo peso al nacer confiere protección.
- Virasis: los virus causan diabetes en modelos experimentales animales. Se consideran factores desencadenantes:
  - Infecciones enterovirales (citomegalovirus, Epstein-Barr).
  - Anticuerpos frente virus Coxsackie B4.
- Dieta:
  - Albúmina de la leche de vaca (exposición a edades tempranas).
  - Gluten del trigo.
  - Deficiencia de vitamina D.
  - Ingesta de ácidos grasos omega-3 (relación inversa).
- Factor socioeconómico (mayor incidencia a mayor nivel).

Llama la atención el incremento de DM1 en pacientes con haplotipos HLA de bajo riesgo, que hace cobrar a los factores ambientales un papel esencial en este aumento. A pesar del conocimiento de una clara susceptibilidad genética y la influencia de factores ambientales, hasta este momento se desconoce el antígeno que pone en marcha la

respuesta autoinmune y desarrolla la destrucción de las células beta (7).



Curso natural de la diabetes tipo 1

Los marcadores inmunológicos aparecen después del desencadenamiento del proceso y antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. Luego se produce una declinación de la masa de las células beta y una alteración de la secreción de insulina, aunque se mantiene una tolerancia normal a la glucosa (12). Las características clínicas no se hacen evidentes hasta que se ha destruido aproximadamente el 80% de las células beta. En ese momento, las células residuales no son suficientes para mantener la tolerancia a la glucosa. Después de la aparición inicial de la diabetes, puede haber una fase llamada de “luna de miel”, en la que se controla la glicemia con dosis bajas de insulina que son producidas por las células residuales. Esta fase desaparece cuando se destruyen las células beta restantes y el déficit de insulina es completo.

#### 4.4 Presentación clínica

La DM1 puede presentarse de 4 formas diferentes:

- **Forma clásica:** asociada a polidipsia, poliuria y pérdida de peso, con clínica 10-15 días previos al diagnóstico. Es la forma más frecuente de presentación (>90% de los casos).
- **Cetoacidosis diabética:** clínica metabólica severa asociada a hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. Forma variable entre el 15-35% de los casos.
- **Presentación silente:** poco frecuente y asociada a niños con algún familiar afecto y que son monitorizados frecuentemente.
- La forma **LADA** (diabetes de causa autoinmune en personas adultas) tiene una forma de presentación similar a la DM2 (7).

#### 4.5 Diagnóstico de la diabetes

- Glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl en más de una ocasión.
- Glucemia venosa  $\geq 200$  mg/dl en sujeto con síntomas metabólicos.

- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa.
- HbA1c  $\geq 6,5\%$ , utilizando una técnica de laboratorio estandarizada y confirmando con hiperglucemia. Se aconseja repetir el test en dos ocasiones salvo concordancia clara de clínica y dos test diagnósticos con glucemia.

Otras determinaciones de laboratorio, encaminadas a confirmar la existencia de autoinmunidad frente a la célula beta no son indispensables en todos los pacientes, reservándose para los casos de duda en los que quiere confirmarse el diagnóstico de DM1A (ICA, GAD, tirosina fosfatasa [IA2] y Zn T8) (7).

#### 4.6 Tratamiento

El descubrimiento de la insulina en 1921 por parte de Banting y Best, ha sido el evento más significativo en la historia de la DM1 y el destino de los pacientes diabéticos cambió radicalmente, sin embargo, la insulina exógena no siempre ha proporcionado la regulación metabólica necesaria para evitar enfermedades asociadas (retinopatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular e hipoglucemia)(13).

El término insulino terapia intensiva describe la pauta de insulinización basal-bolus con múltiples dosis de insulina o con sistemas de infusión continua que intentan reproducir las dos secreciones fisiológicas pancreáticas: basal para los periodos de ayuno y prandial para el control de la hiperglucemia postprandial (14). La insulinización intensiva está recomendada en todos los diabéticos tipo 1 desde el momento del diagnóstico. Precisa un nivel de educación diabetológica avanzado que permita modificar las dosis de insulina prandial en función de los niveles previos de glucemia, las raciones de hidratos de carbono y el ejercicio a realizar. Los efectos negativos de este régimen de tratamiento son un mayor número de hipoglucemias y la ganancia de peso.

Las necesidades medias de insulina en este tipo de pacientes son de 0,5-0,8 unidades de insulina por kg de peso. Aproximadamente la mitad de la dosis se inicia en forma de insulina basal nocturna y el resto dividida entre las ingestas según las raciones de hidratos de carbono (HC). El ajuste diario de las dosis debe realizarse en función de los perfiles de glucemia capilar (15).

Un control estrecho de la glucemia se ha asociado a una menor tasa de complicaciones metabólicas a largo plazo, de ahí la importancia de instaurar el tratamiento lo antes posible desde el momento del diagnóstico. Sin embargo, el principal factor limitante para intensificar terapia son las hipoglucemias con un mayor riesgo en niños debido al desarrollo neurológico.

En todos los grupos de edad el objetivo terapéutico es simular la secreción fisiológica de insulina mediante un tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), análogos de acción rápida y retardada, o mediante la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o bombas (BICI). Este sistema es una alternativa al tratamiento basal-

bolus y proporciona un aporte exacto, continuo y controlado de insulina. El BICI disminuye los requerimientos diarios de insulina, con una ligera disminución de las hipoglucemias y se recomienda su uso en pacientes con mal control glucémico o con hipoglucemias incapacitantes que hayan agotado otros tratamientos convencionales (16). La diabetes gestacional con necesidad de optimizar el control metabólico es otra indicación frecuente.

Normalmente, en el tratamiento con múltiples dosis de insulina se usa glargina, detemir o degludec como insulina basal; y aspart, glulisina o lispro brinda para la cobertura de bolo (que sería a la hora de las comidas o como forma de rescate ante una hiperglucemia) (17).

La infusión subcutánea continua de insulina es la mejor manera de imitar el perfil fisiológico de la insulina endógena.

<b>Farmacocinética de insulinas basales y prandiales. (18)</b>			
<b>Tipo de insulina</b>	<b>Inicio de acción</b>	<b>Duración de la acción</b>	<b>Efecto máximo</b>
NPH	1-1,5 horas	De 12-16 horas	6-8 horas
NPL	1-1,5 horas	16 horas	6-8 horas
Glargina U 100	1,5-2 horas	20-24 horas	Sin pico
Glargina U 300	1,5-2 horas	24-32 horas	Sin pico
Detemir	2 horas	14-18 horas	Sin pico
Degludec	1,5-2 horas	24-42 horas	Sin pico
Regular	20-30 minutos	6 horas	2-4 horas
Lispro, aspart, glulisina	10-15 minutos	3-4 horas	1-2 horas

#### **4.7 Complicaciones**

Con el paso del tiempo, las complicaciones de la DM1 en relación con la hiperglucemia pueden afectar los órganos principales del cuerpo, como el corazón, los vasos sanguíneos, los nervios, los ojos y los riñones. Mantener un nivel de azúcar en sangre normal puede reducir, en gran medida, ese riesgo (19).

- **Enfermedades del corazón y circulatorias.** La diabetes aumenta en gran medida el riesgo de tener varios problemas cardiovasculares, como angina de pecho, accidente cerebrovascular, aterosclerosis y presión arterial alta.
- **Neuropatía.** El exceso de azúcar puede dañar las paredes de los capilares que

alimentan los nervios, especialmente en las piernas. Esto puede causar hormigueo, entumecimiento, ardor o dolor que, por lo general, comienza en la punta de los dedos de los pies o de las manos y se propaga gradualmente hacia arriba. El nivel de azúcar en sangre mal controlado puede causar la pérdida de sensibilidad en las extremidades afectadas. El daño a los nervios que afectan el tubo gastrointestinal puede causar problemas de náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. En los hombres, la disfunción eréctil puede ser un problema.

- **Nefropatía.** Los riñones contienen millones de grupos de vasos sanguíneos pequeños que filtran los desechos de la sangre y el daño que produce la diabetes puede causar una insuficiencia o una enfermedad renal en etapa terminal irreversible, que requiere diálisis o un trasplante de riñón.
- **Retinopatía diabética.** La diabetes puede dañar los vasos sanguíneos de la retina, lo que podría causar ceguera. La diabetes también aumenta el riesgo de otros trastornos graves de la vista, como cataratas y glaucoma.
- **Otros trastornos.** Las lesiones en los nervios de los pies o el flujo sanguíneo deficiente en estos aumentan el riesgo de infecciones graves que pueden requerir en casos extremos la amputación del dedo, el pie o la pierna. Además, la diabetes lleva a un aumento de propensión a tener infecciones de la piel y la boca, como infecciones fúngicas y bacterianas.
- **Complicaciones en el embarazo.** Los altos niveles de azúcar en la sangre pueden ser peligrosos tanto para la madre como para el bebé. El riesgo de tener un aborto espontáneo, muerte fetal y defectos de nacimiento aumentan cuando la diabetes no está bien controlada. En la madre, la diabetes aumenta el riesgo de cetoacidosis diabética, retinopatía, presión arterial alta causada por el embarazo y preeclampsia.

La hipoglucemia en el niño y adolescente con diabetes se define como los episodios de glucemia plasmática disminuida menor de 70 mg/dl acompañados de síntomas característicos y que revierten tras la ingesta de HC. Primero aparecen manifestaciones adrenérgicas (temblor, palidez, sudoración fría, bostezos...) y después neuroglucopénicas (conductas extrañas, alucinaciones, obnubilación, coma, convulsiones...) (20). Podemos clasificarla en tres niveles:

- **Nivel 1 o de alerta glucémico (70-54mg/dl):** se trata con carbohidratos de acción rápida y realizar ajuste posológico de los hipoglucemiantes.
- **Nivel 2 o de hipoglucemia clínicamente significativa (<54 mg/dl):** hipoglucemia seria y clínicamente importante.
- **Nivel 3 o de hipoglucemia severa (no tiene punto de corte definido)** Hipoglucemia asociada a disfunción cognitiva severa que requiere ayuda externa para su recuperación.

Las hipoglucemias de repetición disminuyen la calidad de vida y producen un aumento de la mortalidad. Entre los factores de riesgo para la existencia de hipoglucemias destacan la terapia intensiva, la ausencia de respuesta de hormonas contrainsulares

(glucagón, cortisol, catecolaminas), la omisión de ingestas y la realización de ejercicio físico intenso en los momentos de máxima acción de las insulinas (21).

Las estrategias para prevenir las hipoglucemias se basan en la disminución de los objetivos de glucemia (HbA1c), simplificación de los regímenes de insulinización, tratamiento con bomba de insulina y reajuste de las ingestas y ejercicio físico.

Otra de las complicaciones más características es la cetoacidosis diabética, un cuadro de hiperglucemia acompañado de acidosis metabólica debido a la producción de cetoácidos como resultado del metabolismo de las grasas, producida por un déficit absoluto o relativo de insulina. La podemos encontrar en diabéticos tipo 1 en su debut o en otros ya diagnosticados que dejan de ponerse la insulina o que sufren una situación de estrés intercurrente, en la cual aumenta la secreción de hormonas contrainsulínicas (catecolaminas, cortisol, glucagón). El pH se encontrará inicialmente por debajo de 7,30 (después suele normalizarse por la compensación respiratoria) y el nivel de bicarbonato por debajo de 15 mEq/l (4). Se requiere un tratamiento de urgencia ya que puede correr peligro incluso la vida del sujeto. La reposición rápida del volumen intravascular, la corrección de la hiperglucemia y la acidosis y la prevención de la hipopotasemia constituyen los pilares fundamentales para el tratamiento desde el momento inicial.

## **5. OBJETIVOS**

En este trabajo de fin de grado (TFG) basado en el campo de endocrinología pediátrica, se pretende llevar a cabo una revisión de las últimas publicaciones sobre neurodesarrollo en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. Se estudiará si existen diferencias en el desarrollo a nivel cerebral entre niños que llevan un buen control de la glucemia, y niños que no lo tienen, con periodos de episodios hipo e hiperglucémicos.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos del trabajo, se realizó una búsqueda de información la base de datos PubMed, introduciendo las siguientes palabras clave combinadas con operadores booleanos:

- “Diabetes Mellitus 1” AND “brain”
- “Diabetes Mellitus 1” AND “hypoglycemia”
- “Diabetes Mellitus 1” AND “impairment”
- “Diabetes Mellitus 1” AND “cognition”

Los resultados de la búsqueda fueron primero cribados por la edad (comprendidas entre el nacimiento hasta los 18 años); la fecha de publicación del artículo (en los últimos 5 años) y con respecto al idioma, solamente se seleccionaron artículos en inglés. Posteriormente fueron seleccionados manualmente en función de su relevancia con la temática del trabajo (relevancia del título, evaluación el abstract y si procedía, se seleccionaba el artículo entero).

Algunas de las referencias de los estudios seleccionados también fueron revisadas manualmente para identificar estudios adicionales relevantes que pudieran aportar más información al trabajo.

## 7. RESULTADOS

En el presente trabajo, se ha querido recoger las últimas evidencias científicas disponibles acerca del grado de influencia de la DM1 en el neurodesarrollo y el subsiguiente cambio de la neuroimagen en estos pacientes pediátricos. La mayoría de los estudios seleccionados para realizar esta revisión, se centran en un rango de edad comprendido entre los 4 y los 10 años y el tiempo de seguimiento es de aproximadamente 18 meses, periodo en el cual ya se pueden apreciar leves cambios neuronales en relación con el control glucémico llevado a cabo por los sujetos a estudio.

Para una mayor comprensión sobre el tema se procedió a analizar los artículos considerados más relevantes acerca del tema:

### 7.1 - The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence (22)

En este artículo de Fergus J. Cameron, se realiza un análisis de los artículos disponibles hasta la fecha de su publicación (2015), en donde se pone en evidencia la relación entre la DM1 y el daño cerebral a lo largo de las diferentes etapas de la infancia, adolescencia y edad adulta. Además, se analiza la relación que guarda con la salud mental, las rutas y mecanismos de daño neuronal, la hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis manifestando las implicaciones que tienen para el control de la DM1.

Durante el estudio de un grupo de niños en edad preescolar se observó que, con una media de aproximadamente 2 años de duración de la diabetes, la función cognitiva era similar en comparación con los controles sanos. Sin embargo, cuando se subanalizó el grupo según el control metabólico, los niños con niveles más altos de HbA1C tenían menores capacidades cognitivas generales, una velocidad motora fina más lenta y puntuaciones de lenguaje receptivo más bajas.

En los datos aportados con respecto al periodo de la adolescencia tardía y edad adulta temprana, se muestra que, tras un periodo de 12 años de la enfermedad, la imagen de RM muestra una menor densidad neuronal en el grupo con DM1 en relación con los controles. Mediante espectroscopia, se observó una reducción del N-acetilaspártato en los lóbulos frontales y los ganglios basales y un aumento de la gliosis y desmielinización en los lóbulos frontal, temporal y parietal. A pesar de estar emparejados en inteligencia al inicio, después de 12 años, la cohorte de DM1 había perdido 0,3 desviaciones estándar (DE) en puntos de CI y había el doble de tasa de abandono escolar.

A lo largo del artículo se ponen de manifiesto los déficits en las áreas de atención, funciones ejecutivas, eficiencia psicomotora y velocidad de procesamiento de la información en el grupo de DM1, especialmente aquellos con un inicio temprano de la enfermedad y/o un historial de hipoglucemia grave. Además, es muy plausible que dentro de los individuos con un control metabólico subóptimo haya mayores déficits en las

habilidades ejecutivas como la fijación de objetivos, la planificación, la organización, la memoria de trabajo y la flexibilidad mental.

Los metaanálisis que confirman la relación entre la depresión, la ansiedad y los trastornos alimentarios como resultado de un control deficiente en niños y adolescentes con DM1 son en parte explicados por los cambios cerebrales fisiopatológicos que se producen. Las regiones cerebrales que están más implicadas en las variaciones incluyen el hipocampo, la corteza prefrontal y la estructura límbica. Por lo tanto, es probable que las lesiones neuronales en estas áreas tengan un impacto tanto en la cognición como en el bienestar mental. Existen datos que requieren un estudio más exhaustivo en los que se muestran mejoras a corto y largo plazo en el comportamiento, el estado de ánimo y la cognición en los niños que inician el tratamiento con bomba de insulina.

Otro de los aspectos que estudia este artículo es la hipoglucemia como una forma de disglucemia asociada con el daño neuronal. La disfunción cognitiva progresiva se produce por debajo de un nivel de glucosa en sangre de 3,0 a 3,5 mmol/L. Estos efectos parecen ser transitorios, con una rápida recuperación al restablecerse la euglucemia pero la hipoglucemia grave puede provocar una alteración del estado de conciencia, progresando hacia convulsiones o coma y, en última instancia, la muerte. En menores de 6 años, se ha visto que estos episodios tienen un efecto muy pronunciado con una pérdida de 1,3 DE en el CI en comparación con los controles y entre los 6 y 10 años una pérdida de 0,7 DE.

Las lesiones en el córtex, especialmente en las regiones temporal e hipocampal, los ganglios basales y la sustancia negra son apreciables en la neuroimagen de DM1. Además, hay una reducción del N-acetilaspártato en el lóbulo frontal y un aumento de los niveles de trimetilaminas en el lóbulo temporal en un gran porcentaje de pacientes estudiados. Estos metabolitos son marcadores de la densidad o actividad neuronal y el recambio de membranas, respectivamente.

Por otro lado, la hiperglucemia asociada a la cetoacidosis tiene una relación estrecha con el coma o, en el escenario clínico más temido, con el edema cerebral. Esta complicación enigmática y potencialmente mortal de la CAD se observa casi exclusivamente en niños y adolescentes de menos de 15 años. Los datos de RM de los estudios pediátricos han mostrado un coeficiente de difusión aparente (CDA) y un aumento del flujo sanguíneo cerebral, lo que indica que el edema que se desarrolla durante el tratamiento de la CAD puede ser vasogénico. La CAD también puede afectar al cerebro en ausencia de edema cerebral ya que se producen numerosos cambios bioquímicos durante el momento agudo y tras la reanimación como el aumento de los niveles de cetonas y lactato y la disminución de los niveles de N-acetilaspártato. Aunque las alteraciones de los volúmenes cerebrales se resuelvan durante el período inicial posterior a la reanimación se asocian a un nivel más bajo de la memoria retardada y a una peor atención sostenida y dividida a los 6 meses.

## **7.2 - Longitudinal Assessment of Neuroanatomical and Cognitive Differences in Young Children with Type 1 Diabetes: Association With Hyperglycemia (23)**

Este estudio pretende examinar prospectivamente el impacto de la disglucemia en el crecimiento neuroanatómico y el desarrollo cognitivo mostrando las diferencias regionales de volumen de la materia gris y blanca entre los niños diabéticos y no diabéticos según la evolución a lo largo del tiempo y las variaciones en los niveles de glucosa.

Los niños incluidos en el estudio tenían entre 4 y 10 años con (n=144) y sin (n=72) DM1. Todos los participantes en el estudio se sometieron a una RMN estructural de alta resolución y pruebas neurocognitivas exhaustivas al inicio y a los 18 meses y una monitorización continua de la glucosa y HbA1c realizados trimestralmente durante 18 meses.

Los criterios de inclusión incluían 34 semanas de gestación; aparición de la diabetes después de los 6 meses de edad; peso al nacer de 2.000 g; sin trastornos genéticos, neurológicos o psiquiátricos, o discapacidad intelectual, de lenguaje o de aprendizaje; no estar inscrito en programas de educación especial; no déficit visual o auditivo; y ninguna contraindicación para la RM. Los sujetos de control sanos tenían criterios de inclusión similares, excepto que su hemoglobina glicosilada era menor de 6,0% y su glucemia en ayunas de glucosa en ayunas menor de 110 mg/dL. Los grupos estaban emparejados en cuanto a edad, IMC y nivel socioeconómico.

No se observaron diferencias en las puntuaciones de la función cognitiva y ejecutiva entre los grupos a los 18 meses. Sin embargo, los niños con diabetes tenían un crecimiento más lento de la materia gris (especialmente en las zonas de la precuña izquierda, lóbulo temporal, frontal y parietal derecho y la corteza medial-frontal derecha) y la materia blanca (esplenio del cuerpo calloso, el lóbulo superior parietal bilateral, fórceps anterior bilateral y fascículo frontal inferior) que los sujetos de control. Estos cambios se asociaron con una mayor hiperglucemia acumulada y variabilidad de la glucosa, pero no con hipoglucemia, lo que sugiere que la hiperglucemia crónica puede ser perjudicial para el desarrollo del cerebro.

Aunque en estudios anteriores en niños mayores y adultos con T1D se sugiere que los efectos de variabilidad glucémica sobre la estructura cerebral están ampliamente distribuidos, las regiones corticales frontales y parieto-occipitales parecen ser las más vulnerables, sobre todo en individuos con una edad temprana de inicio. En conjunto, las áreas afectadas están asociadas a las funciones ejecutivas, la conciencia interoceptiva y el procesamiento auditivo y del lenguaje. Estas diferencias entre grupos se observaron en regiones cerebrales previamente vinculadas a la hipo e hiperglucemia en niños mayores y en poblaciones diabéticas adultas.

La línea de base de referencia mostró que la hiperglucemia se asociaba con puntuaciones más bajas en las funciones ejecutivas, inteligencia, aprendizaje y memoria. Aunque las diferencias cognitivas eran relativamente sutiles, las diferencias neuroanatómicas eran sorprendentes. Utilizando morfometría basada en vóxeles, se observaron cambios significativos en regiones cerebrales específicas como áreas implicadas en el procesamiento visual-espacial, funciones ejecutivas y memoria de trabajo en niños con diabetes frente a los sujetos de control. También se encontraron diferencias significativas en la microestructura de la materia blanca, lo que sugiere una coherencia de fibras aberrante en los niños pequeños con diabetes; las diferencias se correlacionaron con una mayor duración de la enfermedad, un aumento de la hemoglobina glicosilada y una mayor hiperglucemia.

Este estudio pretende demostrar que la diabetes de inicio temprano afecta significativamente al desarrollo de los volúmenes totales y regionales de materia gris y blanca, con diferencias entre grupos que aumentan con el tiempo. Es de resaltar en el grupo diabético, el crecimiento más lento asociado con la hiperglucemia y la variabilidad de la glucemia, medida por varias métricas, incluyendo la hemoglobina glicosilada, y amplios datos trimestrales de MCG (monitorización continua de la glucosa). Estos estudios proporcionan pruebas sólidas de que el cerebro en desarrollo es un objetivo vulnerable para las complicaciones de la diabetes.

Se había postulado que los cambios cerebrales estarían asociados con la hipoglucemia, ya que esta tiene efectos nocivos en múltiples aspectos de la cognición. Sin embargo, muchas de las diferencias cerebrales observadas aquí no estaban relacionadas, esto puede deberse en gran parte a la limitada exposición a la hipoglucemia para la mayor parte de la cohorte, con concentraciones medias de glucosa en el rango hipoglucémico de sólo el 4,6%, y la hipoglucemia grave fue demasiado infrecuente para realizar un análisis estadístico, ya que sólo hubo ocho eventos en seis pacientes durante los 18 meses de seguimiento.

En la primera infancia, hay una mayor vulnerabilidad al daño cerebral que se manifiesta con una disminución en la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva además de un mayor riesgo de dificultades en el aprendizaje en relación con episodios de hipoglucemia grave. Este periodo de edad temprano tiene gran importancia en parte debido al desarrollo dinámico del cerebro, la maduración y el aumento de la mielinización de los tractos de fibras de la materia blanca. La hiperglucemia crónica puede conducir a la formación de productos finales de glicación y sus receptores, el factor nuclear-kB, un mayor estrés oxidativo e incluso la neurodegradación. Estas correlaciones glucémicas apoyan la noción de que el aumento de la variabilidad de la glucosa puede dañar neuronas en desarrollo y son congruentes con las observaciones de los modelos animales de diabetes inducida por estreptozotocina que muestran cambios degenerativos in vivo de las neuronas y la glía, la desorganización de las vainas de mielina y una reducción del contenido de mielina con la hiperglucemia. Los cambios en la composición de los esfingolípidos cerebrales (ceramidas y esfingomielina) en algunas poblaciones

celulares pueden alterar la señalización celular y causar daño en el tejido cerebral. El mecanismo final de los cambios observados es probablemente multifactorial.

Un concepto importante para entender estos cambios es el de reserva cognitiva según el cual la plasticidad y los mecanismos compensatorios pueden mantener el rendimiento cognitivo ante una lesión en el cerebro en desarrollo. Por lo tanto, las anomalías de neuroimagen identificables en los niños pequeños con DM1 podrían preceder a los déficits cognitivos y conductuales detectables a una edad más avanzada, como los que se observan en las enfermedades neurológicas e incluso en la dislexia.

Con respecto al estudio, aunque las pruebas neurocognitivas siguieron siendo comparables a las de los sujetos de control a lo largo de 18 meses, los volúmenes cerebrales totales y regionales en áreas críticas relacionadas con el aprendizaje procesamiento visual-espacial, y otros aspectos clave de la función cerebral y la ampliación de estas diferencias a lo largo del tiempo sugieren que, en los pacientes más jóvenes con diabetes, el daño neuronal relacionado con la glucosa comienza pronto. Si estos cambios cerebrales podrían mejorar con el tiempo con la casi normalización de los niveles de azúcar en sangre requiere un estudio.

### **7.3 - Variations in Brain Volume and Growth in Young Children with Type 1 Diabetes (24)**

Este estudio longitudinal pretende demostrar el impacto de la DM1 en el volumen cerebral además de la influencia de una edad temprana en el diagnóstico y el grado de afectación de las fluctuaciones de los niveles de glucosa.

Las variaciones de volumen cerebral fueron estudiadas en dos grupos de niños con edades comprendidas entre 4 a 10 años con DM1 (n=141) y sin ella (n=69) durante un periodo de 18 meses mediante RM. Por diseño, todos los participantes nacieron a las 34 semanas de gestación con un peso de 2.000 gramos y no tenían trastornos genéticos, neurológicos o psiquiátricos; no tenían discapacidad intelectual ni problemas de lenguaje o aprendizaje; no estaban inscritos en programas de educación especial; y no tenían deficiencias visuales o auditivas ni contraindicaciones para la RMN cerebral. Además, los participantes con diabetes tenían una edad de inicio superior a los 6 meses, y los sujetos de control tenían una HbA1c menor de 6,0% y un nivel de glucosa en ayunas menor de 110 mg/dL.

Para llevar a cabo el estudio, se usaron análisis basados en superficie como es *FreeSurfer* que puede medir las características superficiales del cerebro, así como estimar con precisión los volúmenes de materia blanca para investigar el impacto de la diabetes de inicio temprano en el desarrollo cortical y el crecimiento regional del cerebro en niños.

El estudio mostró que la DM1 se asocia a una tasa de crecimiento reducida en todas las regiones de la materia blanca del cerebro, lo que sugiere un impacto generalizado en la mielinización durante este periodo de rápido desarrollo del cerebro, en el cual se

encuentra, en una gran mayoría de los diabéticos de inicio temprano, una exposición a la hiperglucemia superior que los diabéticos de inicio más tardío, pudiendo tener consecuencias como deficiencias en la velocidad de procesamiento cognitivo. Un buen ejemplo de esto se puede ver en los modelos animales, en donde las ratas a las que se les provocó hiperglucemia a las 6 semanas de edad tenían menos fibras mielinizadas, una anchura de mielina, así como una velocidad de conducción nerviosa más lenta en relación con los controles a los que se les provocó esa hiperglucemia a las 26 semanas.

Hay una tendencia a una hiperglucemia crónica en los niños con diagnóstico temprano de diabetes debido a que las directrices de tratamiento suelen recomendar objetivos glucémicos más elevados para así evitar caer en periodos de hipoglucemia con los problemas subsecuentes. Sin embargo, numerosos estudios en animales han demostrado que la exposición continua a la hiperglucemia provoca una reducción del contenido de mielina y una desorganización de las vainas incluso en el cerebelo. En conjunto, estos datos sugieren que la hiperglucemia crónica puede ser perjudicial para el cerebro en desarrollo.

Otro de los cambios que se observó en el estudio fue la asociación de las fluctuaciones del nivel de glucosa en sangre en el momento de la exploración con respecto al volumen cerebral. Hubo cambios porcentuales similares en la materia gris y blanca que se han asociado con la deshidratación y la rehidratación. Estas correlaciones entre la glucosa en sangre y el volumen cerebral plantean la cuestión de si el cerebro de un individuo con diabetes sufre más estrés osmomecánico en los procesos de compresión y expansión continua que un cerebro de desarrollo típico. En concreto, la variación de la glucosa en niños con diabetes es cuatro veces superior a la de los adultos sanos. Mientras que unos niveles normales de estrés osmomecánico suelen preservar las conexiones neuronales fuertes, en los niños con diabetes se interrumpen las conexiones de las nuevas sinapsis más débiles, especialmente en la materia gris en desarrollo.

En resumen, este estudio encontró que los niños con DM1, en relación con los sujetos control, tienen un crecimiento significativamente reducido en el volumen de sustancia blanca cortical total, así como de todas las regiones de materia blanca de la corteza cerebral y el cerebelo y estas diferencias fueron más pronunciadas en el extremo de edad más joven. Además, los datos sugieren que las grandes fluctuaciones en los niveles de glucosa pueden llevar a un estrés potencial en el desarrollo del cerebro. Cada vez está más claro que un control más estricto tanto de los niveles de glucosa como de las fluctuaciones glucémicas puede ser beneficioso para el crecimiento del cerebro.

#### **7.4 - Longitudinal Evaluation of Cognitive Functioning in Young Children with Type 1 Diabetes over 18 Months (25)**

La exposición temprana a estados glucémicos extremos se asocia a un menor rendimiento de la memoria además de predisponer a corto plazo a peores resultados cognitivos en niños con DM1.

En este estudio prospectivo se realiza un seguimiento longitudinal para comprender cual es el impacto en la función cognitiva de una exposición glucémica prolongada en el tiempo. Se pudo observar que los niños pequeños con DM1 tienen una trayectoria de desarrollo diferente a lo largo de 18 meses con respecto a los volúmenes de materia gris y blanca en comparación con los controles no diabéticos y estas diferencias están fuertemente correlacionadas con el grado de hiperglucemia experimentado durante el periodo de seguimiento.

El grupo a estudio estaba formado por 144 niños con DM1 (media de HbA1c: 7,9%) y 70 controles sanos emparejados por edad con una edad media de ambos grupos de 8,5 años y una duración media de la diabetes de 3,9 años con una edad media de inicio de 4,1 años. Ambos fueron sometidos a pruebas neuropsicológicas al inicio y después de los 18 meses de seguimiento además de un control glucémico cada 3 meses. Los grupos de DM1 y los grupos de control tenían distribuciones de género, educación de los padres y niveles de ingresos similares. Entre los niños con DM1, el 16% (n = 23) tenía un historial de al menos un episodio de hipoglucemia grave y el 36% (n = 51) tenía antecedentes de CAD antes del estudio de referencia, mientras que el 4% (n = 6) tenía al menos un episodio de hipoglucemia grave y el 3% (n = 4) tenía antecedentes de CAD entre el estudio inicial y el estudio de seguimiento de 18 meses.

Los dominios cognitivos que se seleccionaron para ser evaluados en el estudio fueron: CI, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria y velocidad de procesamiento, pero las puntuaciones de los dominios no difirieron entre los grupos durante los 18 meses de seguimiento, sin embargo, en el grupo de DM1, un historial de CAD se correlacionó con un menor CI y una mayor exposición a la hiperglucemia se correlacionó con un peor rendimiento en las pruebas de funciones ejecutivas. Además, los niños con diabetes de inicio temprano (< 5 años en el momento del diagnóstico) tienen más probabilidades que aquellos con un inicio más tardío en tener peores resultados cognitivos en los dominios del CI, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria y velocidad de procesamiento. Otro dato a mayores que se tuvo en cuenta fue la puntuación de depresión infantil informada por los padres, que fue utilizada como covariable adicional, ya que la presencia de síntomas depresivos puede tener un efecto nocivo en la cognición.

Tanto uno o más episodios de hipoglucemia grave en la infancia (con convulsiones o pérdida de conciencia) como la hiperglucemia crónica, se han asociado con peores resultados cognitivos y diferencias de volumen cerebral, en concreto, en zonas como la preuña izquierda (en la corteza parietal y occipital izquierda) y los lóbulos frontal, temporal y parietal derechos; además de una menor velocidad de procesamiento y menor inteligencia. La neuroimagen de referencia también reveló diferencias generalizadas en la materia blanca de los jóvenes con DM1, más en aquellos con mayor duración de la enfermedad y mayor exposición reciente a la hiperglucemia. Cabe resaltar que hubo dos casos de CAD moderada y dos casos de CAD de gravedad desconocida entre el inicio y los 18 meses que duró el estudio.

Las diferencias en la función cognitiva entre los niños con y sin DM1 no empeoraron a lo largo de 18 meses que duró el estudio. De hecho, se observaron mejoras comparables en el rendimiento, en las pruebas cognitivas, aprendizaje y la memoria como se esperaba a lo largo del tiempo en ambos grupos siendo los resultados similares. Esto contrasta con las diferencias significativas en los volúmenes regionales de materia gris y blanca y crecimiento general del cerebro observado en los niños diabéticos.

El patrón de preservación de la función cognitiva frente a las diferencias de crecimiento estructural entre la línea de base y los 18 meses podría sugerir la existencia de una reserva cerebral en el grupo de DM1. Sabemos por otras poblaciones clínicas que los cambios anormales en la estructura cerebral pueden preceder manifestaciones clínicas como, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson se sabe que el agotamiento de las células dopaminérgicas en la sustancia negra debe alcanzar un cierto umbral antes de que se manifiesten problemas clínicos. En la esclerosis múltiple, los cambios estructurales y funcionales en el hipocampo se producen con una función de memoria intacta. En la DM1 de inicio en la infancia, la exposición a largo plazo a la disglucemia puede conducir a un deterioro subclínico, cambios neuronales que se acumulan hasta que se vuelven clínicamente relevantes a través de pruebas cognitivas y conductuales estandarizadas. Por lo tanto, la posibilidad de un impacto cognitivo retardado es especialmente probable teniendo en cuenta lo que ya sabemos sobre la cognición en la infancia de la DM1 y la duración de la enfermedad.

En conclusión, los niños que obtuvieron resultados más bajos en las medidas de funcionamiento ejecutivo fueron el subgrupo de personas con un alto grado de hiperglucemia crónica durante 18 meses. También se observaron hiperintensidades de la materia blanca clínicamente relevantes de forma más temprana en relación con los casos de diabéticos. Los hallazgos recientes en la literatura para adultos, combinados con estos resultados proporcionan un claro mensaje de que es necesario un control más escrupuloso que evite la exposición prolongada a la hiperglucemia, especialmente en el caso de aquellos con inicio en la infancia, sin duda, uno de los grupos más vulnerables.

### **7.5 - Altered Integration of Structural Covariance Networks in Young Children with Type 1 Diabetes (26)**

Este es el primer estudio publicado hasta la fecha en donde se examinan las redes estructurales de covarianza y la solidez de los modelos de redes cerebrales en niños pequeños con DM1; para ello, se aplicó un análisis teórico de gráficos para comprobar si la organización estructural del cerebro en una cohorte de niños pequeños con DM1 está alterada en comparación con los controles sanos.

Estudios previos sugieren que hay una influencia de la DM1 en la organización de las redes estructurales a largo plazo (tras 20 años desde el inicio de la enfermedad) y muestran cambios generalizados en la estructura de la materia gris en adultos con DM1. Sin embargo, los efectos a corto plazo de la DM1 en el desarrollo de las redes cerebrales a

gran escala han sido poco estudiados. Por lo tanto, en este trabajo se examinó el efecto de la DM1 de inicio temprano en la integración y segregación de la red mediante la comparación de la longitud de las redes entre niños pequeños con DM1 y niños sanos teniendo en cuenta que la primera infancia es la etapa en donde se producen los cambios más significativos por lo que es crítica para la maduración de los principales tractos de materia blanca, la mielinización y para el desarrollo cerebral, especialmente la zona del córtex de asociación.

Un total de 214 niños de entre 4 y 10 años, 141 de ellos con DM1 y 69 controles sanos fueron emparejados por edad contando que no tuvieran antecedentes de trastornos genéticos o mentales, discapacidad intelectual o de aprendizaje. Los criterios de elegibilidad específicos para niños con DM1 incluían la edad de inicio de la diabetes a los 6 meses y el uso de insulina durante al menos un mes. Los controles no diabéticos tenían una HbA1c menor del 6% y/o glucemia en ayunas de 110 mg/dL.

Esta organización de las redes cerebrales evoluciona durante la infancia y la adolescencia de una arquitectura local a una topología más integrada que facilita las funciones cognitivas de nivel superior. La alteración del patrón normal de desarrollo de la conectividad estructural puede afectar significativamente en los resultados neurocognitivos. Por lo tanto, es importante comprender los posibles efectos de la DM1 de inicio temprano en las redes cerebrales de los niños pequeños.

Existen varias líneas de evidencia que muestran el gran impacto que tiene la DM1 en la organización global de las redes cerebrales. En primer lugar, aunque los mecanismos que subyacen a los efectos dependientes de la diabetes en el SNC son relativamente desconocidos, los datos aportados por estudios en animales y humanos sugieren que la desregulación de la glucosa puede aumentar el estrés oxidativo, alterar la integridad de la BHE, la función de transporte, la actividad de los neurotransmisores en los microvasos cerebrales, e incluso provocar daños neuronales. Por otra parte, los estudios neuropsicológicos en niños con DM1 sugieren déficits en varios dominios cognitivos, incluyendo velocidad de procesamiento, atención y funciones ejecutivas que son atendidas por redes neuronales distribuidas e integradas a lo largo del cerebro.

En relación con los controles sanos, los niños con DM1 mostraron un volumen reducido de materia gris bilateral en varias regiones, entre ellas el cerebelo, precuña, cuña, cisura calcarina, lingual y fusiforme y un mayor volumen de materia gris en el giro prefrontal ventrolateral y dorsolateral izquierdo, temporal superior y medio. Además de la disminución en múltiples vías de materia blanca que conectan las regiones frontal, temporal, parietal y occipital, también alteradas en niños pequeños con DM1. Estos cambios neuroanatómicos generalizados podrían afectar a la organización de las redes cerebrales a gran escala y reflejan, hasta cierta medida, la conectividad anatómica. La idea se apoya principalmente en los estudios que muestran un cierto grado de concordancia entre las correlaciones morfométricas y los datos basados en el tracto de la materia blanca.

Las covariaciones morfométricas también reflejan conectividad funcional, estudios anteriores muestran una similitud significativa entre la covarianza estructural y las redes funcionales en estado de reposo. La mayoría de los nodos de estas redes no son vecinos entre sí, pero pueden ser alcanzados desde otros nodos distantes mediante un pequeño número de saltos o pasos, estas conexiones reflejan una organización que permite un procesamiento eficiente de la información global y local a través de una alta segregación e integración. En concreto, la densa conectividad local entre las regiones vecinas permite el procesamiento eficiente de la información a nivel local, mientras que la presencia de pocas conexiones de largo alcance permite un procesamiento rentable de la información a nivel global.

La integración global reducida de la red de DM1 podría reflejar una deficiencia o un retraso en el desarrollo de las conexiones de largo alcance en estos niños. Esta deficiencia se ha estudiado previamente en niños con trastornos del neurodesarrollo, como TDAH y trastorno del espectro autista. En general, las lesiones cerebrales a una edad temprana influyen en la trayectoria de la conectividad cerebral en la infancia como ocurre en trastornos cerebrales graves como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, esquizofrenia y esclerosis múltiple, así como en condiciones con déficits neurocognitivos sutiles, como el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo leve.

El cerebro joven puede ser bastante robusto desde el punto de vista funcional ante una lesión neuronal conservando una capacidad de regeneración y recuperación. Sin embargo, hay estudios que sugieren que las habilidades cognitivas emergentes durante la infancia son más susceptibles a los daños y, en consecuencia, los niños pequeños pueden ser más vulnerables a las lesiones neuronales en comparación con los mayores.

Son varios los mecanismos neuropatológicos asociados a la diabetes que podrían explicar las alteraciones observadas, entre ellos se encuentran el estrés oxidativo, la alteración de la actividad de los neurotransmisores, la gliosis, los cambios en la osmolaridad, la viabilidad de las células neuronales y la glicosilación no enzimática de la mielina del SNC. Muchos de estos procesos pueden afectar al desarrollo neuronal, concretamente a la maduración y la mielinización observándose en la RM alteraciones significativas en la estructura de la materia blanca en múltiples vías que unen los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal en niños pequeños con T1D. También se han notificado alteraciones generalizadas de la materia blanca en las regiones parahipocampal, temporal y prefrontal.

En el estudio se comparó la solidez de los modelos de redes cerebrales en respuesta al daño neural entre ambos grupos. Los resultados sugieren que la red de las personas con DM1 es más vulnerable a los fallos aleatorios en cascada en comparación con los sujetos control. Además, apoyan el hallazgo de una estructura más regularizada en la red de los niños diabéticos. Teóricamente, las redes con una estructura más regularizada tienden a ser más vulnerables a los fallos aleatorios en cascada debido a la falta de conexiones de alta calidad al azar debido a la falta de nodos altamente conectados y una menor integración global que proteja la red contra la fragmentación en respuesta a la eliminación aleatoria de nodos.

En resumen, los resultados sugieren que mientras que las redes neuronales de ambos grupos seguían una organización global altamente integrada, la de los DM1 mostró una mayor vulnerabilidad a las lesiones neuronales y una longitud significativamente más amplia, lo que sugiere una menor integración global de las redes cerebrales en este grupo de niños. Está claro que la DM1 de inicio temprano afecta negativamente a la red de covarianza estructural coincidiendo con los datos de neuroimagen anteriores en donde se aprecian cambios neuroanatómicos asociados. Si estos hallazgos afectarán a la función cognitiva a medida que los niños se hagan mayores requiere más estudios.

### **7.6 - Compensatory Hyperconnectivity in Developing Brains of Young Children with Type 1 Diabetes (27)**

En este estudio se examinaron los datos de RM en niños pequeños con DM1 (n=57) en comparación con sujetos control sin diabetes (n=26) con una edad media de 7,5 años. Los resultados que se obtuvieron sugieren una mayor conectividad en las redes cerebrales de los niños con DM1 en comparación con los sujetos control sin diabetes. Además, este aumento de conectividad se asoció positivamente con el funcionamiento cognitivo en la DM1, lo que sugiere un posible papel compensatorio en la conectividad hiperintrínseca del cerebro en los niños con esta condición.

Varios estudios anteriores han descubierto que los individuos diagnosticados de DM1 a una edad temprana (previo a 4 años) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar déficits neuropsicológicos en edades posteriores. Sin embargo, aún se sabe muy poco sobre los efectos nocivos de la DM1 en el funcionamiento coordinado de las regiones cerebrales en los niños pequeños.

Dos estudios han utilizado previamente la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI) para examinar las diferencias en la conectividad intrínseca entre regiones cerebrales en adultos con DM1 en comparación con los sujetos control sin diabetes. Los autores mostraron que, durante la hipoglucemia, los sujetos con DM1 mostraban un aumento de la RSFC (resting state functional connectivity) en las regiones cerebrales prefrontal e insular derecha. Además, el aumento de la conectividad se asoció positivamente con niveles de hemoglobina glicosilada más altos lo que podría reflejar una respuesta adaptativa del cerebro a la hiperglucemia crónica.

En otro estudio, van Duinkerken et al. examinaron las alteraciones de la RSFC en adultos con DM1 y cómo estas varían con la progresión de la enfermedad (según el grado de microangiopatía). En comparación con los sujetos control, los individuos con DM1 sin microangiopatía mostraron una mayor conectividad en las redes implicadas en los procesos motores, mientras que los individuos con DM1 con microangiopatía mostraron una disminución de la conectividad en redes similares. Además, el aumento de la conectividad se asoció a una mayor velocidad de procesamiento de la información y capacidad cognitiva general.

Sigue existiendo una importante laguna de conocimiento con respecto a cómo la DM1 afecta a la conectividad funcional en los cerebros jóvenes, por eso en este estudio se pretende examinar cómo la DM1 de inicio temprano en niños (de 4 a 11 años) afecta a la RSFC en comparación con individuos de la misma edad y sexo sin diabetes. Se observó que la disglucemia en estos niños está asociada a una conectividad aberrante dentro y entre redes además de una disminución en el rendimiento de cuatro dominios cognitivos, incluyendo la inteligencia (CI), el funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje y la memoria, y la velocidad de procesamiento.

Varios mecanismos plausibles pueden explicar esta conectividad intrínseca observada. El primero de ellos sería un aumento de conectividad como reacción a la pérdida de conectividad en otra parte. Otra explicación podría ser que el aumento de la conectividad sea un signo de reorganización funcional del cerebro como un mecanismo compensatorio en respuesta a las aberraciones de la estructura cerebral. Dicha reorganización se produce teóricamente por medio de una mayor activación y sincronización de regiones o redes cerebrales. Los trabajos previos de redes en estado de reposo han mostrado un aumento de la RSFC en las primeras etapas de los trastornos cerebrales. Curiosamente, la reorganización funcional y los cambios resultantes en la RSFC se consideran un fenómeno temprano y finito, ya que los cambios compensatorios acaban perdiéndose con la progresión de la enfermedad.

En el presente estudio, se observa un aumento de conectividad entre la región prefrontal y las regiones insular y temporales asociados positivamente con el rendimiento cognitivo en el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento. Además, el aumento de la conectividad asociada a las regiones del giro lingual se relacionó positivamente con el rendimiento en el dominio cognitivo del aprendizaje y la memoria en el grupo con DM1. Estos datos sugieren que el aumento de conectividad podría ser compensatoria y debida a la reorganización funcional.

Las nuevas pruebas de neuroimagen en humanos sugieren que los ganglios basales facilitan el procesamiento perceptivo auditivo a través de un bucle auditivo-cortico-estriatal. Se informaron anomalías en la percepción auditiva cualitativa, a pesar de una audición normal, en adultos jóvenes con DM1. Por lo tanto, es plausible especular que el aumento observado en la conectividad de la red interna entre las redes auditivas y de los ganglios basales en los niños pequeños podría facilitar la compensación de las alteraciones del funcionamiento auditivo relacionado con la diabetes.

En conclusión, en este estudio se muestran diferencias en la RSFC en niños muy pequeños con DM1 en comparación con sujetos control sin diabetes emparejados por edad y sexo. Los resultados proporcionan pruebas preliminares de la reorganización funcional del cerebro, una hiperconectividad con un papel compensatorio a los efectos adversos de la DM1 en el cerebro de edad temprana. Para una mejor comprensión de estos cambios en la RSFC en el desarrollo y la vida en niños con DM1, se están llevando a cabo estudios longitudinales a largo plazo.

## 7.7 - Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain (28)

Este estudio observacional examina si los antecedentes de CAD están asociados con cambios en el desarrollo cognitivo y cerebral en niños pequeños con DM1. Para ello se analizaron los datos cognitivos y de imágenes cerebrales de 144 niños con DM1 con edades comprendidas entre los 4 y los 10 años. Los participantes se agruparon según la historia de gravedad de CAD: nula (n=86); leve (n=12); moderada (n=18) y grave (n=12) además se realizó a cada uno pruebas cognitivas y de imagen de RM al inicio y a los 18 meses del estudio. Se excluyeron los niños con trastornos neurológicos o psiquiátricos, problemas de aprendizaje, prematuridad (menor de 34 semanas de gestación), bajo peso al nacer (menor de 2.000 g) y los que tenían contraindicaciones para la RM.

Los valores de glucosa en sangre se controlaban y se exigía que estuvieran entre 70 y 300 mg/dL durante las pruebas cognitivas, así como antes y después de las RM. Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD incluyen la hiperglucemia (glucosa en sangre mayor de 200 mg/dL) con un pH venoso de 7,3 y/o bicarbonato de 15 mmol/L. Para la gravedad de la acidosis, se clasifica en leve (pH venoso 7,21-7,3 y bicarbonato 11-15 mmol/L); moderada (pH 7,11-7,2 y bicarbonato 5-10 mmol/L), y grave (pH menor de 7,1 y bicarbonato menor de 5 mmol/L).

Existen pocos estudios que hayan examinado los efectos de un episodio de CAD en el desarrollo cognitivo y cerebral desde una perspectiva longitudinal, especialmente en niños pequeños con DM1. El objetivo de este estudio es determinar cómo la gravedad de un episodio de CAD se asocia con cambios longitudinales en la memoria y en el cerebro en niños pequeños (4-10 años) con DM1.

La CAD es la causa aguda más común de morbilidad y mortalidad en los jóvenes con DM1. Un episodio de CAD tiene efectos estructurales agudos en el cerebro como el edema cerebral y cambios en el volumen. Se han observado sutiles problemas emocionales y de aprendizaje, así como una mayor falta de concentración y atención tras un episodio de CAD siendo esto informado por los padres.

El grupo con cetoacidosis moderada/grave tuvo un mayor crecimiento del volumen total de materia blanca (VMB) en regiones parietales, occipitales, frontales y temporales además de un aumento del volumen total de materia gris (VMG) y puntuaciones del CI y del rendimiento cognitivo significativamente inferiores al grupo control durante el intervalo de 18 meses de estudio. Además, se comprobó que los efectos de un episodio moderado/grave de CAD pueden ser observables tiempo después afectando al crecimiento cerebral debido a esa isquemia aguda que se produce en el cerebro y al aumento de la liberación de factores inflamatorios y citoquinas durante este periodo crítico del neurodesarrollo.

La estructura y función del hipocampo se ha relacionado con el procesamiento espacial y la memoria de trabajo. La vulnerabilidad de esta estructura a los procesos de isquemia y reperfusión cerebral hace que los individuos con episodios graves de CAD obtengan puntuaciones más bajas en el rendimiento de la memoria, especialmente en la

espacial, en comparación con el grupo que tuvo episodios leves. Los hallazgos inmunohistoquímicos muestran la presencia de marcadores neuroinflamatorios en el hipocampo de individuos que murieron de CAD.

Otra de las diferencias encontradas en el estudio de niños con antecedentes de CAD moderada/grave, fue un CI medio más bajo en comparación con el grupo sin/leve CAD tras 18 meses del estudio. De forma similar a estos hallazgos, en un metaanálisis de la disminución cognitiva asociada a la DM1, Tonoli et al. informaron de una disminución del rendimiento de la función ejecutiva, el coeficiente intelectual a escala completa y la velocidad motora en estos niños.

Este es el primer estudio que examina específicamente los efectos posteriores a la CAD moderada/grave en niños pequeños y el efecto sobre el desarrollo cerebral y la función cognitiva de forma longitudinal. Los datos obtenidos indican que incluso un único episodio de CAD moderada/grave en niños muy pequeños con DM1 puede tener efectos a largo plazo y se asocia con puntuaciones cognitivas más bajas y un crecimiento cerebral alterado. Aún así, son necesarios más estudios para evaluar si el diagnóstico precoz de la DM1 y la prevención de la CAD pueden ayudar a reducir el efecto que tiene a largo plazo en el cerebro en desarrollo.

### **7.8 - Large Changes in Brain Volume Observed in an Asymptomatic Young Child with Type 1 Diabetes (29)**

Existen pocos casos descritos en la literatura asociadas a grandes variaciones en las imágenes cerebrales de pacientes pediátricos con DM1 producidas a corto plazo. Sin embargo, en julio de 2018 el equipo de investigación de Mazaika describió un caso que refleja el extremo de los cambios producidos en la neuroimagen en relación con amplias variaciones glucémicas.

El sujeto a estudio es un varón con diagnóstico de DM1 a la edad de 5,6 años con una capacidad cognitiva apropiada para la edad desarrollo y ninguna otra condición médica conocida. Las resonancias magnéticas a las edades de 6,5 y 8,0 años mostraron una disminución del 13,5% en el total de la materia gris y un aumento del 165% del volumen ventricular. Estos cambios se revirtieron parcialmente a la edad de 11,8 años.

El nivel de glucosa en sangre previo a la exploración de los 6,5 años era de 63 mg/dL y los niveles de HbA1c fueron 8.8%, antes del escáner a los 8 años, era de 324 mg/dL y de 10.5%, y 169 mg/dL con HbA1c 11.4% antes del escáner a los 11,8 años.

Las correlaciones estimadas entre la glucosa en sangre y el volumen del cerebro sugieren que un aumento de 159 mg/dL de glucosa en sangre disminuiría el volumen total del tejido cerebral en un 1,4% del total. Por tanto, se plantea la cuestión de si el cerebro de un individuo con diabetes se somete a más estrés osmomecánico por la continua compresión y expansión en comparación con un cerebro con desarrollo normal. Este

mayor nivel de fluctuaciones de volumen que se observan en los niños con diabetes puede perturbar las conexiones de nuevas sinapsis más débiles, particularmente en el desarrollo de la materia gris. En este caso, la respuesta anormalmente grande de volumen podría asociarse a un sistema de regulación de volumen celular dañado y como agravante el estrés osmótico debido las amplias variaciones en la glucemia.

Estudios longitudinales recientes han mostrado grandes cambios en el volumen de la materia gris reversibles, incluyendo un 2,3% de aumento tras la recuperación de la anorexia nervosa y una disminución del 6% a los 2 meses de una carrera de ultramaratón. Así, este caso proporciona observaciones de un cambio inusualmente grande y reversible del volumen cerebral. Además, sirve como un recordatorio de las grandes tensiones osmóticas que la diabetes puede imponer al cerebro debido a los niveles extremos y la variabilidad de condiciones glicémicas y las asociadas a la deshidratación.

## 8. DISCUSIÓN

En la presente revisión, se seleccionaron varios artículos sobre el impacto de la DM1 en el neurodesarrollo de niños en edad pediátrica, periodo crucial en el cual, se ha demostrado que un mal control de la glucemia tiene repercusiones en las funciones cerebrales superiores a largo plazo.

Una gran parte de los artículos revisados coinciden en la metodología y diseño epidemiológico, número y características de los pacientes con un rango de edad comprendido entre los 4 y los 10 años y un tiempo de seguimiento de 18 meses. Además, los criterios de exclusión de los participantes en los estudios son bastante homogéneos: se excluyeron todos los niños con trastornos neurológicos o psiquiátricos, problemas de aprendizaje, prematuridad, bajo peso al nacer y los que tenían contraindicaciones para la realización de las pruebas de imagen cerebral.

El problema que hemos encontrado en la realización del trabajo ha sido el número reducido de estudios que demuestren las consecuencias a corto plazo en cerebros aún en desarrollo ya que la gran parte que hay publicados, se centran los cambios en cerebros ya maduros de adultos, es decir, tras varias décadas desde el momento de diagnóstico de la DM1. Por ello, el número de artículos incluidos en este trabajo ha sido limitado ya que se excluyeron los que incluían rangos de edad superiores a los 14 años o que estudiaran enfermedades concomitantes.

A pesar de esto, los resultados de los artículos disponibles concuerdan en que no se observan grandes cambios a nivel estructural ni en la función cognitiva durante el periodo de seguimiento en comparación con los grupos control (niños sin DM1); sin embargo, sí que se aprecian diferencias cuando se subdividen los grupos teniendo en cuenta el control metabólico. Es decir, los niños que presentaron amplias fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre tienden a tener menores puntuaciones en las pruebas de función cognitiva además de una reducción apreciable en la neuroimagen cerebral del volumen de materia gris y blanca.

En el artículo de Fergus J. Cameron (22), se pone en evidencia el impacto de la diabetes sobre la función cerebral a lo largo de la infancia, dejando patente la importancia de mantener unos niveles de glucosa estables para evitar una disminución de la actividad neuronal, menores capacidades cognitivas generales y puntuaciones en el CI más bajas. Además, hace referencia a la relación que puede haber entre la depresión, la ansiedad y los trastornos alimentarios como resultado de un control subóptimo de la glucemia debido a cambios fisiopatológicos que implican variaciones en regiones como el hipocampo, la corteza prefrontal y la estructura límbica.

Mauras et al. (23) estudian de manera más específica el impacto de una hiperglucemia prolongada en el volumen cerebral, demostrando que existe un crecimiento más lento de la materia gris y blanca con menores puntuaciones en las funciones ejecutivas,

inteligencia, aprendizaje y memoria demostrando que no solo los periodos de hipoglucemia tienen efectos nocivos en este periodo de edad tan vulnerable.

De manera paralela, Tandy Aye et al. (28) mediante un estudio longitudinal, ponen en valor como un solo episodio de CAD se asocia con cambios estructurales agudos debido al edema cerebral producido con el consiguiente aumento generalizado del volumen total de materia blanca y gris. Tras este proceso, se han observado una reducción en el aprendizaje y en la memoria en estos niños pequeños con DM1, sin embargo, los resultados no han sido del todo concluyentes por lo que es necesario una mayor investigación sobre este fenómeno que en muchos casos es el debut de los casos de DM1.

Un caso que nos pareció interesante incluir en el trabajo en relación con estos cambios en el volumen cerebral estudiados anteriormente, fue descrito por el equipo de Mazaika en julio de 2018 (29). El paciente diagnosticado de DM1 a los 5 años y medio, experimenta una disminución del total de materia gris cerebral junto con un aumento del volumen ventricular de un 165% en relación con unos niveles de glucemia que llegaron a alcanzar los 324 mg/dL a los 8 años en el momento del escáner. Es decir, hay una correlación entre la disminución del volumen cerebral cuando se elevan los niveles de glucosa en sangre, como posible respuesta a una situación de estrés osmomecánico debido a fluctuaciones glucémicas muy extremas.

Otro de los estudios de Mazaika et al. (29) incluidos en este trabajo demuestra mediante un análisis basado en superficie que, estima los volúmenes con una mayor precisión, un impacto en el desarrollo del cerebro a nivel global, debido a las fluctuaciones y el estrés al que es sometido a estas edades tempranas.

Además de cambios estructurales observados en la neuroimagen, se ha evaluado si hay diferencias significativas sobre la función cognitiva en los niños DM1 tras 18 meses de seguimiento. En el estudio prospectivo de M. Allison Cato et al. (25) tras un seguimiento longitudinal, se observa que la DM1 no predispone a peores resultados en los dominios cognitivos con respecto a los controles sanos, sin embargo si que se observan diferencias en los niños con un historial de CAD que se correlacionó con un peor rendimiento en las pruebas de funciones ejecutivas. Por tanto, queda suficientemente demostrado que es necesario un control mucho más escrupuloso de los niveles de glucosa para evitar caer en estos extremos potencialmente dañinos.

Con respecto a las formas de adaptación del cerebro a los cambios que se producen debido al estrés al que es sometido en niños diabéticos, se encuentra un mecanismo de conectividad intrínseca como una posible respuesta a la hiperglucemia crónica. El estudio llevado a cabo por Manish Saggar et al. (27) concluye que la reorganización funcional observada mediante estudios de rsfMRI está en relación con la conectividad aberrante en la estructura cerebral derivada de la progresión de la enfermedad, pero es necesario seguir investigando en este campo para lograr entender cuáles son los mecanismos finales de los procesos llevados a cabo para suplir el daño ocasionado por la DM1

Por último, uno de los conceptos más novedosos es el estudio de las redes de covarianza estructural (26), en donde se examina la organización del cerebro de niños con DM1 y si este está alterado con respecto a los controles sanos. Existe un déficit en el desarrollo de conexiones a largo alcance en estos niños lo que sugiere una mayor vulnerabilidad a las lesiones neuronales y una menor integración global a nivel cerebral lo que lleva a los déficits observados en los estudios previos en campos como la atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.

No obstante, esta revisión tiene algunas limitaciones que deben ser tenidas en consideración ya que existe heterogeneidad en cuanto a los temas a tratar, es decir, no se pudo hacer tablas comparativas con los resultados de los estudios ya que aunque todos tienen la base común de la influencia de la DM1 en el cerebro de los niños pediátricos, unos se centraron en cambios neuroanatómicos de volumen, estructura de materia gris y blanca y otros en cambio en el deterioro de funciones cognitivas o mecanismos compensatorios de hiperconectividad.

Teniendo todo esto en cuenta, es de gran importancia la realización de una investigación exhaustiva tanto en los mecanismos implicados en el daño como en las consecuencias que tiene la DM1 en la población de edad pediátrica ya que el impacto sobre los cerebros en desarrollo sigue siendo un gran desconocido. Esto puede tener importantes implicaciones en la predicción de la severidad y pronóstico además de la posibilidad de considerar manejos más agresivos en determinados casos para evitar fluctuaciones extremas de la glucemia que deriven en secuelas permanentes que les condicionen a largo plazo.

## 9. CONCLUSIONES

La DM1, enfermedad caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas es actualmente, una de las patologías crónicas más frecuentes en los niños. Está asociada con una desregulación de la glucosa que contribuye a numerosos cambios fisiológicos, así como a un mayor riesgo de déficits neurocognitivos. Estas variaciones, están asociadas con cambios observables en la neuroimagen que gracias al desarrollo de nuevas técnicas sofisticadas han permitido medir directamente el impacto de la DM1 sobre el desarrollo del cerebro, demostrando una pérdida de volumen de materia gris y blanca, además de diferencias en la conectividad y la microestructura.

Aunque la DM1 suele aparecer en la infancia o la adolescencia, una edad temprana de inicio, generalmente anterior a los 4-7 años, se asocia con síntomas cognitivos más graves que la diabetes de inicio tardío; por tanto, los efectos pueden ser especialmente evidentes en el desarrollo de niños muy pequeños. En particular, este grupo de edad es especialmente propenso a experimentar oscilaciones extremas de hiperglucemia e hipoglucemia; de ahí que las actuales directrices de tratamiento para los niños pequeños permitan cierta exposición a la hiperglucemia para reducir los riesgos neurológicos de la hipoglucemia grave, situación de mayor riesgo para esta franja de edad.

Hasta la fecha, gran parte de la investigación terapéutica en la DM1 se ha centrado en los sistemas de órganos afectados por la patología microvascular y sobre todo en los efectos que tiene la DM1 a largo plazo, en adultos. Es por eso, que la siguiente frontera debería ser la exploración y estudio de terapias que protejan el neurodesarrollo y dificulten la neurosenescencia incluyendo nuevas formas de sustitución de la insulina por medios mecánicos o biológicos evitando o frenando el desarrollo de cambios a nivel cerebral como los previamente mencionados en el trabajo.

## 10. ABREVIATURAS

**DM1** – Diabetes Mellitus tipo 1

**LADA** – Diabetes de causa autoinmune en personas adultas

**ICA** – Autoanticuerpos contra el islote pancreático

**HbA1C** – Hemoglobina glicosilada

**HC**- Hidratos de carbono

**MDI** – Múltiples dosis de insulina

**ISCI o BICI** – Infusión subcutánea continua de insulina o bombas de infusión continua de insulina

**BHE** – Barrera hematoencefálica

**FFA** – Ácidos grasos libres

**SNC** – Sistema nervioso central

**CAD** – Cetoacidosis diabética

**ADC** – Coeficiente de difusión aparente

**RM** – Resonancia magnética

**VBM** – Morfometría basada en voxel

**EEG** – Electroencefalograma

**CI** – Coeficiente intelectual

**VMG** – Volumen de materia gris

**VMB** – Volumen de materia blanca

**FLAIR** – Recuperación de la inversión atenuada de fluido

**RsfMRI** – Resonancia magnética funcional en estado de reposo

**DTI** – Tensor de difusión de imagen

**CPT2** – Connors continuous performance test

**CDA** – Coeficiente de difusión aparente

**MCG** – Monitorización continua de glucosa

## 11.11. BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano JA. Diabetes mellitus. *Offarm*. 2006;25(10):66-78.
2. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-38.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
4. Castellanos RB. Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica . :10.
5. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12.
6. Vilardell C. El aumento de la diabetes tipo 1 y 2 en niños y adolescentes. :6.
7. Guía clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-1/>
8. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-38.
9. Villar J. Susceptibilidad genética a padecer enfermedades V. *An Pediatr (Barc)*. 2001;54:51-3.
10. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-38.
11. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(4):149-51.
12. Abarzúa J, Alvarado C, Aravena A. Diabetes *mellitus* tipo 1: aspectos genéticos. *Medwave* [Internet]. 1 de marzo de 2005. Disponible en: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3365>
13. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(9):449-56.
14. Terapia intensiva de insulina :: Diabetes Education Online [Internet]. Disponible en: <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/terapia-intensiva-de-insulina/>
15. Diabetes e insulina [Internet]. Federación Española de Diabetes FEDE. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/insulina/>

16. Vázquez F, Barrio R, Goñi MJ, Díaz-Soto G, Simón Muela I, González Blanco C. Documento de consenso sobre el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en el medio hospitalario. *Av Diabetol*. 2015;31(3):81-8.
17. Cálculo de la dosis de insulina :: Diabetes Education Online [Internet]. Disponible en: <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-1/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-1/medicamentos-y-terapias/terapia-con-insulina-para-la-diabetes-tipo-1/calculo-de-la-dosis-de-insulina/>
18. Fundamentos del uso de la insulina basal - Revista Galenus [Internet]. Disponible en: <https://www.galenusrevista.com/Fundamentos-del-uso-de-la-insulina.html>
19. Diabetes\_Angel Cervantes \_1 F - UNIVERSIDAD REGIONAL DEL SURESTE Bioqu\u00edmica Médica Q.B.P Raymundo Audiffred S\u00e9nchez Angel Cervantes Matus Grado 1 | Course Hero [Internet]. Disponible en: <https://www.coursehero.com/file/83425556/Diabetes-Angel-Cervantes-1-Fdocx/>
20. Hipoglucemia en la diabetes [Internet]. Federación Española de Diabetes FEDE. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/complicaciones/hipoglucemia/>
21. Pertierra Cortada Á, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *An Pediatr Contin*. 2013;11(3):142-51.
22. Cameron FJ. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):911-27.
23. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770-9.
24. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, Buckingham B, White NH, Tsalikian E, et al. Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-85.
25. Cato MA, Mauras N, Mazaika P, Kollman C, Cheng P, Aye T, et al. Longitudinal Evaluation of Cognitive Functioning in Young Children with Type 1 Diabetes over 18 Months. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(3):293-302.
26. Hosseini SMH, Mazaika P, Mauras N, Buckingham B, Weinzimer SA, Tsalikian E, et al. Altered Integration of Structural Covariance Networks in Young Children With Type 1 Diabetes. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(11):4034-46.
27. Saggat M, Tsalikian E, Mauras N, Mazaika P, White NH, Weinzimer S, et al. Compensatory Hyperconnectivity in Developing Brains of Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2017;66(3):754-62.
28. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42(3):443-9.

29. Mazaika PK, Aye T, Reiss AL, Buckingham BA. Large Changes in Brain Volume Observed in an Asymptomatic Young Child With Type 1 Diabetes. *Dia Care*. 2018;41(7):1535-7.