

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DIABETES MELLITUS TIPO 1
EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN CATALUÑA
1989-2002**

TESIS DOCTORAL

M^a VICTORIA BORRÁS PÉREZ

ENERO 2006

**DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE
5 AÑOS. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN CATALUÑA
1989-2002**

Trabajo de investigación presentado por

M^a Victoria Borrás Pérez

para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
por la Universidad Autónoma de Barcelona

DIRIGIDO POR LOS DOCTORES:

Antonio Carrascosa Lezcano

Catedrático de Pediatría en la
Universidad Autónoma de Barcelona
Jefe del Servicio de Pediatría en el
Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron.

Conxa Castell i Abat

Doctora en Medicina
Especialista en Endocrinología
Departament de Salut Generalitat de Catalunya

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Departament de Salut Generalitat de Catalunya

Los Doctores **ANTONIO CARRASCOSA LEZCANO**
Y CONXA CASTELL ABAT

ACREDITAN: Que **M^a Victoria Borrás Pérez** ha realizado bajo su dirección, la memoria de esta tesis doctoral titulada: **“Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002”**, para que sea oportunamente defendida y juzgada.

Y para que conste se firma el presente certificado en Barcelona, en enero de dos mil seis.

Fdo Dr. ANTONIO CARRASCOSA LEZCANO

Fdo Dra. CONXA CASTELL ABAT

"Hemos modificado tan radicalmente nuestro entorno que ahora debemos modificarnos a nosotros mismos para poder existir dentro de él".
Norbert Wiener (1894-1964); matemático estadounidense.

"Lo importante es no dejar de hacerse preguntas".
Albert Einstein (1879-1955); físico y matemático.

A Félix, compañero de mi vida

*A mis hijos, Daniel y Víctor
Para que os estimule en vuestra
proyección profesional*

*A todos los familiares, compañeros de trabajo y amigos
que os habéis interesado por el esfuerzo personal y profesional
que me ha supuesto este trabajo.
Vosotros, ya sabéis quien sois.*

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quiero expresar mi gratitud a la Dra. Conxa Castell, codirectora y promotora de esta tesis, por la confianza que tuvo al encomendarme el trabajo que ha dado origen a esta tesis, por su inestimable ayuda científica, apoyo y estímulo que en todo momento me ha brindado. Y a la Dra Emilia Sanchez, epidemióloga, por sus aportaciones en el apartado estadístico, la orientación en el trabajo epidemiológico y, especialmente, su rigor científico en todas sus contribuciones.

Con vosotras he compartido casi 4 años, de trabajo, esfuerzo, e ilusión. Gracias, por vuestra calidad humana. Ha representado un verdadero enriquecimiento personal y científico trabajar a vuestro lado. Esta tesis os pertenece.

Al Dr. Antonio Carrascosa, director de este trabajo, por la oportunidad brindada de poder mejorar mi perfil profesional. Por la confianza depositada y valoración personal.

A los compañeros del servicio de pediatría y de la Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición del Hospital de Granollers, con los que he compartido el trabajo diario. Y especialmente a la Dra Vicky Yetano por su apoyo, preocupación personal e interés que ha mostrado siempre en mi tesis.

Al Dr. Luis Castaño, pediatra, jefe de la Unidad de Investigación del Hospital de Cruces, por su ayuda en la comprensión y elaboración del apartado sobre genética de la diabetes, por sus valiosos consejos, apoyo y amistad.

Al Dr. Juan Pedro López-Siguero, pediatra endocrinólogo del Hospital Carlos Haya, por su estímulo personal y profesional, y su ayuda para tomar la decisión de realizar esta tesis de epidemiología.

Al Departament de Salut, sede de todas las reuniones de trabajo, particularmente a Nuria De Lara, secretaria, por su ayuda en los datos facilitados.

A todos los médicos y enfermeras de los centros hospitalarios que participan en el registro de Diabetes, por sus declaraciones de casos, sin las cuales no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A todos los niños diabéticos menores de 5 años que desde su anonimato han hecho posible la realización de esta tesis.

Por último, a Félix, por el apoyo total, la comprensión y el soporte diario en los momentos de desánimo; por la generosa dedicación de su tiempo libre; por toda la ayuda técnica, soporte informático y la contribución al formato final. Esta tesis la has hecho tuya, has dejado tu huella.

ABREVIATURAS:

AAD: Asociación americana de diabetes.

ADC: Asociación de diabéticos de Cataluña.

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional

BEC: Boletín epidemiológico de Cataluña.

CA: Cetoacidosis.

CBV: Virus coxsackie del grupo B.

Cél. β : Células beta del páncreas.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

DAISY: Estudio de autoinmunidad en la diabetes.

DERI: Investigación internacional de la epidemiología de la diabetes.

DIAMOND: Estudio mundial de diabetes.

DIPP: Estudio de predicción y prevención de la diabetes.

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DMG: Diabetes mellitus gestacional.

DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente.

DMNID: Diabetes mellitus no insulino dependiente.

EASD: Asociación europea para el estudio de la diabetes.

EMCV: Virus de la encefalomiocarditis.

ENDIT: Grupo europeo de intervención de la diabetes con nicotinamida.

EURODIAB: Estudio de diabetes en Europa.

GAD: ácido glutámico decarboxilasa.

GADA: Anticuerpos anti GAD.

GCK: Glucocinasa.

HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada.

HGM: Mapa genético humano.

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad.

HNF: Factor nuclear del hepatocito.

IA2: Anticuerpos tirosina fosfatasa.

IAA: Anticuerpos antiinsulina.

ICA: Anticuerpos contra células del islote.

IDF: Federación internacional de diabetes

IFN: Interferón.

IL: Interleuquina.

IMC: Índice de masa corporal.

INSALUD: Instituto nacional de la salud.

JDF: Fundación internacional de la diabetes juvenil

NCD: Enfermedad no transmisible.

NDDG: Grupo nacional de referencia de la diabetes.

NIMA: Efecto de los antígenos maternos no heredados

OMS: Organización mundial de la salud.

PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional

PEEG: Peso elevado para la edad gestacional

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

TCR: Receptor de la célula T.

Th1: Linfocitos auxiliares de clase 1.

Th2: Linfocitos auxiliares de clase 2.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

WHO: OMS.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN:	9
1.1. Justificación del tema	11
1.2. Finalidad y objetivos	15
2. INTRODUCCIÓN:	17
2.1. Evolución histórica del concepto de diabetes	19
2.2. Definición, criterios diagnósticos y clasificación de la diabetes	26
2.2.1. Definición y criterios diagnósticos	
2.2.2. Clasificación de la diabetes	
2.3. Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1	39
2.3.1. Historia natural de la DM1	
2.3.2. Bases genéticas de la DM1	
2.3.3. Factores ambientales	
a) Factores nutricionales	
b) Crecimiento	
c) Infecciones	
d) Inmunizaciones	
2.4. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1	114
2.4.1. Introducción a la Epidemiología	
2.4.2. Medidas de frecuencia	
2.4.3. Conceptos generales sobre la epidemiología de la DM1	
2.4.4. Estudios de incidencia de DM1	
2.4.5. Consideraciones sobre la distribución geográfica de la DM1	
a) Incidencia en el mundo	
b) Incidencia en Europa	
c) Incidencia en España	

2.5. Registros de Diabetes Mellitus tipo 1	141
2.5.1. Justificación y uso de los registros de DM1	
2.5.2. Metodología	
a) Definición de los casos	
b) Fuentes de información	
c) Organización de los registros	
2.5.3. Registros existentes en la actualidad	
3. SUJETOS Y MÉTODOS:	159
3.1. Diseño del estudio.....	161
3.2. Descripción de la zona de estudio.....	161
3.2.1. Ámbito geográfico	
3.2.2. Población de estudio	
3.3. Criterios de inclusión de los casos	167
3.4. Aspectos éticos.....	167
3.5. Recogida de datos.....	169
3.5.1. Fuentes de obtención de la información	
a) Fuente principal	
b) Fuente secundaria	
3.5.2. Metodología operativa	
3.6. Análisis de datos.....	173
3.6.1. Evaluación del grado de exhaustividad	
3.6.2. Tasa bruta de incidencia	
3.7. Tratamiento estadístico de los datos	175

4. RESULTADOS:	177
4.1. Incidencia de DM1 en menores de 5 años en Cataluña en el periodo 1989-2002. Descripción de los casos observados	179
4.1.1. Distribución de los casos e incidencia según año de estudio Tendencia de la incidencia	
4.1.2. Distribución de los casos e incidencia por periodo	
4.1.3. Distribución del número de casos e incidencia por sexo	
4.1.4. Distribución del número de casos e incidencia por sexo y periodo	
4.1.5. Distribución del número de casos e incidencia de DM1 en menores de 5 años por región sanitaria.	
4.2. Comparación de la incidencia de DM1 en menores de 5 años con otros grupos de edad	190
4.2.1. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 5 a 9 años a) Distribución de la incidencia global por año b) Distribución de la incidencia por periodo	
4.2.2. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 10 a 14 años a) Distribución de la incidencia global por año b) Distribución de la incidencia por periodo	
4.2.3. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 0 a 14 años a) Distribución de la incidencia global por año b) Distribución de la incidencia por periodo.	
4.3. Características clínicas de los niños menores de 5 años en el diagnóstico de la DM1. Distribución de los casos observados	199
4.3.1. Según la edad en el diagnóstico.	
4.3.2. Según la existencia de factores desencadenantes de la DM1	
4.3.3. Según la duración de los síntomas previos al diagnóstico.	
4.3.4. Según el valor de la glucemia en el diagnóstico.	
4.3.5. Según la pérdida de peso en el diagnóstico.	
4.3.6. Según la presencia de antecedentes familiares de diabetes	
4.3.7. Según el tipo y duración de lactancia	
4.3.8. Según el mes de diagnóstico	

4.3.9. Según el mes de nacimiento.

4.4. Distribución de la cetoacidosis (CA) en la DM1 en menores de 5 años...

..... 214

4.4.1. CA en menores de 5 años por año de estudio.

4.4.2. CA en menores de 5 años por periodo.

4.4.3. CA en menores de 5 años por sexo.

a) Por sexo y año de estudio

b) Por sexo y periodo.

4.5. Comparación de la distribución de la CA en menores de 5 años con

otros grupos de edad..... 222

4.5.1. Distribución de la CA en el grupo de 5 a 9 años de edad

a) Por año de estudio.

b) Por periodo.

c) Por sexo.

c.1) Por sexo y año de estudio.

c.2) Por sexo y periodo.

4.5.2. Distribución de la CA en el grupo de 10 a 14 años de edad

a) Por año de estudio.

b) Por periodo.

c) Por sexo

c.1) Por sexo y año de estudio.

c.2) Por sexo y periodo.

4.5.3. Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años de edad

a) Por año de estudio.

b) Por periodo.

c) Por sexo

c.1) Por sexo y año de estudio.

c.2) Por sexo y periodo.

4.6. Asociación entre CA y presencia de antecedentes familiares	244
4.6.1. Según antecedentes familiares de la DM1	
4.6.2. Según antecedentes familiares de la DM2	
4.7. Distribución del peso al nacer en menores de 5 años con DM1	247
4.8. DM1 en emigrantes menores de 5 años.....	250
4.8.1. Distribución del número de casos de DM1 en emigrantes menores de 5 años según sexo, año de estudio y periodo.	
4.8.2. Características clínicas de los niños con DM1 emigrantes menores de 5 años. Distribución de los casos observados:	
a) Según la edad al diagnóstico.	
b) Según la forma de presentación.	
c) Según la duración de los síntomas previos al diagnóstico.	
d) Según la presencia de antecedentes familiares de diabetes.	
e) Según el mes de diagnóstico.	
5. DISCUSIÓN	259
5.1. Aspectos metodológicos del registro.....	261
5.2. Estimación del número de casos e incidencia de la DM1	262
5.2.1. Tendencia de la incidencia de la DM1 en menores de 5 años.	
5.2.2. Distribución del número de casos, incidencia y tendencia de la DM1 en menores de 5 años por sexo.	
5.2.3. Distribución de número de casos e incidencia por región sanitaria.	
5.2.4. Comparación de la incidencia y tendencia de DM1 en menores de 5 años con otros grupos de edad.	

5.3. Características clínicas en el diagnóstico de la diabetes.....	282
5.3.1. Edad al diagnóstico de los niños con DM1 menores de 5 años.	
5.3.2. Factores desencadenantes del diagnóstico de la DM1 en los menores de 5 años.	
5.3.3. Duración de los síntomas previos al diagnóstico y síntomas clínicos de los niños con DM1 menores de 5 años.	
5.3.4. Pérdida de peso en el diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.	
5.3.5. Antecedentes familiares asociados a la DM1 en menores de 5 años.	
5.3.6. Tipo y duración de la lactancia en menores de 5 años con DM1.	
5.3.7. Mes de diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.	
5.3.8. Mes de nacimiento de los niños con DM1 menores de 5 años.	
5.4. CA en el diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.	304
5.5. Peso al nacer en los niños con DM1 menores de 5 años.	313
5.6. DM1 en emigrantes menores de 5 años.	317
6. CONCLUSIONES.....	323
7. BIBLIOGRAFÍA.....	329
8. ANEXOS	371
8.1. Hoja de declaración del registro.....	373
8.2. Relación de centros que participan en el registro.	374
8.3. Población de menores de 5 años distribuida por comarca y región sanitaria.	375
8.4. Delegaciones de la Asociación de Diabetes de Cataluña	378

1. PRESENTACIÓN

1.1. Justificación

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad multifactorial en cuya etiología intervienen factores ambientales que interaccionan con un componente de predisposición genética. La destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos se desarrolla en personas con características genéticas de susceptibilidad, asociadas a la presencia de determinados factores ambientales. Constituye un ejemplo de alteración de la tolerancia inmunológica, en la que factores de susceptibilidad y el fallo de mecanismos de protección decantan hacia el desarrollo o no de la enfermedad.

Aunque este tipo de diabetes de causa autoinmune, que constituye el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en la infancia y adolescencia, continua siendo el principal tipo de diabetes en el niño, el espectro de diabetes en la edad pediátrica se ha ampliado, incluyendo enfermedades monogénicas como la diabetes neonatal (permanente y transitoria) y las de tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), así como la emergente diabetes tipo 2 del adolescente, asociada a obesidad.

Durante los últimos años diversos autores en diferentes países han llamado la atención sobre un aumento de la incidencia de la enfermedad (Onkamo P et al, 1999; Gale EAM et al, 2000). El incremento de incidencia de la DM1 es un fenómeno global. Se ha registrado un incremento de 2,8% por año a nivel mundial (estudio DIAMOND) (Karvonen M et al, 2005) y de 3,2% en Europa (EURODIAB) (Green A et al, 2001) en menores de 15 años durante el periodo 1990-1999. Así mismo, incrementos en la tendencia secular de la DM1 en los países menos desarrollados, han relacionado este aumento con cambios en el estilo de vida (Patterson CC et al, 2001).

También hay referencias sobre un diagnóstico cada vez más temprano de la DM1 y publicaciones recientes apuntan que este incremento en la incidencia de DM1 ha sido a expensas del diagnóstico de la enfermedad en niños menores

de 5 años, reflejando una forma más precoz y agresiva de enfermedad autoinmune (Karvonen M et al, 1999; Schoenle EJ et al, 2001; Charkaluk ML et al, 2002).

Comparada con la diabetes del paciente adulto, la diabetes en el niño tiene un impacto mayor en los aspectos médico, psicológico, social y emocional tanto en el paciente como en su familia.

Estas diferencias dependen del periodo de crecimiento y desarrollo en el que se encuentre el niño en el momento del diagnóstico de la diabetes.

La DM1 en el niño menor de 5 años tiene unas características especiales que pueden justificar su consideración como un subgrupo dentro de los diabéticos en edad pediátrica:

- El diagnóstico está asociado con una menor función residual de células β y una progresión más rápida hacia la destrucción de los islotes, siendo más frecuente la cetoacidosis grave (Komulainen J et al, 1999).

- Se han observado diferencias en la susceptibilidad genética, así se ha descrito una alta proporción de familiares de primer grado con diabetes, especialmente en el padre, una prevalencia mayor de HLA con mayor frecuencia de haplotipos predisponentes y menor de alelos protectores y una carencia relativa de respuesta humoral específica relacionada con la edad (Hathout EH et al, 2003).

- Se ha descrito una ausencia del patrón estacional típico, definido por mayor número de diagnósticos en los meses de otoño e invierno, observado en niños con diabetes de otras edades, y mayor frecuencia de síntomas de infecciones, especialmente respiratorias, asociadas al diagnóstico (Levi-Marchal C et al, 2001).

Así mismo, el control de la diabetes presenta unas dificultades añadidas por la especial sensibilidad a la insulina del diabético de menor edad, que junto con la irregularidad en la ingestión de alimentos y actividad física, es causa de frecuentes descompensaciones. Los niños pequeños tienen mayor riesgo de

presentar hipoglucemias, siendo además difícilmente percibidas por el niño e incluso por sus familiares, y teniendo la hipoglucemia mayor repercusión, por ser éste un periodo importante para el desarrollo cerebral. Así, el pronóstico a largo plazo es menos favorable cuando el diagnóstico se realiza en edades tan tempranas, siendo frecuente que se manifiesten complicaciones a una edad relativamente joven.

Mientras que se han hecho progresos desde el punto de vista genético e inmunológico, apenas se ha avanzado en el campo de la epidemiología y para aquellas enfermedades que parecen resistirse a tener una explicación, la tendencia ha sido proponer un modelo bidimensional basado en la genética y el medioambiente que incorpora los elementos de crecimiento y desarrollo del niño.

A pesar de toda la confusión que hay, la noción de que ciertos factores medioambientales pueden promover el desarrollo de la DM1 es fundada. Los cambios de incidencia de la diabetes son difíciles de explicar de otra manera.

Se está investigando la relación de diversos factores medioambientales y el riesgo de presentar DM1 con la finalidad de encontrar una hipotética asociación y poder establecer así estrategias de prevención primaria. Entre ellos se han barajado, factores perinatales, distintos nutrientes, infecciones víricas, inmunizaciones... Durante los últimos años se han incorporado entre otros posibles factores que pueden influir en el desarrollo de la DM1, el exceso de peso corporal (Knerr I, 2005) y el peso elevado al nacer (Dhalquist G, 2005), e incluso, aspectos novedosos como factores psicológicos y la estructura familiar (Sepa A, 2005), como elementos que pueden acelerar el inicio de la diabetes de forma precoz.

Con este trabajo de investigación se pretende conocer la magnitud real de la DM1 en un grupo de edad concreto, los menores de 5 años (prevalencia, incidencia, distribución geográfica); proporcionar datos fiables para un análisis epidemiológico comparado de la diabetes a nivel nacional e internacional;

identificar los factores y características clínicas que acompañan a la diabetes en el momento del diagnóstico y que podrían ayudar en un futuro en la identificación de posibles factores de riesgo implicados, así como de estrategias de prevención en individuos y poblaciones; generar hipótesis para desarrollar programas de investigación clínica y básica en individuos afectados, familias y población de riesgo, y por último, contribuir a la recogida de datos del registro incluyendo aquellos factores identificados con la aparición de la DM1.

En un futuro próximo, la elaboración de nuevos estudios de incidencia y de registros de DM1 estandarizados, permitirá confirmar la homogeneidad en la distribución de la DM1 en menores de 5 años en España, o bien detectar zonas de agregación, y en todo caso será de gran ayuda en la mejora de la investigación y asistencia diabetológica española. De hecho, la epidemiología de la DM1 ha sido definida como una necesidad en la declaración de Sant Vincent sobre diabetes mellitus, suscrita por las autoridades sanitarias y por representantes de asociaciones científicas y de personas con diabetes de Europa (Diabetes care and research in Europe, 1990).

1.2. Finalidad y objetivos

Como se ha expuesto anteriormente se ha observado en las últimas décadas un incremento de incidencia global de diabetes *mellitus* tipo 1 en menores de 15 años en distintos países, sobre todo a expensas de los niños entre 0 y 4 años, con unas características comunes en el diagnóstico. Teniendo en cuenta que no se ha analizado en profundidad la incidencia de la diabetes *mellitus* tipo 1 en este grupo de edad en Cataluña, ni en el resto de España, se planteó desde el *Consell Assesor de la Diabetis* la necesidad de cuantificar y caracterizar la diabetes del niño menor de 5 años, a partir de los datos del registro de diabetes de Cataluña.

La finalidad de este estudio es **conocer los datos de la incidencia de la diabetes en el niño pequeño en Cataluña y las características clínicas asociadas al diagnóstico.**

De esta finalidad se concretan los siguientes objetivos:

1. Describir y evaluar la evolución de la incidencia de la DM1 en niños menores de 5 años en Cataluña durante el período 1989-2002.
2. Analizar la tendencia temporal de la incidencia en tres periodos: 1989-1993; 1994-1997 y 1998-2002.
3. Comparar la incidencia de DM1 en menores de 5 años con otros grupos de edad (de 5 a 9 años y de 9 a 14 años) y globalmente (de 0 a 14 años)
4. Examinar la incidencia de la DM1 en niños menores de 5 años en las diferentes regiones sanitarias de Cataluña durante el periodo 1989-2002.

5. Describir y evaluar las características clínicas asociadas al inicio de la DM1 en menores de 5 años.

6. Analizar la frecuencia de la cetoacidosis al diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años en Cataluña durante el periodo 1989-2002 y compararla con otros grupos de edad.

7. Valorar la asociación entre peso al nacer de los niños diagnosticados de DM1 antes de los 5 años y el desarrollo de la DM1.

8. Describir la distribución del número de casos y las características clínicas de los niños con DM1 emigrantes menores de 5 años en Cataluña durante el periodo 1989- 2002.

9. Comparar los datos procedentes del registro de Cataluña de DM1 en menores de 5 años con otros registros nacionales e internacionales.

2. INTRODUCCIÓN

2. 1. Evolución histórica del concepto de Diabetes.

La historia de la lucha contra la diabetes se remonta a 3.500 años atrás cuando los médicos egipcios describen la enfermedad y comienzan a recetar los primeros *medicamentos* buscando paliar sus síntomas. Desde entonces, investigadores de toda las épocas han volcado sus esfuerzos en descubrir primero qué causaba la enfermedad y después, mucho más recientemente, cómo podía evitarse. Esta historia está llena de hipótesis, observaciones e incógnitas, muchas de las cuales siguen sin resolverse (Giménez F , Hitos de la Diabetes).

El papiro de Ebers está considerado como el documento médico más importante de la antigüedad, pero además también es el texto más antiguo conocido (1.500 años a. de C.) que hace referencia a la diabetes, recomendando para su tratamiento el uso de determinadas plantas.

Los vedas son un conjunto de cantos sagrados, oraciones y conjuros hindúes, en bastantes casos sobre enfermedades y remedios, que dieron lugar al desarrollo de todo un sistema médico: el ayurvédico. El Athavarda Veda está considerado el escrito indio de medicina más antiguo, data de 800 años a. de C. En él se ofrece la primera identificación de la diabetes por el sabor dulce de la orina, ya que la exploración del enfermo incluía probar las secreciones.

El médico griego nacido en Capadocia, Areteo, acuñó el término “diabetes” para designar una enfermedad que ya se conocía desde miles de años antes. Utilizó la palabra griega que significa “fluye a través”, en alusión a uno de sus síntomas más característicos.

El médico suizo Philippus de Aureolus Teophrastus Bombastus Von Hohenheim, más conocido por el nombre de Paracelso, inició la diabetología experimental cuando, sobre 1520, evaporó una muestra de orina e identificó un residuo blanco salino, concluyendo que la diabetes era causada por el riñón cuando extraía demasiada sal del cuerpo.

El inglés Thomas Willis (1621-1675), fue el primer médico occidental que probó la orina de un diabético, algo que practicaban los hindúes 2.500 años

antes, encontrándola dulce, y estableciendo así por primera vez una relación entre azúcar y diabetes.

El médico escocés William Cullen fue el responsable, en 1769, de la introducción del término “mellitus” para designar el tipo de diabetes más común frente a la insípida. Lo hizo en su obra *Sinopsis Nosologicae Methodicae*, una excelente y elaborada clasificación de las enfermedades humanas.

Desde la antigüedad, los médicos intentaron combatir la diabetes a base de dietas. Muchos tenían claro que una alimentación “adecuada” contribuiría a paliar los síntomas de la enfermedad, pero cada uno recomendaba aquellos alimentos que en su opinión eran los más convenientes. Un médico escocés, John Rollo, puede considerarse el primero en proponer una dieta con base científica para los enfermos diabéticos. En su ensayo “Causas de la diabetes mellitus”, publicado en 1798, analiza el caso de un paciente, el capitán Meredith.

El médico inglés Mathew Dobson (1735-1784) demostró la presencia de azúcar en la sangre y la orina de los enfermos diabéticos. Calentaba la orina hasta que se evaporaba. Los residuos resultantes los describió: “de color blancuzco, con forma granulada, se desmenuzan fácilmente con los dedos y tienen un olor dulce como el azúcar”. Dejó constancia de sus descubrimientos en su ensayo “Experimentos y observaciones en la orina de los diabéticos”.

Johann Meter Frank (1745-1821), médico vienés considerado como padre de la medicina social, describió por primera vez la diabetes insípida, diferenciándola de la mellitus. Desarrolló un test para diagnosticar la enfermedad consistente en la fermentación alcohólica del azúcar urinario. Diferenció las formas agudas de las crónicas, reconociendo una diabetes insidiosa, con orina azucarada pero sin poliuria, y una diabetes intermitente.

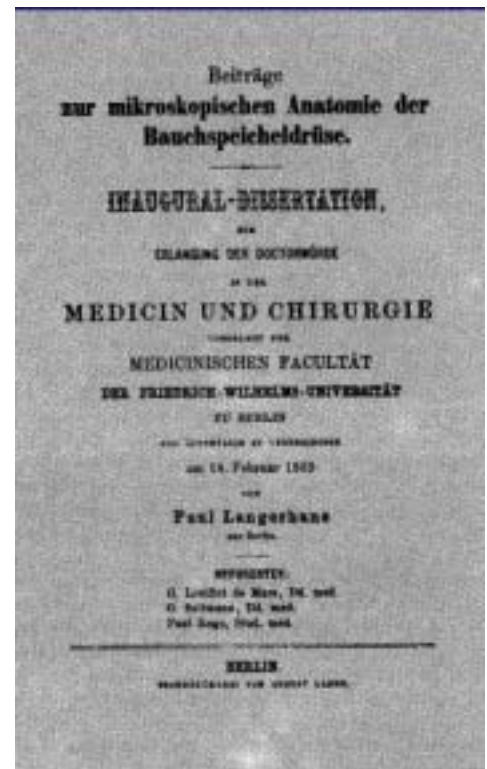
El fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878), reconocido como el iniciador de la moderna medicina experimental, demostró que el azúcar se podía formar en el hígado y secretarse a la circulación, lo que le llevó a concluir que el hígado tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes. También demostró que la hiperglucemia era causada por un exceso de glucosa.

En el siglo XIX, la investigación centró su atención en el estudio del páncreas, cuya función venía intrigando a los médicos desde mediados del siglo XVII. Se sabía que el páncreas segregaba una sustancia que iba al intestino y, también, que si se le extirpaba esta víscera a un perro, éste desarrollaba síntomas análogos a los de la diabetes (1682, Johann Conrad).

Paul Langerhans, por iniciativa de Rudolf Virchow, emprendió el estudio histológico del páncreas, descubriendo en el tejido glandular la presencia de unos grupos de células diferenciadas, diseminadas a modo de islas (1869). Su tesis doctoral sobre los islotes pancreáticos llevaba por título “Contribuciones a la anatomía microscópica del páncreas”. Posteriormente, en 1894, en honor a su descubridor, se denominaron islotes de Langerhans.



Paul Langerhans



Portada de de la tesis doctoral de Paul Langerhans

Imágenes tomadas del Atlas de diabetes Novo Nordisk

El médico alemán Adolf Kussmaul (1822-1902) contribuyó al conocimiento de los mecanismos de la diabetes. En 1874 publica un trabajo titulado: “Para el conocimiento de la diabetes” en el que interpreta el coma diabético como consecuencia de una disfunción metabólica, en concreto a la aparición de cetona en la sangre. Describe que el enfermo manifiesta una “gran respiración”, que hoy lleva su nombre, además del típico olor a acetona del aliento.

Hasta 1889 no se había establecido una relación clara entre el páncreas y la diabetes. Fueron el ruso Oscar Minkowski (1858-1931) y el alemán Joseph Von Mering (1849-1908) quienes pusieron de manifiesto esta asociación aunque fuese de manera casual. Extirparon el páncreas completo a un perro para estudiar la reabsorción de grasa, comprobando además que el animal orinaba mucho más y que la orina contenía azúcar, llegando a la conclusión de que el páncreas producía una sustancia inhibidora de la diabetes.

Posteriormente, George Ludwig Zuelzer (1870-1949) obtuvo extractos de páncreas de animales, realizando los primeros ensayos terapéuticos en humanos. El preparado que Zuelzer elaboró a partir del páncreas de ternera fue comercializado por los laboratorios Schering de Berlín con el nombre de Acomatol y demostró ser eficaz en el tratamiento del coma diabético. El mayor problema era los efectos secundarios que producía: vómitos, fiebre alta, convulsiones... A pesar de todo, estos resultados fueron publicados en 1908.

Nicolae Paulesco fue un fisiólogo y bioquímico rumano interesado en la investigación del páncreas y la diabetes que consiguió aislar una sustancia a la que llamó pancreatina: la hormona pancreática antidiabética. Inyectó esta hormona a un perro diabético consiguiendo una reducción temporal de los niveles de glucosa en sangre. Sus experimentos pusieron de manifiesto que la inyección de este extracto también disminuía los niveles de glucosa y acetona en la orina. Publicó los resultados en el año 1921 en francés. Sin embargo sus trabajos remitidos a la Sociedad Rumana de Biología, fueron ignorados.

En 1921, Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best (estudiante que trabajaba como auxiliar en el Instituto Fisiológico) en Toronto, intentaron aislar la sustancia producida por las células del páncreas, a partir de experimentos realizados con perros. El proceso consistía en ligar el conducto pancreático, dejar transcurrir algunas semanas para que el tejido acinar degenerara, extirpar la glándula y preparar un extracto del tejido restante del islote. Los islotes, al no estar relacionados con la producción de jugo digestivo no degeneraban, en cambio sí se necrosaba el resto del páncreas, y con él, las enzimas digestivas que rompían la molécula de dicha sustancia. Los extractos pancreáticos que inyectaron a los perros a los que les habían inducido la diabetes disminuían sus niveles de glucemia: Se había conseguido aislar el factor antidiabético de los islotes de Langerhans. El descubrimiento se presentó en una conferencia histórica titulada “Secreción interna del páncreas” en la universidad de Toronto.

Los primeros problemas que se abordaron fueron, reducir el periodo de tiempo que se necesitaba para producir el extracto antidiabético, en un inicio denominado “isletina”, y eliminar las impurezas que producían efectos indeseables asociados, como abscesos en el lugar de la inyección. La primera cuestión se consiguió utilizando páncreas fetales de becerro. James Bertram Collip, un bioquímico de gran experiencia, contribuyó a su purificación.

En 1921, Leonard Thomsom, un chico diabético de 14 años recibe la primera inyección de “isletina” con resultados espectaculares. Logró sobrevivir catorce años a su enfermedad. Poco después, esta sustancia recibió el nombre de insulina y se identificó como una hormona.

La creciente demanda, ante los éxitos obtenidos, obligó en 1923 a los laboratorios farmacéuticos y grandes firmas farmacéuticas europeas a obtener este preparado según el procedimiento descrito por Banting, Best y Collip, bajo el control del Comité insulínico independiente (Banting y Best, 1922).

La insulina se administraba varias veces al día mediante inyecciones que los diabéticos aprendieron a inyectarse personalmente, hasta aparecer la insulina retardada; a partir de entonces, en la mayoría de los casos, sólo se necesitaba una inyección diaria.



Frederick Banting



Herbert Best



Banting y Best con Majorie, uno de los perros con los que se llevaron a cabo los experimentos

Imágenes tomadas del Atlas de diabetes Novo Nordisk

El descubrimiento de la insulina producido en Canadá se extendió al resto del mundo. Un médico español nacido en Barcelona, Rosendo Carrasco y Formiguera, fue el primero en introducir la insulina en España y también en Europa. El primer paciente diabético tratado en España lo fue sólo un año más tarde del descubrimiento de la insulina, en octubre de 1922.

Un hecho anecdótico en el tratamiento de la diabetes se relaciona con el empleo de las sulfonamidas. Estas sustancias, introducidas en los años 30 por Gerhard Domagk para el tratamiento de las infecciones bacterianas, demostraron tener un efecto hipoglucemiante. En 1953, Hans Frank y Joachims Funchs utilizaron en el sanatorio Auguste-Victoria de Berlín el nuevo preparado sulfamídico de los laboratorios C.H.F. Boehringer para tratar a 50 diabéticos, confirmando su acción antidiabética.

Pocos años después los antidiabéticos orales habían escalado puestos en el tratamiento de esta enfermedad y muchos pacientes pudieron prescindir de las inyecciones diarias de insulina.

No obstante, y a pesar de todos los progresos, las causas de la diabetes siguen sin estar claras. En cualquier caso, las complicaciones de la diabetes mellitus no son tan preocupantes como en el pasado y aunque todavía es una enfermedad incurable, admite un tratamiento con excelentes resultados (Thai Ah C et al, 1993).

En los últimos años se estudia la posibilidad de utilizar el trasplante de células β , así como la terapia génica. Esta última ofrece además la prevención del proceso patogénico de destrucción de las células pancreáticas y la supervivencia de los islotes tras el trasplante (Giannovkakis N et al, 1999).

2.2. Definición, criterios diagnósticos y clasificación de la DM1

2.2.1. Definición y criterios diagnósticos.

Recientemente, la Asociación americana de diabetes (AAD) ha definido la diabetes como el grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, como consecuencia del defecto de secreción de la insulina, de su acción o de ambos. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia, a largo plazo, con un daño, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso y el sistema cardiovascular (AAD, 1997).

La mayoría de los pacientes que presentan diabetes durante las dos primeras décadas de la vida entran en la categoría de diabéticos insulino-dependientes; debido a la disminución rápida de las reservas endógenas de insulina, son propensos a la cetosis y, con un comienzo más bien abrupto, presentan síntomas clínicos evidentes tales como la poliuria, polidipsia, adelgazamiento y astenia. Sin embargo, el espectro clínico de la diabetes también incluye formas más leves con inicio lento, y sintomatología clínica menos evidente.

En 1995 la AAD creó un comité de expertos para modificar los criterios diagnósticos y clasificación de la diabetes mellitus (DM) (AAD, 1997). Estos criterios han sido aceptados tanto por el Grupo de Expertos en DM de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación en Diabetes Mellitus (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes Mellitus, 1999).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS (AAD, 1997)

- 1.- Síntomas de diabetes y glucemia casual \geq a 200 mg/dl (11,1 mmol/l)⁽¹⁾
- 2.- Glucemia en ayunas \geq a 126 mg/dl (7 mmol/l)⁽²⁾
- 3.- Glucemia a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) \geq 200 mg/dl⁽³⁾

(1) Se define como casual a una glucemia efectuada en cualquier momento del día, sin tener en cuenta la hora de la última ingesta. Se consideran síntomas de diabetes la poliuria, la polidipsia y una pérdida de peso inexplicable.

(2) Ayunas se define como la no ingesta calórica en las ocho horas anteriores.

(3) Glucosa plasmática tras dos horas de la SOG ≥ 200 mg/dl. La SOG debe realizarse según las normas descritas por la OMS (WHO, 1995) utilizando 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.

Las principales novedades introducidas en los nuevos criterios diagnósticos son dos: La disminución del umbral diagnóstico de la glucemia en ayunas a 126 mg/dl (7 mmol/l) y dejar de utilizar la SOG como prueba diagnóstica de rutina. Esta prueba quedaría restringida a los pacientes con unos valores de glucosa plasmática entre 110 y 126 mg/dl (entre 6,1 y 7 mmol/l) y/o: obesos, con historia familiar de diabetes o con títulos altos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) (Okubo M et al, 1999).

Existe un grupo intermedio de individuos con niveles de glucosa que, aunque no cumplen los criterios de diagnóstico, son altos como para considerarlos normales: Cuando los valores de glucosa plasmática en ayunas son mayores o iguales a 110 mg/dl pero menores a 126 mg/dl y cuando la glucosa plasmática tras la SOG es mayor o igual a 140 mg/dl pero menor de 200 mg/dl, se define como intolerancia a la glucosa.

La determinación de anticuerpos contra antígenos de la célula β permite detectar personas asintomáticas con riesgo de desarrollar DM1. Sin embargo, no se recomienda el cribado sistemático de la población infantil y en general de los grupos con mayor riesgo (familiares de primer grado), excepto en el contexto de estudios prospectivos controlados.

El motivo fundamental para no recomendar este cribado es la ausencia actual de tratamientos efectivos que impidan la progresión de la enfermedad. En cambio, la determinación de estos anticuerpos en el momento del diagnóstico puede ser útil en los casos en que se dude del tipo de DM por las características de presentación clínica (Fernández M et al, 1998).

2.2.2. Clasificación de la diabetes mellitus.

Durante años la DM se ha clasificado atendiendo solamente a criterios clínicos como son la edad de inicio y la dependencia o no de insulina, en dos grandes categorías: La diabetes juvenil y la diabetes de la edad adulta.

Sin embargo, la edad de inicio es un término meramente descriptivo, pues existe un solapamiento en las edades de aparición entre la diabetes insulino y no insulino dependiente (Laakso et al, 1985).

Actualmente, tenemos en cuenta los criterios diagnósticos y clasificación de la National Diabetes Data Group de la Asociación Americana de Diabetes (NDDG) que atiende más a criterios etiológicos (AAD, 1997).

Clasificación de la Diabetes Mellitus propuesta por la NDDG (NDDG, 1997)

I.- Diabetes tipo 1(DM1):

A.- Mediada por mecanismos inmunológicos.

B.- Idiopática.

II.- Diabetes tipo 2 (DM2).

III.- Otros tipos específicos:

A.- Defectos genéticos de la función de la célula β .

1.- MODY 1: 20q12-q13,2 ; HNF-4 α

2.- MODY 2: 7p15-p14; glucocinasa

3.- MODY 3: 12q 24,2; HNF-1 α

4.- MODY 4: 13q12,1; IPF-1

5.- MODY 5: 17 cen-q 21,3; HNF-1 β .

6.- MODY 6: 2q32; NEURODI

B.- Defectos genéticos de la acción de la insulina.

1.- Tipo A de resistencia a la insulina.

2.- Leprechaunismo.

3.- Síndrome Rabson-Mendenhall.

4.- Diabetes lipoatrófica.

5.- Otras.

C.- Enfermedades del páncreas exocrino.

- 1.- Pancreatitis.
- 2.- Pancreatectomía / traumatismo.
- 3.- Neoplasia.
- 4.- Fibrosis quística.
- 5.- Hemocromatosis.
- 6.- Pancreopatía fibrocalculosa.
- 7.- Otras.

D.- Endocrinopatías:

- 1.- Acromegalia.
- 2.- Síndrome de Cushing.
- 3.- Glucagonoma.
- 4.- Feocromocitoma.
- 5.- Hipertiroidismo.
- 6.- Somatostatina.
- 7.- Aldosteronoma.
- 8.- Otras.

E.- Inducidos por drogas o sustancias químicas:

- 1.- Vacor.
- 2.- Pentamidina.
- 3.- Ácido nicotínico.
- 4.- Glucocorticoides.
- 5.- Hormona tiroidea.
- 6.- Diazóxido.
- 7.- Agonistas β -adrenérgicos.
- 8.- Tiacidas.
- 9.- Dilantina.
- 10.- α -interferón.
- 11.- Otros.

F.- Infecciones.

- 1.- Rubéola congénita.
- 2.- Citomegalovirus (CMV).
- 3.- Otros.

G.- Formas poco frecuentes de diabetes mediadas inmunológicamente.

- 1.- Síndrome “Stiff-man”.
- 2.- Anticuerpos contra receptor anti-insulina.

H.- Otros síndromes genéticos que se asocian a diabetes:

- 1.- Síndrome de Down.
- 2.- Síndrome de Klínenfelter.
- 3.- Síndrome de Turner.
- 4.- Síndrome de Wolfram.
- 5.- Ataxia de Friedreich.
- 6.- Corea de Huntington.
- 7.- Síndrome de Lawrence Moon Bield.
- 8.- Distrofia miotónica.
- 9.- Síndrome de Prader Willi.
- 10.- Otros.

IV.- Diabetes mellitus gestacional.

DIABETES MELLITUS TIPO 1.

1A. Diabetes mediada por mecanismos autoinmunes.

Anteriormente también se le denominó diabetes insulino dependiente (DMID) o diabetes de inicio juvenil. En este tipo de diabetes la destrucción de las células β conduce un déficit absoluto de insulina. Es la diabetes mediada por mecanismos inmunológicos. Los marcadores de la destrucción inmune incluyen a los anticuerpos contra islote (ICA), anticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa (GAD65) y autoanticuerpos anti tirosina fosfatasa (IA-2 y IA-2 β). (Myers MA et al, 1995; Lan MS et al, 1996; Lu J et al, 1996).

Otra característica es que está fuertemente asociada al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA), especialmente a los genes de DQA y DQB con su influencia sobre los genes del DRB. Estos alelos del sistema HLA, DR/DQ, pueden predisponer o proteger frente a la enfermedad (Huang W et al, 1996).

En esta forma de diabetes, la cantidad de células β destruidas varía, siendo rápida en algunos individuos (principalmente escolares y jóvenes) y más lenta en otros (adultos) (Zimmet PZ et al, 1994). La mayoría de los casos, jóvenes y adolescentes, se presentan con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. En otros, la hiperglucemia moderada puede cambiar rápidamente a grave y/o cetoacidosis ante la presencia de infecciones u

otros factores de estrés. Algunos casos, adultos particularmente, pueden mantener una función residual de las células β , suficiente para prevenir la cetoacidosis durante años.

Cuando la secreción de insulina es muy baja o nula, los niveles de péptido C en sangre son indetectables. Este tipo de diabetes mediada por mecanismos inmunes ocurre frecuentemente en la edad infantil y la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad.

La destrucción autoinmune de las células β tiene múltiples predisponentes genéticos y también factores ambientales, aunque todavía no son bien conocidos. Estos pacientes, además, están predispuestos a otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, el vitíligo y la anemia perniciosa.

1B. Diabetes idiopática con destrucción de las células β .

Recientemente se ha descrito un subtipo de DM1 de etiología desconocida que difiere de la diabetes autoinmune en tres aspectos (Akihisa I et al, 2000):

- No hay evidencia de autoinmunidad (los anticuerpos antiislotes, antiinsulina y ácido glutámico decarboxilasa son negativos) y las biopsias pancreáticas no revelan signos de insulitis.

- El inicio de los síntomas es brusco, siendo la cetoacidosis frecuente en el diagnóstico. La media de duración de síntomas de hiperglucemia antes del diagnóstico es de cuatro días, esto se refleja en los valores de HbA_{1C} en el diagnóstico cercanos a la normalidad, contrastado por una capacidad secretora de insulina baja.

- Existe una elevación de los enzimas pancreáticos en plasma en el diagnóstico junto a una infiltración de linfocitos en las biopsias del páncreas exocrino.

Los mecanismos de destrucción de las células β no son conocidos, y tampoco se ha encontrado una asociación genética. Este subtipo de diabetes tan poco frecuente afecta sobre todo a individuos de origen asiático.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EDAD PEDIÁTRICA

Clásicamente la diabetes tipo 2 (DM2) ha sido considerada como una patología exclusiva de los adultos. Sin embargo en la última década, ha habido un incremento llamativo de su presentación en la edad pediátrica, sobre todo en adolescentes en ciertos países (Fagot-Campagna A et al, 2000). En algunas poblaciones estos incrementos han sido dramáticos y se han considerado como epidémicos. El incremento ha sido paralelo al aumento de la obesidad en la infancia (Arslanian SA, 2000). Otros factores que contribuyen a su aparición son el estilo de vida sedentario y el consumo de una alimentación rica en grasa. Además, juega un papel importante la predisposición genética.

Las anomalías que llevan a la DM2 son complejas e incluyen resistencia periférica a la insulina, alteración en la secreción de insulina y excesiva producción hepática de glucosa. La insulinoresistencia parece tener un fuerte componente hereditario. La obesidad y la inactividad física empeoran la insulinoresistencia, mientras que la pérdida de peso y la actividad física la mejoran.

La incidencia y la prevalencia estimadas de DM2 en la edad pediátrica varían según la edad y etnia consideradas. Es más frecuente entre la población indio-americana, africano-americana, hispana y asiático-americana; pero la incidencia ha aumentado incluso entre los caucásicos de USA (Brosnan CA et al, 2001). Es posible que exista una infravaloración de la frecuencia ya que muchos casos pueden no estar diagnosticados. A veces, en el momento del diagnóstico, es difícil distinguir entre DM1 y DM2 sobre todo en los adolescentes. La incidencia también está aumentando en algunas poblaciones de Asia. (Lee WRW et al, 2001). El incremento de la DM2 en la infancia parece ocurrir en poblaciones con alta frecuencia de diabetes entre los adultos.

La DM2 predomina en las niñas, la edad media al diagnóstico de la DM 2 es entre los 12 y 14 años coincidiendo con la insulinoresistencia relativa que tiene lugar en edad puberal. El comienzo no suele ser brusco aunque pueden ocurrir descompensaciones agudas. Se ha observado cetonuria en el diagnóstico

hasta en un 25% de los pacientes. Además de los signos y síntomas clínicos, se precisa la evaluación del laboratorio y evolución de la enfermedad, para clasificar de manera precisa a un paciente.

Los datos que apoyan el diagnóstico de DM2 son: un índice de masa corporal (IMC) elevado, existencia de acantosis nigricans, historia familiar de DM 2, etnicidad, péptido C normal y ausencia de marcadores de autoinmunidad.

Dado que la DM2 en el niño y en el adolescente se asocian fuertemente con obesidad y vida sedentaria (Young TK et al, 2000), una detección e intervención contra la obesidad debe ser implantada con el objetivo de evitar o retrasar la aparición de diabetes. Los pocos datos existentes muestran una alta prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares entre los adultos jóvenes que desarrollaron DM 2 en la infancia.

El tratamiento inicial va a depender de la situación metabólica al diagnóstico. La insulina puede ser requerida inicialmente, especialmente cuando se diagnostica el paciente con cetosis o cetoacidosis. Una vez superada esta fase la mayoría de pacientes pueden controlarse con antidiabéticos orales. En la edad pediátrica el fármaco de elección es la metformina. Si no se consigue el control metabólico pueden asociarse otros antidiabéticos orales o insulina.

Dado el aumento de incidencia de DM2 en la edad pediátrica debería implantarse un cribado en la población de riesgo desde el comienzo de la pubertad.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

A. Defectos genéticos de la célula β .

La diabetes tipo MODY (Maturity onset diabetes of the young) que comprende un grupo de enfermedades distintas, pertenece a un subtipo monogénico de diabetes mellitus, caracterizada por comienzo precoz, herencia autosómica dominante y disfunción primaria de la célula β pancreática.

La diabetes tipo MODY es genéticamente heterogénea y resulta de mutaciones en estado heterocigoto en al menos seis diferentes genes (Doria A, 2000; Frayling T et al, 2001). Uno de estos genes codifica el enzima glucolítico, la glucoquinasa (GCK) (MODY 2) que interviene como sensor de glucosa en la regulación de la secreción de la insulina y los otros 5 genes implicados codifican factores de transcripción de la célula β : el IPF-1 (MODY 4), los genes HNF (factores hepatonucleares) 1α (MODY 3), 4α (MODY 1), y β (MODY 5) que se expresan en hígado y en los islotes pancreáticos y el NEUROD1 / β 2 (MODY 6) que interviene en el desarrollo pancreático y en la transcripción del gen de la insulina. Factores no genéticos pueden afectar a la edad, el comienzo y a la gravedad de la hiperglucemia.

Los criterios utilizados actualmente para un diagnóstico estricto de MODY son:

- Comienzo precoz, habitualmente antes de los 25 años, y en al menos dos miembros de la familia.
- Diabetes no cetósica, sin requerimientos de tratamiento insulínico al menos durante 5 años después del diagnóstico y/o positividad del péptido C.
- Transmisión vertical de la DM en al menos tres generaciones, de herencia autosómica dominante, monogénica con alta penetrancia.
- Secundaria a un defecto primario en la secreción de insulina, llevando a una inadecuada secreción de la misma para un determinado nivel de glucosa.
- Sin o con mínimos defectos en la acción de la insulina.

Los sujetos con distintos tipos de MODY tienen características clínicas diferentes y anomalías específicas en la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Así los pacientes con mutaciones de la GCK (MODY 2) tienen hiperglucemia moderada y en ayunas a lo largo de toda la vida, y raramente requieren medicación o desarrollan complicaciones microvasculares. Los pacientes con MODY 3 tienen tolerancia normal a la glucosa en la infancia y presentan diabetes sintomática al final de la pubertad o en la edad adulta precoz mostrando hiperglucemia progresiva que requiere tratamiento, siendo frecuentes las complicaciones microvasculares. Los pacientes con MODY 1 y 4 tienen un cuadro semejante al MODY 3 pero pueden diagnosticarse más tardíamente.

El estudio de MODY está contribuyendo a un conocimiento mejor de los procesos fisiológicos involucrados en la regulación de la secreción de insulina, tanto en situaciones normales como patológicas. El estudio genético puede permitir identificar a aquellos sujetos susceptibles de padecer la enfermedad y actuar en consecuencia con el fin de prevenir o retrasar la enfermedad.

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina.

Son causas poco frecuentes de diabetes, genéticamente determinadas que producen alteraciones en la función de la insulina. Las anomalías metabólicas asociadas a estas mutaciones en el receptor de la insulina varían desde hiperinsulinemia con hiperglucemia leve hasta formas graves de diabetes (Taylor SI, 1992).

Algunos de estos pacientes presentan también acantosis nigricans. Las mujeres pueden presentar virilización y/o ovarios poliquísticos (es el antiguamente conocido síndrome tipo A de resistencia insulínica). El leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall tienen también una mutación en el gen del receptor de la insulina, apareciendo alteraciones en la función de este receptor con una resistencia externa a la insulina (Kahn CR et al, 1976).

C. Enfermedades del páncreas exocrino.

Cualquier proceso que cause daño pancreático puede producir diabetes. Entre ellos están las causas adquiridas como la pancreatitis, los traumatismos, las infecciones, la pancreatectomía y el carcinoma pancreático.

Con la excepción del cáncer (adenocarcinoma), el daño a la glándula debe de ser importante para provocar la aparición de la diabetes. El mecanismo que lo desencadena es la simple disminución de la masa de células β . Si es suficientemente importante, la fibrosis quística y la hemocromatosis pueden disminuir el número de células β , afectando a la secreción insulínica. Los cálculos fibrosos pancreáticos, la fibrosis pancreática y las piedras de calcio en los conductos exocrinos también son causas posibles. (Larsen S et al, 1987).

D. Endocrinopatías.

Varias hormonas (la del crecimiento, el cortisol, el glucagón y la epinefrina) antagonizan la acción de la insulina. Un exceso de estas hormonas (en la acromegalia, el síndrome de Cushing, en el glucagonoma o en el feocromocitoma) puede producir diabetes. Frecuentemente existe en estos individuos un defecto de secreción de la insulina y la hiperglucemia desaparece cuando se trata el exceso de la hormona implicada. El somatostatina y el aldosteronoma inducido por hipocalcemia pueden causar diabetes, en parte por inhibir la secreción de insulina. (Berelowitz M et al, 1996).

E. Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas.

Varias drogas pueden influir en la secreción de la insulina. Estas sustancias no producen directamente diabetes, pero pueden precipitarla en individuos con resistencia insulínica (Pandit MK et al, 1993). Algunos tóxicos como el vacor (un veneno para ratas) y la pentamidina intravenosa pueden destruir las células β pancreáticas.

Otras sustancias que pueden afectar a la acción insulínica son el ácido nicotínico, los corticoides y el tratamiento con α -interferón (parece asociarse a

anticuerpos contra la célula de los islotes pancreáticos y algunas veces con una deficiencia insulínica). (Shiba T et al, 1996).

F. Infecciones.

Algunos virus se han asociado con la destrucción de las células β . La rubéola congénita, coxsackie virus B, citomegalovirus, adenovirus y sarampión se han involucrado en algunos casos como agentes inductores de la enfermedad (Karjalainen J, 1988).

G. Formas inusuales de diabetes mediadas inmunológicamente.

El síndrome de “Stiffman” (hombre rígido) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central, caracterizado por una rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos. Además, suelen encontrarse títulos altos de anticuerpos anti GAD y una tercera parte desarrolla diabetes (Solimena M, 1992). Los anticuerpos contra el receptor de la insulina producen diabetes al unirse al receptor de la insulina, bloqueando la acción de la insulina en estos tejidos.

Sin embargo en algunas ocasiones estos anticuerpos pueden actuar como agonistas insulínicos tras unirse al receptor, produciendo hipoglucemias. Estos anticuerpos contra el receptor de insulina pueden encontrarse ocasionalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Como en otros casos extremos de resistencia insulínica, los pacientes con anticuerpos contra el receptor de la insulina a menudo tienen acantosis nígricans. (Taylor SI, 1992).

H. Otros síndromes genéticos que pueden asociarse a la diabetes.

Se asocian a un aumento de la incidencia de la diabetes varios síndromes genéticos como el síndrome de Down, de Klinefelter y el de Turner. El síndrome de Wolfram es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una diabetes con déficit de insulina y con ausencia de células β en la autopsia. Otras manifestaciones son diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica, etc. (Barrett TG et al, 1995)

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG).

Se define como un grado de intolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el embarazo. La definición incluye tanto los casos en los que es preciso utilizar insulina para controlar la glucemia, como aquellos que se controlan exclusivamente con dieta. No se excluye la posibilidad de que una intolerancia a la glucosa desconocida pueda ponerse de manifiesto con la gestación. Tras seis o más semanas después del embarazo, la mujer debe ser reclasificada en una de las siguientes categorías:

- 1.- Diabetes.
- 2.- Intolerancia a la glucosa.
- 3.- Glucemia anómala en ayunas.
- 4.- Normogluceemia.

En la mayoría de los casos, la glucemia tras la gestación recupera los valores normales (Engelgau MM et al, 1995).

2.3. Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1.

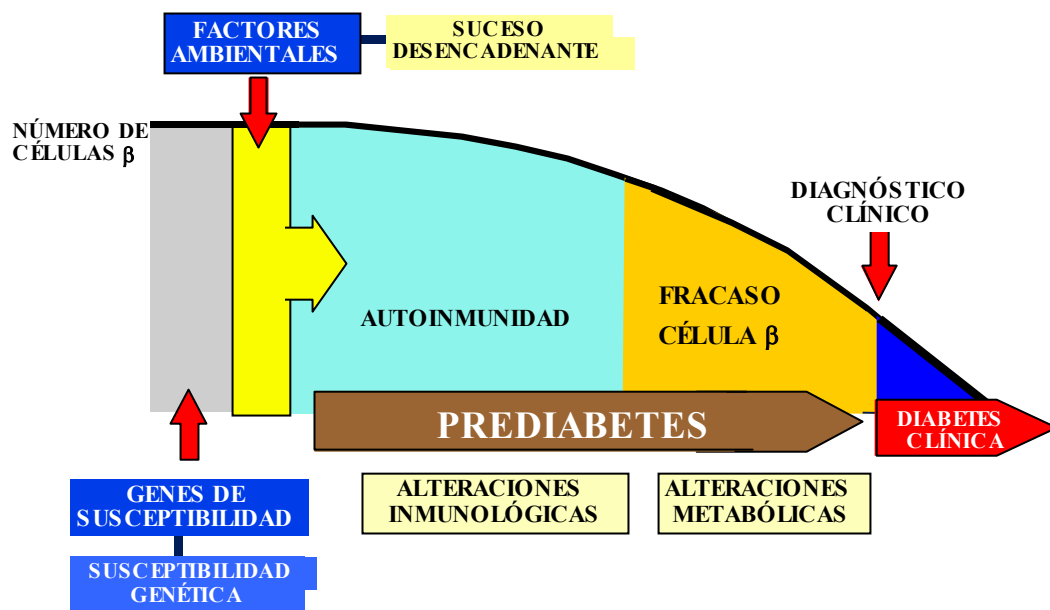
2.3.1. Historia natural de la DM tipo 1.

La historia natural de la diabetes mellitus abarca una serie de etapas que concluyen con la aparición de un conjunto de síntomas y signos secundarios al déficit insulínico. Para llegar a este desenlace, parece que existe en primer lugar una predisposición genética, asociada principalmente a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), denominado HLA (Human Leukocyte Antigen) en el hombre (Bilbao JR et al, 1996).

En los individuos que manifiestan esa predisposición, actuaría un factor desencadenante, algún agente exógeno determinado y aún sin identificar, que provoca una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T y específica contra la célula β de los islotes de Langerhans pancreáticos (Atkinson MA et al, 1994). De este modo comienza la destrucción progresiva y selectiva de las células β productoras de insulina y, en consecuencia, la disminución gradual de la capacidad de producción de la hormona. Esta fase presintomática de la enfermedad se conoce como prediabetes; su duración es variable aunque puede prolongarse durante varios años, y se caracteriza por la presencia de insulinitis e infiltrados de células mononucleadas en los islotes, así como autoanticuerpos circulantes contra distintas moléculas del islote de Langerhans (Castaño L et al, 1995). En algunas ocasiones se ha mencionado la presencia de células dendríticas, macrófagos y expresión de moléculas de adhesión en páncreas humanos con diabetes (Somoza N et al, 1994).

El periodo prediabético continúa silente hasta que el número de células β productoras de insulina es insuficiente para mantener la normoglucemia y, en relación directa con la velocidad de destrucción de estas células, aparece la sintomatología clínica de hiperglucemia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, astenia, glucosuria, cetonuria, etc., que se manifiesta de forma paulatina o abrupta y precisa de terapia de sustitución con insulina exógena (Hermoso MF, 1997) (Figura 2.1).

FIGURA 2.1
ESTADÍOS DEL DESARROLLO DE LA DM1
 (Eisenbarth G.S, 1995).



En definitiva, la DM1 se puede considerar como una patología del sistema inmune que ataca el islote pancreático y que tiene dos expresiones:

- **Autoinmunidad celular** en la que se produce una respuesta inmune contra antígenos de la célula β mediada por linfocitos T CD4⁺ o auxiliares (T-helper o Th) de subclase 1 (Th1) que producen citocinas implicadas en la inmunidad celular (IL-2, IFN- γ , TNF β , etc.), mientras que los linfocitos auxiliares de subclase 2 (Th2) producen citocinas estimuladoras de la respuesta humoral (IL-4, IL-10). Los linfocitos Th1 y Th2 se inhiben entre sí y se ha propuesto una hipótesis de desequilibrio Th1/Th2 relacionada con la autorrespuesta celular, de modo que un predominio de clones Th1 desencadenaría la autoinmunidad celular por la desaparición de la protección ejercida por los Th2 (Rabinovitch A et al, 1998).

- **Autoinmunidad humoral**, en la que se detectan autoanticuerpos circulantes en el suero contra autoantígenos expresados en la célula β pancreática (Bach JF, 1994). Aunque no se tienen evidencias de su contribución en la destrucción de la célula β , se utilizan como marcadores precoces del desarrollo del proceso inmune ya que es posible su detección en la fase de prediabetes.

El primer marcador humoral que se describió (Bottazzo GF et al, 1974) fue el anticuerpo anti-islole o ICA (islet-cell antibody) que es una inmunoglobulina de la clase G (IgG). Se detectó hasta en el 90% de los pacientes al comienzo clínico de la enfermedad, pero disminuye hasta desaparecer tras varios años de evolución clínica (Bingley PJ et al, 1997), y entre el 1% y el 3-4% de personas sin diabetes (Bergua M, 1987; Landin-Olsson M et al, 1989).

La presencia de anticuerpos contra la insulina (IAA) en pacientes no tratados con la hormona se confirmó a principios de los años 80 (Palmer JP et al, 1983) aunque ya se insinuaba anteriormente (Pav J et al, 1963). Están presentes en aproximadamente un 50% de los pacientes al comienzo de la enfermedad (Betterle C et al, 1987), en un 4% de sus familiares de primer grado (Castaño L et al, 1993) y en menos del 1% de la población general.

A principios de los años 70 se detectó la presencia de anticuerpos contra una proteína de 64 kDa de peso molecular identificada después como la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) (Solimena M et al, 1991). La prevalencia de anticuerpos anti-GAD (GADA) en pacientes al comienzo de la enfermedad es del 80% y menos del 2% en población general (Verge CF et al, 1994).

También se ha identificado como autoantígeno en la DM1 la molécula ICA512 (islet cell antigen 512) o IA2 (insulinoma associated protein 2) (Rabin DU, 1994), y por estudios de la secuencia de ADN se ha demostrado que la primera (ICA512) es una forma truncada de la segunda (IA2). La prevalencia de anticuerpos anti-IA2 (IA2A) en pacientes al inicio clínico de la diabetes es del 70% (Gorus FK et al, 1997).

Los anticuerpos tienden a descender con el tiempo especialmente cuando se diagnostica la enfermedad en épocas muy precoces de la vida (Decochez K et al, 2000), pero los anticuerpos GAD pueden persistir durante años después del diagnóstico (Dromei JA et al, 2000).

Uno de los principales retos en la prevención de la DM1 es la identificación de los grupos de riesgo. Se ha demostrado que los familiares de personas con diabetes sin marcadores inmunológicos o con un único marcador no presentan un riesgo apreciable de desarrollar DM1, en cambio, la combinación de varios marcadores inmunológicos asociados, aumenta significativamente el riesgo de DM1 (Bingley PJ et al, 1997; Maclaren N et al, 1999). Un estudio norteamericano demuestra que los anticuerpos GADA son los más sensibles en la detección de individuos con múltiples marcadores positivos (Krischer JP et al, 2003).

Otro estudio llevado a cabo en Finlandia, evalúa en una población de niños genéticamente susceptibles al desarrollo de la DM1 y en un subgrupo que ya había sido diagnosticado, la frecuencia y el valor predictivo de los anticuerpos asociados a la DM1: ICA, IAA, GADA e IA-2A. Los autores observan que los IAA se caracterizan por su rápida aparición, alta sensibilidad y transitoriedad, mientras que los ICA son los más específicos y con mayor valor predictivo. Se concluye que la combinación de IAA e ICA resulta ser el marcador más sensible para la identificación de niños en riesgo de desarrollar DM1 (Kimpimaki et al, 2002).

2.3.2. Bases genéticas de la DM1

La evidencia de una base genética en la susceptibilidad a la DM1 procede principalmente del aumento de riesgo a padecer la enfermedad que se ha observado en familiares de primer grado de pacientes diabéticos. Estudios en familias con DM1 demuestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad en hermanos alcanza el 13%, 5% y 1,8% según se compartan ambos, uno o ningún haplotipo HLA con el diabético. Esto supone un riesgo diez veces superior al de la población general en hermanos HLA-idénticos y cinco veces superior para aquellos que comparten un haplotipo con el sujeto diabético (Thomson G et al, 1988; Castaño L et al, 1997)

Éstos y otros estudios (Barnett A et al, 1981; Winter W et al, 1993) también evidencian una ausencia de concordancia entre gemelos idénticos (sólo el 30-50% de gemelos monocigóticos de diabéticos son concordantes para la enfermedad), que confirma una influencia de factores ambientales, aunque la interacción de éstos con los diferentes genes todavía no se haya podido establecer. No obstante, algunos trabajos defienden que la discordancia para la diabetes en pares de gemelos idénticos disminuye a medida que aumenta el tiempo de seguimiento (hasta los 36 años), es decir, el desarrollo de la enfermedad sería “una cuestión de tiempo” (Verge C et al, 1996) e incluso podría llegar a ser del 70% como lo demuestra un estudio realizado en pares de gemelos monocigóticos daneses (Kyvik KO et al, 1995).

En cuanto a las familias en las que dos parientes de primer grado tienen DM1, se estima que el riesgo para el resto de los familiares se aproxima al que tienen los gemelos idénticos (Eisenbarth G et al, 1995).

Hasta la fecha, no se ha identificado variante alélica alguna de ningún gen cuya presencia, por sí sola, sea capaz de producir DM1 y, por tanto, se habla de una enfermedad poligénica, de patrón de herencia desconocido. Sin embargo, estudios de casos y controles y de parejas de hermanos afectos revelan la presencia, entre los diabéticos, de determinados alelos en frecuencias más elevadas que en la población general, lo que permite hablar de genes de susceptibilidad cuya presencia aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

Estos marcadores de susceptibilidad no son los mismos en todas las poblaciones y esto incrementa la dificultad que entraña la identificación de los genes involucrados en la enfermedad.

Locus de susceptibilidad

Hace más de 25 años que se descubrió la asociación entre la región HLA en el cromosoma 6 con la DM1 (She JX, 1996) y, desde entonces, casi una veintena de regiones del genoma humano han mostrado algún indicio de ligamiento genético con la enfermedad (Davies J et al, 1994). Con el fin de estandarizar la nomenclatura de los loci de susceptibilidad, el HGM (*Human Gene Mapping Nomenclature committee*) ha ido asignando indicativos numéricos a cada una de las nuevas regiones genómicas relacionadas con la enfermedad: IDDM1, IDDM2, etc. (Tabla 2.1).

Cuando un grupo de trabajo propone un determinado *locus* de susceptibilidad o protección, se intenta validar el hallazgo en otras poblaciones, y si se comprueba asociación o ligamiento con la enfermedad, ese *locus* en cuestión se confirma. Sólo en algunos casos se han podido replicar los resultados preliminares en otros estudios (Tabla 2.1).

La mayoría de los marcadores genéticos analizados en los diferentes loci son microsatélites, también denominados STR (short tandem repeats) y consisten en repeticiones de pequeños fragmentos de ADN (1-6 pb), hasta 100 veces, que se distribuyen por todo el genoma, se heredan de manera codominante y son muy polimórficos (Foissac A et al, 1997). El polimorfismo de un microsatélite está en función de la variación en el número de repeticiones y el número de alelos y la distribución que éstos muestren (Lin L et al, 1998). Con el empleo de estos marcadores se pueden detectar zonas de ligamiento en las que teóricamente se podría encontrar un determinado gen de susceptibilidad.

A excepción de la región HLA (locus IDDM1) y del área en torno al gen de la insulina (locus IDDM2) los verdaderos genes ligados a los marcadores genéticos analizados están aún por identificar.

TABLA 2.1
LOCUS DE SUSCEPTIBILIDAD A LA DIABETES TIPO 1
(Buzzetti R et al, 1998; Todd JA et al, 1996; Schranz DB et al, 1998)

Locus	localización	Marcador¹	Gen candidato¹	λ_s (95%CI)
IDDM1 ²	6p21	HLA DRB1/DQB1	genes HLA ²	3,42 (1,7-,2)
IDDM2 ²	11p15.5	INS-VNTR	insulina (<i>INS</i>) ²	1,3 (1-1,7)
IDDM3	15q26	D15S107		1,4
IDDM4 ²	11q13	FGF3 /D11S1337	ICE,CD3, MDU1, ZFM1, RT6	1,07 (1-1,5)
IDDM5 ²	6q25	ESR	TNDM, SOD2	1,16 (1-1,3)
IDDM6 ²	18q	D18564/D185487		1,1 (1-1,5)
IDDM7	2q31	D2S152	IL1R1, HOXD	1,3 (1-1,6)
IDDM8 ²	6q25-q27	D6S281	TNDM, SOD2	1,4 (1,0-2,1)
IDDM9	3q21-q25	D3S1303		1,3 (1,0-2,7)
IDDM10 ²	10p11	D10S193		1,5 (1-2,2)
IDDM11	14q24.3-q31	D14S67		
IDDM12 ²	2q33	<i>CTLA4</i>	CTLA4, CD28	1,6 (1,2-2,1)
IDDM13	2q34	D2S164	IGFBP2, IGFBP5	1,6
IDDM15	6q21	D6S283	TNDM	1,34
-	7p	GCK3	GCK	1,3

1.- Marcador es aquel polimorfismo para el que se ha descrito la asociación o ligamiento con la enfermedad. En algunos casos, se encuentra en el propio gen que se ha propuesto como responsable potencial de dicha asociación, pero en la mayoría de las ocasiones no se han encontrado evidencias en favor de uno u otro gen candidato.

2.- *Loci* confirmados por otros grupos.

Para cuantificar la contribución de un determinado *locus* al riesgo heredado de padecer una enfermedad, se utiliza un parámetro denominado λ_s sugerido por Risch que se calcula de la siguiente forma (Risch N , 1987): según las leyes de Mendel, la proporción teórica (mendeliana) de parejas de hermanos que comparten uno de los dos alelos heredados de un locus determinado es del 50%, en el 25% de los casos compartirán los dos alelos y en otro 25% no compartirán ninguno.

El parámetro λ_s para un locus simple, por ejemplo el HLA, se calcula por el cociente entre la proporción teórica de parejas de hermanos que no comparten ningún alelo de determinado locus (25%) y la proporción real encontrada en la muestra de pares de hermanos enfermos analizada. Así, a la ausencia de contribución de un locus a una enfermedad le corresponde el valor 1 (0,25/0,25); los valores por encima de la unidad indican una contribución positiva del *locus* analizado. En el caso de la DM1, se ha observado que aproximadamente el 7,3% de los pares de hermanos afectos no comparten ningún alelo HLA, por lo que el valor de λ_s para el HLA será $0,25/0,073=3,42$ (Tabla 2.1) (Buzzetti R et al, 1998).

Cuando distintos factores genéticos interactúan en los diferentes niveles de la misma ruta patogénica, se debe aplicar un modelo multiplicativo, pues los diversos genes implicados contribuyen de forma aditiva al cómputo global del riesgo genético. A la interacción entre los diferentes genes involucrados se le denomina interacción epistática. Según este modelo propuesto por Risch y colaboradores, la contribución del HLA al riesgo familiar de DM1 será $\log 3,42/\log 15=0,45$, donde 15 es el resultado del cociente entre la prevalencia de DM1 para los hermanos de pacientes diabéticos (6%) y la prevalencia para la población general (0,4%) (Risch N et al, 1993). Según este resultado, la herencia de DM1 se debe aproximadamente en un 45% a la acción de los genes HLA (Buzzetti R et al, 1998).

El loci de susceptibilidad a DM1 más conocido e importante es el locus IDDM1.

Locus IDDM1 (HLA)

Los genes del complejo principal de histocompatibilidad (locus IDDM1) o MHC (HLA o *human leukocyte antigen* en el hombre) se sitúan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y abarcan unas 3.500 kb. (Schwartz BD, 1991) Son muy polimórficos (cada gen presenta múltiples formas alternativas o alelos entre los individuos) y codifican proteínas involucradas en el reconocimiento inmune que, según su estructura y función, se agrupan de la siguiente forma:

moléculas de clase I (HLA-A, B y C), de clase II (HLA-DR, DQ y DP) y de clase III (algunas proteínas del complemento como C2, C4 y factor Bf properdina, y otras moléculas asociadas al transporte peptídico sistemas enzimáticos y respuesta inmune, por ejemplo las codificadas por los genes TNF, TAP, LMP, HSP70, entre otros) (Figura 2.2).

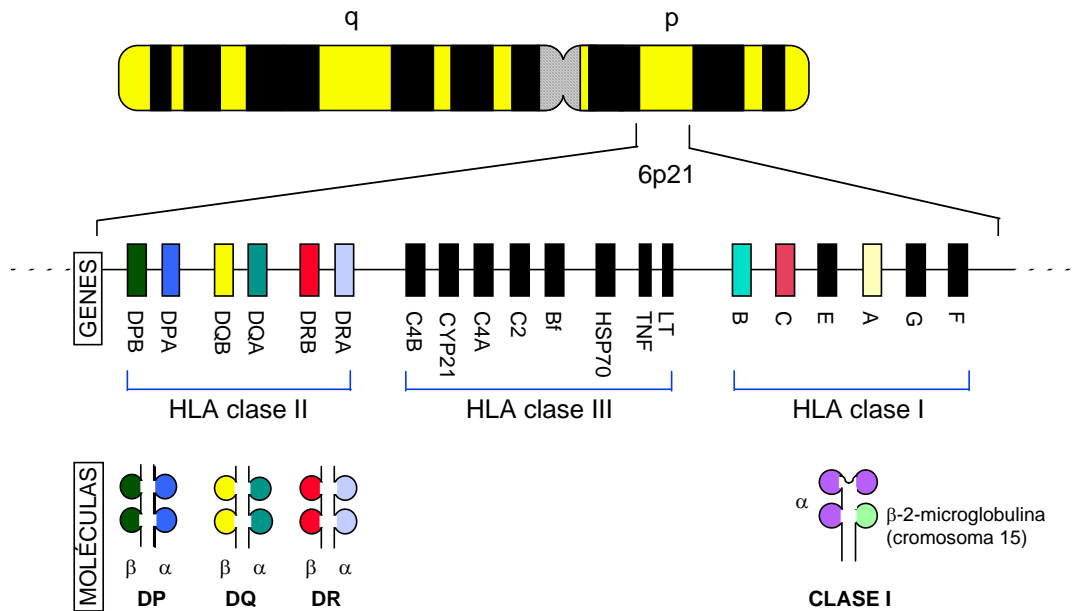
En términos generales, los genes de la región HLA se segregan a la descendencia en “bloque”, y cada bloque recibe el nombre de “haplotipo”. Cada individuo hereda dos haplotipos (materno y paterno) que contienen los genes HLA, y se expresan de forma codominante.

Los loci del MHC se encuentran muy próximos entre sí, por lo que ocurre el fenómeno de “desequilibrio de ligamiento” o tendencia de ciertos alelos de genes situados en loci próximos a heredarse conjuntamente, es decir, a aparecer en el mismo haplotipo, con una frecuencia superior a la que se podría esperar por su combinación al azar (Alper CA, 1988).

Las moléculas HLA de clases I y II son glicoproteínas de superficie celular y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las moléculas de clase I (HLA-A, B y C) son heterodímeros compuestos por una cadena pesada (α) muy polimórfica, que es una glicoproteína con un peso molecular de 44 kDa y está codificada en la región MHC. Unida a ella, de forma no covalente, hay una cadena denominada β -2-microglobulina (no polimórfica, codificada en el cromosoma 15, y de peso molecular 12 kDa). La cadena α se divide en tres dominios extracelulares (α 1, α 2 y α 3) y contiene un total de 338 aminoácidos (Abbas AK et al, 1991). Estas moléculas se expresan en la superficie de la mayoría de las células nucleadas y participan en la respuesta inmune. Son específicas para péptidos de longitud definida, generalmente entre 8-10 residuos (Hunt D et al, 1992).

FIGURA 2.2
LOCALIZACIÓN DE LOS GENES DEL COMPLEJO HLA EN EL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 6 Y LAS MOLÉCULAS QUE CODIFICA.



La región de clase II (HLA clase II) contiene genes para las cadenas α y β que componen las moléculas de clase II (DP, DQ y DR). La región de clase I (HLA clase I) comprende los genes (A, B, C) que codifican las cadenas α de las moléculas de clase I. La región β -2-microglobulina de estas moléculas se halla codificada en el cromosoma 15. Los rectángulos negros representan otros genes cuyos productos no intervienen en el reconocimiento inmune.

Las moléculas de clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) son glicoproteínas transmembrana formadas por dos cadenas glicoproteicas (α y β , de pesos moleculares 34 y 29 kDa, respectivamente) que forman heterodímeros asociados de forma no covalente. Ambas cadenas se dividen en dos dominios extracelulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, $\beta 2$). Cada una de ellas está codificada por un gen diferente (A y B respectivamente, ambos situados en el HLA, por ejemplo DRA, DRB, DQA, DQB, etc.).

Los genes A y B son contiguos y en general bastante polimórficos. La cadena α del HLA-DR está codificada por un único gen DRA mientras que la β puede estar codificada por distintos genes B (DRB1, DRB3, DRB4 o DRB5), siendo todos ellos a su vez polimórficos. Por el contrario, las cadenas HLA-DQ y también las HLA-DP, están codificadas por un solo gen DQA1 y otro DQB1, y en el caso del HLA-DP los genes son DPA1 y DPB1 (que codifican las moléculas DQ α , DQ β , DP α , DP β respectivamente).

Todo individuo tiene dos cadenas DQ α y dos DQ β (una por haplotipo paterno y materno heredado) y, en la formación de las moléculas HLA-DQ, éstas se aparean entre sí (una α con una β).

Cuando en el apareamiento participan cadenas del mismo cromosoma se habla de heterodímero en posición *cis*, mientras que cuando se juntan una cadena α de un cromosoma con la β del otro se habla de formas híbridas en posición *trans*. Según esto, los individuos homocigotos producirán sólo un tipo de cada molécula DQ $\alpha\beta$ (la cadena α de un haplotipo es igual a la del otro, y lo mismo ocurre con la cadena β) por lo que su combinación en *cis* o en *trans* dará un único heterodímero posible (Figura 2.3a).

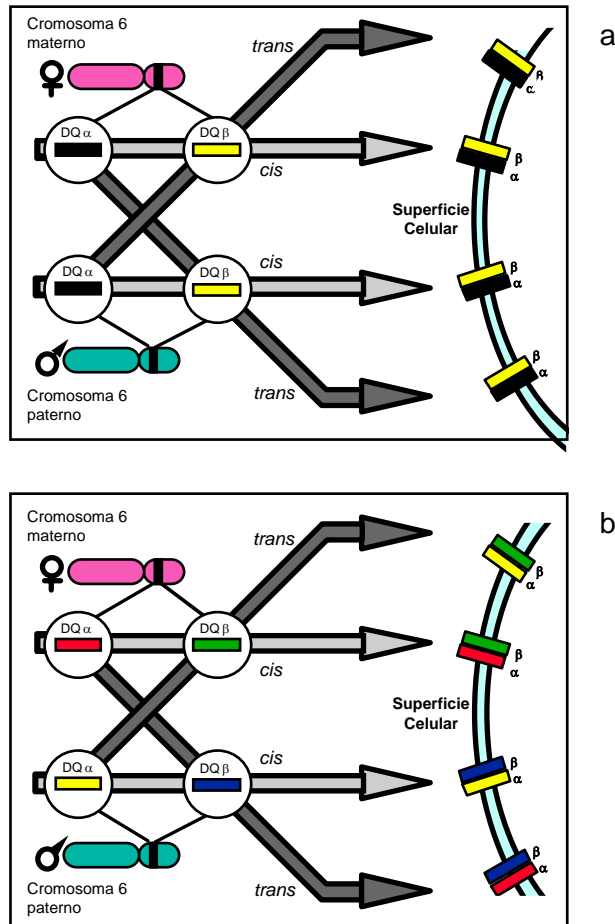
En el caso de personas heterocigotas para HLA-DQ, la combinación de sus cadenas α y β en *cis* o en *trans* podría dar hasta 4 posibilidades de heterodímero DQ $\alpha\beta$ diferentes (Figura 2.3b). Este principio de combinación no se aplica a los HLA-DR ya que la cadena DR α es invariable o monomórfica.

Las moléculas de clase II se expresan únicamente en la superficie de determinados tipos celulares como los linfocitos B, células inmunocompetentes, células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas) y linfocitos T activados. Su función principal es la de presentar péptidos antigénicos a clones específicos de linfocitos T, para iniciar la respuesta inmune. Las moléculas de clase II, se unen a péptidos de longitud arbitraria (Chicz RM et al, 1992) a diferencia de las de clase I, que se unen a péptidos más pequeños.

En condiciones excepcionales, parece demostrado que células que normalmente no expresan moléculas HLA de clase II pueden hacerlo, y se ha especulado con esta expresión aberrante en relación a determinados procesos autoinmunes.

Estructuralmente, las cadenas α y β forman una cavidad espacial en la que se alberga el péptido antigénico para ser presentado al receptor del linfocito T. Debido al carácter polimórfico de los genes que las codifican, esa cavidad varía según el haplotipo del individuo, y un determinado haplotipo será capaz o no de albergar un péptido antigénico concreto y, por tanto, de presentarlo o no al sistema inmune. Así, el reconocimiento de un determinado péptido por el receptor del linfocito T (célula T auxiliar), y la consecuente activación de la respuesta inmune, estará condicionado por las moléculas HLA de cada individuo.

FIGURA 2.3
MODELOS DE ASOCIACIÓN EN CIS O EN TRANS ENTRE LAS
CADENAS HLA-DQ α Y HLA-DQ β EN INDIVIDUOS
HOMOCIGOTOS (A) O HETEROCIGOTOS (B).



Las moléculas de clase III del MHC incluyen algunos componentes de la vía clásica (C4 y C2) y alternativa (BF) del complemento, que son proteínas de la superficie celular que intervienen en las actividades asociadas con la respuesta inflamatoria, como la quimiotaxis y agregación de leucocitos, la fagocitosis y la actividad bactericida (Alper CA, 1988).

Los 4 genes que codifican estos factores son polimórficos y muestran un significativo desequilibrio de ligamiento entre sí; además, no se han observado evidencias que indiquen sobrecruzamientos entre ellos (Raum D et al, 1981).

Por esta razón, son consideradas unidades genéticas denominadas complotipos (Alper CA et al, 1993; Awdeh Z et al, 1983), que se designan por sus alelos BF, C2, C4A y C4B en ese orden, por ejemplo, el BF*S, C2*C, C4A*0, C4B*1 es un complotipo cuya forma abreviada es SC01.

Otros genes de clase III codifican la enzima 21 hidroxilasa (21-OH), el factor de necrosis tumoral (TNF), así como otras moléculas asociadas al transporte peptídico, respuesta inmune y ciertos sistemas enzimáticos (TAP, LMP; HSP70, etc.), algunos de los cuales se creen también relacionados con la DM1.

Marcadores HLA en la DM1

La asociación entre el locus IDDM1 y la DM1 se descubrió hace más de 25 años (Cudworth AG et al, 1975) y, además, se estima que su contribución a la enfermedad es superior al 30-60% (Todd JA et al, 1987). No obstante, aún permanecen sin identificar los genes de esa región verdaderamente responsables de la enfermedad.

Los primeros análisis, basados en marcadores serológicos, enfocaron la atención sobre las moléculas de clase I, y en la década de los 70, algunos estudios realizados en diabéticos y en la población general mostraban asociación entre ciertos alelos de clase I y la enfermedad.

Así, por ejemplo, se demostraron evidencias de asociación entre ciertos factores HLA y el riesgo de diabetes como HLA-A8 (She J-X, 1996), HLA-CW3 (Scherthaner G et al, 1975), HLA-B15 (Cudworth AG et al, 1975), HLA-B8 (Barbosa J et al, 1976) HLA-B18 (Thomson G et al, 1989) mientras que otros se asociaban con protección como el HLA-B7 (Ludwig H et al, 1976).

Con el análisis del HLA de clase I se llegaron a otras observaciones, como la de que los heterocigotos HLA-B8/HLA-B15 mostraban un mayor riesgo de desarrollar diabetes que los homocigotos HLA-B8/HLA-B8 o los HLA-B15/HLA-B15 (Svejgaard A et al, 1983) o que el HLA-A24 se asociaba

con la destrucción completa de la célula β y era mucho menos frecuente en pacientes que conservaban función residual (Nakanishi K et al, 1993).

Con el avance tecnológico y la introducción de las técnicas moleculares, se han ido descubriendo otros loci asociados a la DM1 en el complejo mayor de histocompatibilidad, pero incluso después de 30 años profundizando en su estudio, no se puede asegurar cuál de todos ellos es el responsable de la enfermedad.

HLA-DRB1

Cuando se avanzó en la tipificación serológica de moléculas de clase II se pudo comprobar que los alelos HLA-DR3 y/o HLA-DR4 se presentaban en aproximadamente el 95% de los diabéticos tipo 1 frente a menos del 50% en la población general (Maclaren N et al, 1988) y que la frecuencia de heterocigotos HLA-DR3/HLA-DR4 era del 40% en los pacientes y sólo de un 3% en la población general.

Otros alelos asociados a susceptibilidad en caucásicos podrían ser el HLA-DR1 (en individuos con HLA-DR3 o HLA-DR4) (Maclaren N et al, 1988) y más débilmente los alelos HLA-DR6 y HLA-DR8, así como el HLA-DR7 en afroamericanos y el HLA-DR9 en la población japonesa (Kida K et al, 1989). Por el contrario, los alelos HLA-DR2 y HLA-DR5 se consideran “alelos protectores”, es decir, se asocian negativamente a la diabetes, puesto que su frecuencia en diabéticos es inferior a la de la población general (Rich SS et al, 1984). et al

El efecto negativo del HLA-DR2 predomina sobre el de riesgo del HLA-DR4, puesto que es muy poco frecuente el heterocigoto HLA-DR2/HLA-DR4 entre la población diabética (Thomson G, 1988). En un estudio en la isla de Cerdeña se ha observado que su grado de protección varía en las diferentes provincias, disminuyendo en las del sur donde es un alelo relativamente frecuente en pacientes con DM1 (La Nasa G et al, 1990).

No obstante, las asociaciones de estos marcadores con la enfermedad no son absolutas. Además, con las nuevas técnicas de biología molecular es posible identificar mayor número de alelos dentro de cada grupo, de modo que se tiende a establecer riesgos alelo-específicos. Por ejemplo, a pesar de la bien conocida asociación del HLA-DR4 con la DM1, el riesgo que confieren los distintos alelos es muy diferente, y, así, el HLA-DRB1*0401 es un alelo de alto riesgo, el HLA-DRB1*0404 se considera neutro, mientras que el HLA-DRB1*0403 confiere protección (Undlien DE et al, 1997).

Tampoco estas reglas son absolutas puesto que el riesgo que confiere cada variante alélica difiere según la población que se analice. Así, siguiendo con el ejemplo del HLA-DR4, se ha observado que los alelos HLA-DRB1*0401 y -DRB1*0404 se asocian a diabetes en población norteamericana y noruega (Rønningen KS et al, 1991), sin embargo en población francesa y mejicana la asociación se relaciona con HLA-DRB1*0402 y -DRB1*0405 (Erlich HA et al, 1993), en la australiana con HLA-DRB1*0401 y -DRB1*0402 (Tait BD et al, 1995) y en las poblaciones sarda, norteafricana, negra y japonesa, el alelo de alto riesgo es el HLA-DRB1*0405 (Cucca F et al, 1995).

En cuanto a los subtipos de protección se ha observado que en poblaciones sarda y belga es el HLA-DRB1*0403 (Van der AB et al, 1995; Huang HS et al, 1995), en población francesa el HLA-DRB1*0404 (Harfouch-Hammoud E et al, 1996), en mejicana los subtipos HLA-DRB1*0403, DRB1*0408 y DRB1*0411 (Erlich HA et al, 1993), y en los orientales el DRB1*0406 (Harfouch-Hammoud E et al, 1996).

En un trabajo de Zamani y colaboradores (Zamani M et al, 1994), se observó que la posición 71 de la cadena DR β 1 es muy importante para determinar el riesgo de diabetes. En este estudio de población belga, el 60,9% de los pacientes con DM1 tenían al menos un alelo HLA-DRB1 que codificaba para el aminoácido lisina en posición 71 (es decir para la molécula DR β 1^{Lys71+}) frente al 19% de la población control y además el 38,6% de los pacientes eran homocigotos para el genotipo HLA-DRB1^{Lys71+}/HLA-DRB1^{Lys71+}.

Estos autores afirman que la presencia de lisina, y sobre todo en homocigosis, proporciona el riesgo más elevado de desarrollar diabetes. Estos resultados se han confirmado en población danesa (Zamani M et al, 1996) así como en belga, griega, taiwanesa y china (Zamani M et al, 1998).

En la susceptibilidad a DM1 codificada por HLA se ha especulado sobre la posible influencia del sexo de los progenitores, pero los resultados son contradictorios. Se apuntó que existía un riesgo tres veces superior de desarrollar la enfermedad en hijos de padres afectados respecto a los de madres diabéticas (Warram JH et al, 1984), debida a la transmisión paterna aumentada (70%) del alelo HLA-DR4 (Vadheim CM et al, 1986).

También se observó que los pacientes heterocigotos HLA-DR3/HLA-DR4 heredaban el alelo HLA-DR3 preferentemente de la madre y el HLA-DR4 del padre y que además no se producía un aumento de HLA-DR3 materno en ausencia de HLA-DR4 o de HLA-DR4 paterno en ausencia de HLA-DR3 (Deschamps I et al, 1990). Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar diferencia en la transmisión de haplotipos HLA-DR4 por el sexo de los progenitores (Bain SC et al, 1994).

Se ha sugerido que algunos antígenos HLA maternos (en concreto HLA-DR4 y el HLA-DR6), podían afectar (fueran o no transmitidos) a la susceptibilidad de la descendencia, según el “efecto de los antígenos maternos no heredados” (NIMA), que tal vez influyeran sobre la selección tímica del repertorio de células T en el útero y por tanto en la susceptibilidad a la enfermedad en etapas posteriores de la vida (Ten Wolde S et al, 1993).

Otro efecto observado del HLA en la DM1 es la influencia de determinados alelos en la edad de inicio de la enfermedad: por ejemplo, los individuos heterocigotos HLA-DR3/HLA-DR4 desarrollan la enfermedad en edades tempranas, y estos mismos alelos son menos frecuentes entre pacientes cuyo inicio se produjo a edades más avanzadas. Esto podría sugerir que los individuos HLA-DR3/HLA-DR4 necesitan de una menor intervención de factores ambientales (Caillat-Zucman S et al, 1992).

Se ha especulado sobre la relación entre algunos subtipos HLA-DR y la presencia de autoanticuerpos, pero los resultados son contradictorios: algunos trabajos sugieren que existe una mayor prevalencia de ICA en parientes de primer grado de diabéticos que sean portadores de HLA-DR3 y/o HLA-DR4 (Vexiau P et al, 1988) pero otros afirman lo contrario, ya sea en parientes de primer grado (Ziegler R et al, 1991) como en pacientes (Ongagna JC et al, 1997).

Deschamps, en un estudio de 8 años de seguimiento de hermanos de pacientes con DM1, observó que el mayor riesgo de desarrollar diabetes (hasta un 70%) es para aquellos que sean ICA(+) y HLA-DR3/4(+) comparados con los ICA(+), HLA-DR3/4(-) y los ICA(-), HLA-DR3/4(+) (Deschamps I et al, 1992).

Sobre los autoanticuerpos anti-insulina (IAA) y los subtipos HLA-DR se ha sugerido que existe una correlación tanto entre los parientes de primer grado como en población general que sean IAA(+) y los alelos HLA-DR3 y/o HLA-DR4 (Baekkeskov S et al, 1987) mientras que otras observaciones apuntan a que sólo son los parientes de primer grado (Verge CF et al, 1996) o los pacientes con DM1 (Sabbah E et al, 1999) portadores de HLA-DR4 los que se asocian tanto a la prevalencia, como a los niveles de IAA, y esto no ocurre con los parientes de primer grado ni con los pacientes (Ziegler AG et al, 1991) portadores de HLA-DR3.

Otros autores no han observado asociación entre los IAA y los HLA-DR (Arslanian SA et al, 1985; Spinass GA et al, 1988). El mismo tipo de controversias se produce para otros autoanticuerpos. Así, se ha observado asociación entre GADA y HLA-DR3 (Kulmala P et al, 2000), o HLA-DR4 (Vandewalle CL et al, 1997) o con el genotipo heterocigoto HLA-DR3/HLA-DR4 (Lee HC et al, 1995) pero otros grupos no lo han podido confirmar (Worsaae A et al, 1995).

También se ha descrito asociación de IA2A con HLA-DR4 (Sabbah E et al, 1999; Vandewalle CL et al, 1997) pero otros no han confirmado la relación entre IA2A y el HLA (Ongagna JC et al, 1997; Gardner SG, 1999).

Respecto a subtipos HLA-DR de protección, en un estudio reciente de hermanos de pacientes con DM1, se ha observado que la frecuencia de anticuerpos anti-ICA, IA2A y GADA es menor en los portadores de HLA-DR2 (HLA-DQB1*0602-3) (Kulmala P et al, 2000). Estos autores afirman que la combinación de marcadores genéticos y autoanticuerpos aumenta el valor predictivo cuando se evalúa el riesgo de desarrollar DM1.

HLA-DQB1

Se ha demostrado que el HLA-DQ posee una considerable influencia en la susceptibilidad genética a la DM1 (Henson V et al, 1987). Sin embargo, no está claro si la asociación de un alelo particular con la enfermedad puede representar una asociación primaria, o ser debida a un desequilibrio de ligamiento entre ese *locus* y el susceptible primario.

Distintos investigadores han señalado el papel del *locus* HLA-DQB1 en la DM1, así como su asociación con la región HLA-DR (Horn GT et al, 1988). Los alelos HLA-DQB1*0302 y HLA-DQB1*0201 (ligados al HLA-DR4 y HLA-DR3 respectivamente) parecen ser los que presentan una asociación más fuerte con la enfermedad (Todd JA et al, 1987).

Por otro lado, otros estudios sugieren un efecto protector del alelo HLA-DQB1*0602 (asociado al HLA-DR2) que sería dominante incluso cuando se presenta en heterocigosis con los alelos de “alto riesgo” HLA-DQB1*0302 y HLA-DQB1*0201 (Pugliese A et al, 1995).

En la población sarda, sin embargo, se ha observado que hasta el 70% de los HLA-DR2 se asocian al alelo HLA-DQB1*0502 (La Nasa G et al, 1990), extremadamente raro y considerado como alelo de susceptibilidad en otras poblaciones caucásicas (Khalil I et al, 1990). Al parecer, es un alelo neutro en esta población, pues se ha observado que la susceptibilidad a la enfermedad en los diabéticos sardos portadores de HLA-DR2 se relaciona con la heterocigosis HLA-DQB1*0502 (neutro)/DQB1*0201 (susceptible) (Muntoni F et al, 1992).

El posible mecanismo por el que determinadas variantes HLA-DQB1 pudieran condicionar la susceptibilidad o protección a la enfermedad se ha relacionado con el aminoácido en posición 57 de la cadena HLA-DQβ1. Estudios en la secuencia de ADN de alelos HLA-DQB1 mostraron una relación entre la ausencia del aminoácido aspártico (HLA-DQβ1^{Asp57-}) y susceptibilidad a la diabetes, mientras que su presencia (HLA-DQβ1^{Asp57+}) se asocia con protección (Chauffert M (Todd JA et al, 1987)., 1995).

En el trabajo de Todd y colaboradores, el 90% de los diabéticos tipo 1 eran homocigotos HLA-DQB1^{Asp57-}/HLA-DQB1^{Asp57-}, mientras que sólo el 10% eran heterocigotos HLA-DQB1^{Asp57-}/HLA-DQB1^{Asp57+}. Este hecho parecía confirmarse al observar que el haplotipo HLA-DR2, asociado a resistencia a diabetes, se asociaba casi exclusivamente con alelos HLA-DQB1 que codificaban ácido aspártico en posición 57 (Todd JA et al, 1987).

La hipótesis también fue apoyada por el hecho de que el ratón *NOD* no tiene ácido aspártico en posición 57 de la cadena HLA-DQβ (I-Aβ) (Trucco M, 1992). Así, se especula con la idea de que la sustitución del aspártico por otro aminoácido (generalmente alanina, valina o serina) podría alterar el surco de unión al antígeno que forman las moléculas de clase II, condicionando el repertorio de péptidos que pueden ser presentados de forma efectiva a los receptores de células T (Nepom GT et al, 1998).

HLA-DQA1

Los alelos HLA-DQA1 también pueden ejercer un papel notable en la determinación de la susceptibilidad y de forma análoga al caso HLA-DQB1, se ha sugerido la importancia del aminoácido en posición 52 de la cadena HLA-DQα. Así, la presencia de arginina en esta posición (HLA-DQA1^{Arg52+}) se relaciona con la susceptibilidad a diabetes (Thorsby E et al, 1993).

Según esta hipótesis, las moléculas HLA-DQ formadas por una cadena HLA-DQα^{Arg52+} y una cadena HLA-DQβ^{Asp57-} (codificadas en *cis* o en *trans*) se asocian con el mayor riesgo a desarrollar la enfermedad (Khalil I et al, 1990).

En un estudio realizado en la población española, se ha estimado que la incidencia en los individuos homocigotos para los dos marcadores (DQA1^{Arg52+}-DQB1^{Asp57-}/DQA1^{Arg52+}-DQB1^{Asp57-}) es de 101,7/100.000 habitantes/año mientras que el riesgo de los homocigotos para uno de ellos y heterocigotos para el otro era mucho menor (12,8/100.000 habitantes/año) y cercana a la incidencia en población general de Madrid (Gutierrez-Lopez MD et al, 1992).

Estudios posteriores han confirmado esta hipótesis y se ha demostrado que el genotipo DQA1 * 0301-DQB1 * 0302/DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 (DQA1^{Arg52+}-DQB1^{Asp57-}/DQA1^{Arg52+}-DQB1^{Asp57-}) está presente en el 40% de los pacientes con DM1 (frente al 3% de la población general), identificándolo así como un importante marcador de la predisposición a la enfermedad en población caucásica (Heimberg H et al, 1992; Khalil I et al, 1990).

A pesar de que la correlación del ácido aspártico con la diabetes ha sido después demostrada en otras poblaciones caucásicas (Reijonen H et al, 1991; Baisch JM et al, 1990; Vicario JL et al, 1992), estudios realizados en japoneses (Lundin KE et al, 1989; Ikegami H et al, 1990) sugieren diferencias étnicas respecto a este marcador, puesto que la presencia de ácido aspártico en posición 57 de la cadena HLA-DQβ1 no confiere protección en esta población. Además, otros alelos HLA-DQB1^{Asp57-}, como por ejemplo HLA-DR1-DQB1*0501, HLA-DR2-DQB1*0501, HLA-DR7-DQB1*0201, etc., no se ven aumentados entre población diabética, por lo que la sola ausencia de este aminoácido no parece condición suficiente para el desarrollo de la DM1 (Horn GT et al, 1988; Todd JA et al, 1987).

Es difícil probar estadísticamente que los loci HLA-DQA1 y HLA-DQB1 son más importantes que el locus HLA-DRB1, en particular debido al gran desequilibrio de ligamiento que existe entre los alelos HLA-DR y HLA-DQ. La importancia relativa de HLA-DR frente a HLA-DQ es aún un tema contradictorio.

Estudios sobre polimorfismos del locus HLA-DQB1 en pacientes diabéticos e individuos sanos con fenotipo HLA-DR3/HLA-DR4 han mostrado

que el alelo HLA-DRB1*0403 confiere protección frente a la DM1, incluso entre individuos con genotipo DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201, lo que significa que algunos genes HLA-DR podrían neutralizar el riesgo atribuible a los dímeros de susceptibilidad HLA-DQ $\alpha\beta$ (Van der AB et al, 1995).

Además, es conocido que el alelo de riesgo HLA-DQB1*0201 se halla en desequilibrio de ligamiento con los alelos HLA-DR3 y HLA-DR7; sin embargo, sólo cuando se asocia al HLA-DR3 implica riesgo en caucásicos. Esto pone en entredicho la importancia de los alelos HLA-DQB1 en la DM1, que no puede explicar por qué el HLA-DR7 no es un marcador de riesgo en la población caucásica. Esta variación podría explicarse por determinadas asociaciones HLA-DR/HLA-DQA1 en caucásicos, por ejemplo, en el caso comentado de los alelos HLA-DR3 y HLA-DR7 asociados a HLA-DQB1*0201, ambos difieren en su HLA-DQA1 que es HLA-DQA1*0501 para el primero y HLA-DQA1*0201 para el segundo (Fletcher J et al, 1988). Por el contrario, el alelo ligado al HLA-DR7 en la población afroamericana es el HLA-DQA1*0301, lo que explicaría que confiera susceptibilidad a esta población.

Otros autores explican el diferente riesgo que confieren las moléculas HLA de clase II en función de los residuos en posiciones 71, 52 y 57 de las cadenas HLA-DR β 1, HLA-DQ α 1 y HLA-DQ β 1 respectivamente (Zamani M et al, 1994; Zamani M et al, 1998) y afirman que la protección a DM1 se debe a los *loci* HLA-DQ, en concreto al haplotipo DQA1^{Arg52-}-DQB1^{Asp57+} ya sea en *cis* o en *trans* y la susceptibilidad a los HLA-DQ y HLA-DRB1.

Así, el genotipo de riesgo sería el homocigoto HLA-DRB1^{Lys71+}/HLA-DRB1^{Lys71+} que está en desequilibrio de ligamiento con HLA-DQA1^{Arg52+} y además, el genotipo homocigoto HLA-DQB1^{Asp57-}/HLA-DQB1^{Asp57-} combinado con el anterior ejercería un efecto aditivo que incrementa el riesgo (Zamani M et al, 1998). No obstante los riesgos varían según los grupos étnicos estudiados y así, para las poblaciones belga, danesa, griega, taiwanesa y china, los alelos HLA-DRB1^{Lys71+} son los de más riesgo mientras que para la noruega,

sarda y argelina son los HLA-DQB1^{Asp57-}, lo que pone de manifiesto la importancia de ambos en la susceptibilidad a DM1 (Zamani M et al, 1998).

En cualquier caso, lo que todos estos resultados podrían sugerir es que la predisposición a diabetes se debe definir por la combinación de las susceptibilidades de los *loci* HLA-DRB1 y HLA-DQ (Yasunaga S et al, 1996).

HLA-DPB1

El HLA-DP fue el último de los antígenos de clase II que se descubrió debido a su bajo nivel de expresión en la superficie celular. Este hecho dificultó la definición de su polimorfismo por serología convencional que permitía reconocer sólo 6 especificidades (Grundschober C et al, 1994) y, por este motivo, los estudios de asociación con la enfermedad son escasos. En la actualidad, y gracias a los métodos de análisis basados en ADN, se han podido identificar hasta 60 alelos en el *locus* HLA-DPB1, lo que significa que es el segundo gen de clase II más polimórfico después del HLA-DRB1 (Noble JA et al, 2000).

En lo que se refiere a la asociación del HLA-DP con la DM1, los estudios realizados hasta la fecha varían mucho. Algunos sugieren una asociación directa de este *locus* con la enfermedad e identifican algunos alelos que confieren riesgo a diabetes: HLA-DPw3/6 (actualmente HLA-DPB1*0301 y HLA-DPB1*0601) en población australiana (Easteal S et al, 1990; Tait BD et al, 1995), HLA-DPB1*0301 en mejicanos (Erlich HA et al, 1996) o HLA-DPB1*0301 en familias caucásicas así como HLA-DPB1*0101 en pacientes HLA-DR3 (Noble JA et al, 1996); otros afirman que no existe asociación o es débil o que, si existe, se debe al desequilibrio de ligamiento entre los alelos HLA-DPB1 y los haplotipos DRB1-DQB1 de susceptibilidad o protección (Magzoub MA et al, 1992; Balducci-Silano PL et al, 1995).

Los estudios más recientes sostienen que además de los clásicos HLA-DRB1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1, el *locus* HLA-DPB1 influye en el riesgo a

DM1 y esto no se puede atribuir simplemente al desequilibrio de ligamiento con otros loci (Lie BA et al, 1997; Nishimaki K et al, 2000). Estos trabajos los han identificado como alelos de riesgo: HLA-DPB1*0301 y HLA-DPB1*0202 en caucásicos y HLA-DPB1*0201 en población japonesa; en la población caucásica se sugiere un efecto protector del alelo HLA-DPB1*0401 así como del HLA-DPB1*0402, éste último específico en los haplotipos HLA-DR3.

COMPLOTIPOS

A partir de los años 70 se observó que los loci que codifican las tres proteínas del complemento, factor B, C2 y C4, se hallaban ligados al complejo principal de histocompatibilidad en todas las especies estudiadas (Fu SM et al, 1974). Desde entonces, son numerosos los estudios que describen la asociación entre ciertas variantes de estos genes y la DM1.

Para el factor B (BF) se han descrito dos alelos comunes (BF*S y BF*F) y dos menos frecuentes (BF*F1 y BF*S1) (Alper CA et al, 1972). Varios trabajos han descrito una frecuencia elevada (22,6%) del alelo BF*F1 en niños caucásicos norteamericanos con DM1 frente al 1,9% de la población general (Raum D et al, 1979), también en una mezcla de población norteamericana (Raum D et al, 1981) donde las frecuencias de este alelo en diabéticos no eran superiores al 7%, en australianos (Kirk RL et al, 1979), alemanes (Bertrams J et al, 1979), ingleses (Bernal JE et al, 1979), franceses (Deschamps I et al, 1979) y en vascos donde llega a alcanzar el 78% en pacientes frente al 24% en controles (De Mouzon A et al, 1978).

El C2 es el segundo componente del complemento y aunque se han descrito hasta 9 variantes electroforéticas de acuerdo con su migración relativa en geles de isoelectroenfoque (Hauptmann G et al, 1990), es frecuente referirse a tres: la más común (C2*C), la ácida (C2*A) y la básica (C2*B) (Alper CA, 1976). Se sabe que este locus está ligado al del factor BF y a los genes HLA de clases I y II (Raum D et al, 1979). La deficiencia de C2, sintetizado por

monocitos de sangre periférica en el hombre, es probablemente la más común de las deficiencias de los componentes del complemento (Awdeh Z et al, 1981).

Aunque en algunos trabajos se han publicado frecuencias alélicas del C2 en población general (Alper CA et al, 1983), el análisis de este componente en relación a la diabetes se suele realizar de forma conjunta con los otros factores del complemento codificados en el HLA.

El tercer componente del complemento cuya localización genética está en el complejo principal de histocompatibilidad es el C4, para el que se han descrito dos loci: C4A y C4B. Las variantes estructurales de ambos loci son numerosas, al menos 13 para el C4A y 16 para el C4B (Mauff G et al, 1990). En cuanto a la relación de este factor con la DM1, se han observado algunas variantes de C4A y C4B asociadas (Thomsen M et al, 1988; Marcelli-Barge A. et al, 1990), pero como en el caso anterior, es más importante el valor predictivo que se obtiene del análisis conjunto de los 4 factores (Bf, C2, C4A y C4B) que el de cada factor por separado.

En 1983, Alper y colaboradores realizaron un estudio para determinar el grado de sobrecruzamiento que existía entre los loci de los 4 factores del complemento codificados en el HLA; observaron que no se producían sobrecruzamientos en cientos de meiosis analizadas y concluyeron así, que estos cuatro loci se heredan como una unidad genética o complotipo (Alper CA et al, 1983; Awdeh Z et al, 1981).

Advirtieron, además, que se producían combinaciones específicas de los alelos de los 4 loci, por ejemplo el alelo C4A*4 aparecía casi exclusivamente con el C4B*2 (originando complotipos como SC42 o SB42) y describieron 14 complotipos con frecuencias superiores al 1% en población caucásica sana (Alper CA et al, 1983) algunos de los cuales se asociaron con posterioridad a enfermedades como la DM1, por ejemplo el SB42, SC01, F1C30, SC33, SC21,

mientras que otros como SC31, SC30, parecen protectores (Simon S et al, 1991).

HAPLOTIPOS EXTENDIDOS

La distribución de los alelos del HLA en los cromosomas individuales no es al azar sino que ciertas combinaciones alélicas tienden a aparecer juntas en el mismo cromosoma más frecuentemente que lo esperado para sus frecuencias alélicas individuales.

Este desequilibrio de ligamiento observado para los complotipos, también se ha podido apreciar cuando se analizan otros marcadores genéticos de la región HLA. Por ejemplo, la distribución de SC01 está casi exclusivamente restringida al HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 mientras que el FC01, que sólo difiere del anterior en el factor Bf, casi nunca se asocia al HLA-B8 o al HLA-DR3 (Awdeh Z et al, 1983).

Estas combinaciones de alelos HLA de clase I, de clase II y de clase III, que tienden a aparecer juntas en el mismo cromosoma y a transmitirse como una unidad genética, se denominan haplotipos extendidos (Alper CA, 1988).

Algunas teorías afirman que el riesgo o protección para la diabetes no se debe a alelos de loci individuales sino a ciertos haplotipos extendidos que incluyen los marcadores de riesgo clásicamente asociados a diabetes (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-B8, HLA-B15, HLA-B18, etc.) (Raum D et al, 1984).

Se han identificado varios haplotipos extendidos asociados con riesgo a DM1 en familias caucásicas: HLA-B8, SC01, HLA-DR3, DQ2; HLA-B18, F1C30, HLA-DR3, DQ2; HLA-B15, SC33, HLA-DR4, HLA-DQ8; HLA-B38, SC21, HLA-DR4, DQ8 y HLA-B15, SB42, HLA-DR4, HLA-DQ8, mientras que otros, más frecuentes en población no diabética, se consideran “protectores”: HLA-B7, SC31, HLA-DR2 y HLA-B44, SC30, HLA-DR4.

El concepto de haplotipo extendido postula que si un gen de susceptibilidad a una enfermedad está en uno de estos haplotipos se podrán encontrar, tanto el haplotipo extendido como sus alelos individuales, en pacientes y en controles pero con una frecuencia superior en los primeros.

Por el contrario, si el haplotipo extendido no lleva el gen de susceptibilidad, el haplotipo y sus alelos se encontrarán con frecuencia inferior en los pacientes (efecto de “protección”).

Los haplotipos extendidos pueden ser además específicos de cada grupo étnico, y así, el HLA-B38, SC21, HLA-DR4 es característico de población diabética judía ashkenazi (Alper CA et al, 1992); el HLA-B8, SC01, HLA-DR3, HLA-DQ2, que es un haplotipo diabetogénico en poblaciones caucásicas (Kelly H et al, 1985), está presente pero no significativamente aumentado en población diabética española, donde el haplotipo HLA-B49, SC01, HLA-DR4, HLA-DQ8 es frecuente entre los diabéticos (Segurado OG et al, 1992); el HLA-B18, F1C30, HLA-DR3 es más frecuente en población diabética vasca (Cambon-De Mouzon A et al, 1982), sarda (Contu L et al, 1982), argelina (Mercier P et al, 1985) y algo elevado en españoles (Serrano-Rios M et al, 1983).

MICROSATÉLITES

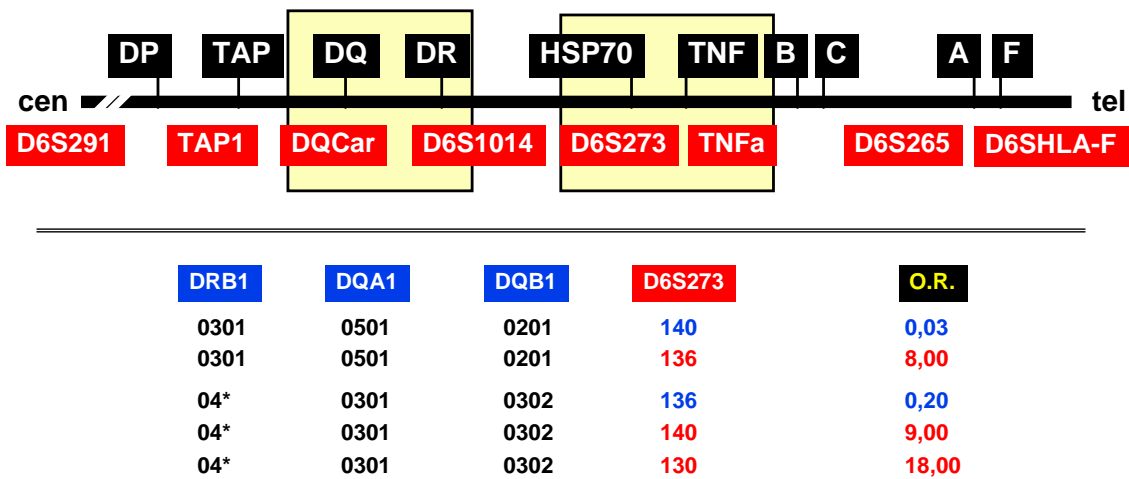
Son muchos los microsatélites que se han asociado a la DM1 en diferentes loci cromosómicos y constituyen excelentes marcadores genéticos para los análisis de ligamiento y los estudios de poblaciones.

Además de los loci descritos, en los últimos años se han empezado a analizar este tipo de marcadores en torno a la región HLA con objeto de definir con más precisión las zonas de susceptibilidad a DM1. Así, en 1998 Moghaddam y colaboradores (Moghaddam PH et al, 1998) analizaron 8 microsatélites de la región HLA: D6S291, D6S265, TNFa, D6S273, D6S1014, DQCar, TAP1 y D6SHLA-F en pacientes con DM1 e individuos de la población general, todos ellos heterocigotos DR3/DR4 (HLA-DQA1*0301-DQB1*0302 /DQA1*0501 -DQB1*0201).

Demostraron que los alelos del microsatélite D6S273 modulan el riesgo que confieren los haplotipos diabetogénicos clásicos y concluyeron que había dos regiones en el complejo principal de histocompatibilidad que contribuyen a la susceptibilidad o protección a DM1.

La primera sería la región HLA-DR-DQ y la segunda alrededor del locus del microsatélite HLA-D6S273 próximo al factor de la necrosis tumoral TNFa (Figura 2.4).

FIGURA 2.4
ESTUDIO DE 8 MICROSATÉLITES EN LA REGIÓN HLA



Los alelos del microsatélite HLA-D6S273 modulan el riesgo de los haplotipos diabetogénicos. En amarillo se representan las dos zonas de susceptibilidad a DM1 propuestas por Moghaddam [(Moghaddam PH, 1998).

Posteriormente, en 1999, Lie y colaboradores (Lie BA et al, 1999) analizaron en homocigotos HILA-DR3 o HLA-DR4 (HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 o HLA-DR4-DQA1*0302-DQB1*0301), y heterocigotos HLA-DR3/HLA-DR4(HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201/HLA-DR4-DQA1*0302-DQB1*0301) de familias con DM1 y de población general, 16 microsatélites en una zona más extensa del cromosoma 6p21 incluyendo el complejo principal de histocompatibilidad y la región del gen de la hemocromatosis (HFE).

Observaron una asociación negativa entre el alelo 3 del microsatélite D6S2223 y la DM1 (alelo de protección) así como con el alelo 5 del D6S2225 (el más cercano al D6S2223). También observaron que el alelo HLA-

D6S273*130 se transmitía con el haplotipo HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 y no al azar. Estos autores concluyeron que en la región del gen de la hemocromatosis podría haber algún gen o genes de DM1 independientes de las zonas DR y DQ.

A pesar de la importancia de la asociación entre los diferentes alelos HLA de susceptibilidad o protección y la DM1, se desconocen los mecanismos que pueden conducir a la autoinmunidad, y su análisis es aún más complicado si se tiene en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad, fundamentalmente en cuanto a la edad de inicio y el origen étnico de la misma.

Es preciso continuar el estudio de la implicación del complejo HLA y la DM1, y su posible interacción con los otros genes de susceptibilidad que han sido descritos.

MECANISMOS DE ACTUACIÓN DEL HLA

La asociación entre la diabetes y algunos genes de la región HLA parece determinar una actuación funcional de estas proteínas en el desarrollo de la enfermedad. La influencia de las moléculas HLA sobre la respuesta inmune, permite plantear distintas posibilidades de actuación.

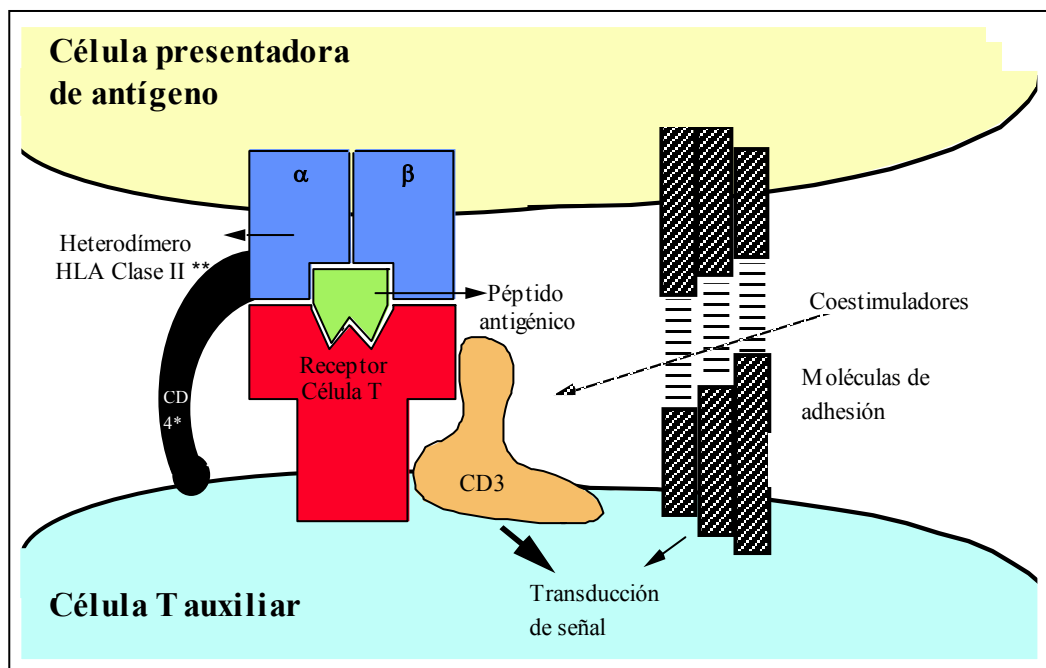
En primer lugar, las moléculas HLA podrían intervenir en la presentación de autoantígenos, induciendo o modulando así la respuesta autoinmune. Se sabe que durante el desarrollo de las células T, los timocitos son positiva y negativamente seleccionados mediante la presentación de péptidos de moléculas HLA propias. Se ha propuesto que la selección positiva de las células T se produce cuando sus receptores (T cell receptor o TCR) interaccionan con estos péptidos con baja afinidad, y por el contrario, si la afinidad es alta, la selección será negativa (Marrack P et al, 1994) .

Del mismo modo, durante el desarrollo de las células T, los complejos formados por los heterodímeros $\alpha\beta$ DR o DQ de susceptibilidad (ejemplo

DR $\alpha\beta^{Lys71+}$) unidos a un antígeno diabetogénico (complejo HLA/antígeno) que interaccionaran con TCRs con baja afinidad producirían una selección positiva de células T capaces de reconocer ciertos péptidos derivados de células β . Sin embargo, los complejos formados por heterodímeros $\alpha\beta$ DR o DQ de protección (ejemplo DR $\alpha\beta^{Lys71-}$ o DQ $\alpha\beta^{Asp57+}$) y péptidos diabetogénicos se unirían a los TCRs con mayor afinidad, contribuyendo a la delección de las células T que pudieran actuar contra péptidos propios (Sheehy MJ, 1992).

En la unión del péptido antigénico a la molécula de clase II hay varios aspectos importantes: la cavidad del surco de unión del péptido y en particular los residuos polimórficos en esta cavidad, la posición del péptido de unión y los residuos disponibles en la superficie del complejo molécula HLA de clase II/péptido que interactúan con el receptor de la célula T, especialmente los residuos polimórficos de la superficie de la molécula HLA de clase II (Figura 2.5).

FIGURA 2.5
PRESENTACIÓN DE PÉPTIDOS ANTIGÉNICOS
POR MOLÉCULAS HLA DE CLASE II



Las cadenas α y β forman una cavidad espacial a la que se une el péptido antigénico para ser presentado al receptor de la célula T. (*) CD4 en células T citotóxicas. (**) HLA de clase II en células T citotóxicas.

En este sentido, las posiciones polimórficas de las cadenas HLA-DR β , HLA-DQ α y HLA-DQ β son críticas para la unión selectiva del péptido. La unión del antígeno a la molécula HLA de clase II no activa la respuesta inmune a menos que el complejo HLA clase II/antígeno interactúe con el receptor de la célula T con la afinidad necesaria para tal activación.

Así, para la destrucción de la célula β , las posiciones 71, 52 y 57 de las cadenas HLA-DR β 1, HLA-DQ α 1 y HLA-DQ β 1 respectivamente, no sólo proporcionan la interacción suficiente para la unión del antígeno sino también la afinidad necesaria para la interacción de los complejos formados con los TCRs (Coppin HL et al, 1993). Durante el desarrollo de las células T, la presencia de HLA-DR β 1^{Lys71+}, HLA-DQ α 1^{Arg52+} y HLA-DQ β 1^{Asp57-} en el complejo molécula clase II/péptido diabetogénico, reduciría la afinidad de este complejo en la interacción con el TCR y produciría una selección positiva (Serrano-Rios M et al, 1983).

Son varios los antígenos involucrados hasta la fecha en estos procesos aunque el papel que desempeñan no está claro: la insulina, la isoforma de 65-KD de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD₆₅), la carboxipeptidasa H, la tirosina kinasa (antígeno 37-K), la proteína tirosina fosfatasa IA2 (conocida también como el autoantígeno del islote 512 o ICA₅₁₂), la β -lactoglobulina, la β -caseína, etc. (Cavallo MG et al, 1996).

En segundo lugar, los genes HLA pueden actuar modulando la inmunorreactividad contra autoantígenos u otras moléculas extrañas, a través de su influencia en el desarrollo o en la función de los linfocitos B o T. El repertorio de linfocitos T está restringido por las distintas especificidades HLA, y la función del receptor T para conseguir una activación de la respuesta inmune está sometida a un reconocimiento del complejo HLA-antígeno.

Otra posibilidad de actuación del sistema HLA estaría mediada por su efecto sobre los linfocitos B, como es evidente por la relación de distintas especificidades de las moléculas HLA con el reordenamiento estructural de las inmunoglobulinas y su determinación funcional (Castaño L et al, 1995).

En resumen, no está claro el papel del HLA sobre la respuesta inmune y son necesarios más estudios para identificar su función en la destrucción de la célula β pancreática. Este hecho, al mismo tiempo, ayudará a aproximarse a otros genes también implicados fuera de la región HLA.

2.3.3. Factores ambientales en la etiología y la patogenia de la DM1

Se ha avanzado en muchos aspectos de la diabetes de forma rápida durante los últimos años pero se continúa sabiendo poco sobre su etiología. Hasta la fecha, se ha establecido la fisiopatología de la autoinmunidad de la célula β y se ha identificado un componente poligenético. Sin embargo, se sabe que existe un fuerte componente no hereditario que puede estar influido por factores causantes, precipitantes pero también protectores.

Las primeras hipótesis sobre la importancia de la contribución de los factores no genéticos en la etiología de la enfermedad, estaban apoyadas en el hallazgo de que sólo existía una concordancia del 50% de diabetes entre gemelos monocigotos (Tattersall RB et al, 1972; Kivik KO et al, 1995). Posteriormente, en una muestra no seleccionada de pares de gemelos, un estudio finlandés mostró concordancia aun más baja, alrededor del 20% en gemelos monocigotos y 5% en dicigotos (Kaprio J et al, 1992). Analizando parejas de gemelos mono y dicigotos, un estudio norteamericano demostró que hasta en el 79% la responsabilidad de la concordancia de la diabetes entre gemelos se debía a que éstos compartían el medio ambiente (Kumar D et al, 1993).

Las diferencias de incidencia y tendencia de la DM1 entre regiones geográficas, entre sexos y diferentes grupos de edades descritas tanto en Europa como a nivel mundial, e incluso entre áreas del mismo país, sugieren la existencia de diversos factores medioambientales y que la forma de actuación de estos factores no es igual en todos los casos.

En Finlandia, el país con mayor incidencia de DM1, la incidencia ha incrementado 4-5 veces desde 12/100.000 en menores de 15 años en 1953, hasta 54/100.000 en el año 2003. Este enorme incremento no puede ser debido sólo a la susceptibilidad genética que tiene la población sino que refleja un cambio en el estilo de vida y en el medioambiente.

El incremento de incidencia de DM1 en Cerdeña e Italia continental, dos poblaciones que se caracterizan por tener distinta susceptibilidad genética, ha sido muy semejante, 3,7% y 3,6% respectivamente, durante un periodo de 10

años. Esta observación también sugiere la presencia de factores medioambientales en el desarrollo de la DM1 (Carle F et al, 2004).

Un estudio británico reciente (Gillespie KM et al, 2004), en línea con los datos anteriores, muestra que el 18% de los diabéticos diagnosticados entre 1990-2001 son portadores de genotipo de riesgo HLA de clase II, frente al 25% de los diagnosticados entre 1939 y 1965. Estos hallazgos indican que el nivel de susceptibilidad genética ha descendido a lo largo del tiempo y el medio ambiente se ha transformado en más permisivo y favorable para desarrollar DM1.

Se comentan seguidamente los principales factores medioambientales estudiados que se han implicado en el desarrollo de la DM1.

a) FACTORES NUTRICIONALES.

Existe evidencia de la importancia de los factores dietéticos en la etiopatogenia de la diabetes. Entre ellos, diferentes nutrientes, aditivos alimentarios acompañantes y agentes tóxicos se han asociado con el incremento de la DM1.

El interés sobre el mecanismo a través del cual diferentes tipos de grasas de la alimentación y la nicotinamida podían modificar la diabetogenicidad del aloxan y la estreptozocina en roedores, se inició en la época de los años 40 (Houssay BA et al, 1947; Lazarow A et al, 1950). Sin embargo, la investigación sobre el papel de los factores nutricionales se intensificó a principios de los años 70, tras la consideración de la DM1 y DM2 como dos entidades diferentes. Una de las primeras nociones que se tuvo sobre la influencia de los factores nutricionales fue la observación realizada sobre la ganancia de peso durante la infancia en niños que posteriormente desarrollaron DM1, comparados con los controles (Baum JD et al, 1975). A partir de esta fecha se han publicado una serie de estudios de casos y controles y de cohortes en humanos y animales que muestran posibles asociaciones entre diferentes factores nutricionales y el desarrollo de la DM1 (Figura 2.6).

La mayoría de las investigaciones realizadas en nutrición sobre la etiología de la DM1 se han basado en estudios animales y comparaciones ecológicas, generando hipótesis difícilmente probadas. Así la alimentación del recién nacido y lactante ha sido debatida en muchas publicaciones pero con resultados poco concluyentes.

FIGURA 2.6
POSIBLES ASOCIACIONES ESTUDIADAS ENTRE DIFERENTES FACTORES
NUTRICIONALES Y EL DESARROLLO DE LA DM1 (Virtanen M et al, 2003)

		2002	
		2001	
ACEITE DE HIGADO DE BACALAO EN PERIODO FETAL CEREALES		2000	CARNE
VITAMINA D EN LA INFANCIA	VITAMINA E	1999	AUMENTO DE LONGITUD AL NACER
	ZINC	1998	
		1997	
	ZINC	1996	
		1995	
	NITRITOS	1994	AUMENTO DE PESO EN LA INFANCIA LECHE DE VACA / CAFÉ / TÉ
		1993	
	VITAMINA D	1992	CRECIMIENTO ACELERADO PESO ELEVADO AL NACER
LECHE DE VACA--- VITAMINA D EN NIÑOS Y MADRES NICOTINAMIDA		1991	LECHE DE VACA / AZUCAR / SOJA
		1990	NITROSAMINAS / PROTEÍNA CARBOHIDRATOS / CAFÉ / LEVADURA
	ACEITE DE PESCADO	1989	
CASEÍNA HIDROLIZADA / VITAMINA C DÉFICIT DE ACIDOS GRASOS ESENCIALES		1988	CASEÍNA
		1987	
	VITAMINA E	1986	
CASEÍNA SEMIPURIFICADA EN LA DIETA		1985	
AMINOÁCIDOS SEMISINTÉTICOS LACTANCIA MATERNA		1984	LECHE DE VACA GLUTEN
		1983	
	NICOTINAMIDA	1982	
		1981	CORDERO AHUMADO
		1975	AUMENTO DE LA GANANCIA DE PESO EN LA INFANCIA

La mayoría de estudios hasta la fecha, se han centrado en el análisis de factores dietéticos aislados: lactancia materna (Sadauskaite-Kuehne V et al, 2004), té o café (Virtanem SM et al, 1994), leche de vaca (Oyarzun A et al, 2003), cereales (Norris JM et al, 2003), aceite de hígado de bacalao (Stene LC et al, 2003), nitritos (Moltchanova E et al, 2004), vitamina D (Pozzili P et al, 2003) etc., pero sin analizar la alimentación global que sigue el niño previa al diagnóstico, en relación con el riesgo de DM1.

En el periodo posterior al diagnóstico se ha publicado recientemente un artículo (Matteucci E et al, 2004) que evalúa, a través de cuestionarios de alimentación, el estado nutricional, los hábitos dietéticos y el estilo de vida de una población de diabéticos comparada con sus familiares de primer grado y un grupo control. Observan que el grupo de diabéticos y las mujeres tienen una prevalencia mayor de marcadores nutricionales beneficiosos y mantienen mejores hábitos de salud que, probablemente, son una consecuencia de la intervención médica educativa que se realiza de forma habitual en los pacientes con diabetes.

Se han realizado cuatro estudios de cohortes que relacionan la alimentación del recién nacido y del lactante con el desarrollo de autoinmunidad de la célula β , de los cuales se han publicado datos preliminares:

1.- DAISY: Estudio de diabetes y autoinmunidad en el joven; seguimiento de niños menores de 7 años con padres afectados de DM1 (Norris JM et al, 1996)

2.- BABYDIAB australiano: Seguimiento de recién nacidos con un familiar de primer grado afectado hasta los 29 meses. (Coupper JJ et al, 1999).

3.- BABYDIAB alemán: Seguimiento de recién nacidos de padres afectados de DM1 hasta los 2 años (Hummel M et al, 2000).

4.- DIPP: seguimiento de recién nacidos hasta los 2,5 años, con riesgo genético de DM1 (Kimpimaki T et al, 2001).

Aunque muchos de estos estudios no son concordantes en las conclusiones, en el año 1997 se realizó la primera intervención preventiva

recomendando la prolongación de la lactancia materna en aquellos niños con mayor riesgo de desarrollar DM1 (American Academy of Pediatrics, 1997).

Los mecanismos de acción de los diferentes constituyentes nutricionales que pueden tener un papel en el desarrollo de la DM1 son desconocidos. También están por definir si estas exposiciones o la carencia de ellas pueden iniciar o acelerar el proceso destructivo. Los efectos de los factores de riesgo nutricionales pueden ser distintos si actúan en el periodo fetal, en la primera infancia o en la niñez. Los efectos pueden ser específicos o inespecíficos, por ejemplo, una alimentación rica en proteínas podría inducir inmunidad mediante una reacción cruzada con antígenos específicos de la célula β , o la obesidad podría modificar el curso natural de la autoinmunidad de las células β a través de efectos generales del sistema autoinmune. Las características individuales, como el genotipo HLA, probablemente modifican los efectos de los diferentes factores medioambientales.

Se ha observado un aumento rápido de peso debido a mayores aportes de energía en los lactantes alimentados con leche de fórmula comparados con los lactados al pecho. Así, el incremento de la demanda de insulina secundario al incremento de la ganancia de peso inducido por la alimentación suplementaria podría ser un factor contribuyente al desarrollo de la DM1.

Algunos componentes nitrosos como la estreptozocina son tóxicos conocidos de las células β del páncreas en animales. Pueden ocasionar daño celular a través de la generación de radicales libres o induciendo la rotura del DNA. En algunos casos, en las ratas, la DM1 se ha transmitido a través de generaciones (Virtanem SM et al, 2003).

FACTORES NUTRICIONALES DURANTE LA VIDA FETAL

La evidencia de que los anticuerpos asociados con la DM1 podían detectarse en etapas muy precoces de la vida (Kimpimaki T et al, 2001) y que las infecciones maternas por enterovirus (Hyöty H et al, 1995) durante el embarazo posiblemente incrementaban el riesgo de DM1 en la descendencia enfatizaron la importancia del estudio de los predictores del riesgo de DM1 en época prenatal. La transferencia de nutrientes al feto depende del estado de la madre y del flujo de sangre uterino. Las vitaminas liposolubles atraviesan la placenta por difusión simple, los hidratos de carbono por difusión facilitada, y los aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y algunos minerales por transporte activo. También existe transferencia fetal de anticuerpos maternos pudiendo detectarse IgG contra la leche de vaca de forma precoz en sangre de cordón umbilical.

El medio intrauterino puede influir en el desarrollo de la DM1. Preeclampsia, ganancia materna excesiva de peso, amniocentesis, incompatibilidad de grupo, infecciones maternas por enterovirus y crecimiento prenatal se han relacionado con el riesgo de la DM1 (Dalhlquist G et al, 1999). Algunos de estos factores se han asociado con la alimentación y el estado nutritivo de la madre (Chapell LC et al, 1999).

El consumo de café o té por la madre durante el embarazo asociado con el riesgo de la DM1 también se ha planteado en dos estudios de casos y controles en población húngara (Soltész G et al, 1994) y finlandesa (Virtanen SM et al, 1994) sin llegar a resultados concluyentes. En cambio, la ingesta materna de nitritos ajustada por factores sociodemográficos e independientemente de la ingesta de nitritos por parte del niño sí que se demostró asociada al riesgo de DM1 (Virtanen SM et al, 1994). También se encontró asociación, como se ha comentado previamente, con la ingesta materna de aceite de hígado de bacalao durante el embarazo (Stene LC et al, 2003) y de ácidos grasos que parecen tener propiedades antiinflamatorias al disminuir la producción de IL-1, IL-2 IL-6, TNF α e interferón en las células mononucleares

humanas pudiendo influir en la expresión de HLA de clase II e inhibir la producción de alguna subclase de células T (Wallace FA et al, 2001).

FACTORES NUTRICIONALES EN LA INFANCIA.

1.- VITAMINAS

Se han propuesto algunas vitaminas y minerales como protectoras contra el desarrollo de la DM1. Entre ellas, las más estudiadas en relación con la diabetes han sido las vitaminas D, E y el ácido nicotínico.

Vitamina D

La vitamina D, además del papel fundamental que desempeña en la regulación del metabolismo del calcio, tiene otras intervenciones en el organismo. Posee un efecto modulador del sistema inmune e induce la secreción de la insulina (Holick MF, 2003).

Estudios in vitro y en animales de experimentación han demostrado que la vitamina D tiene una influencia importante en la actividad de la célula T, que a su vez influye en los procesos de destrucción autoinmune de la célula β . In vitro, inhibe la proliferación de células T y disminuye la producción de Th1citoquinas IL-2 y INF-1 (Lemire J et al, 2000). La destrucción de las células está mediada por la regulación de Th1citoquinas y se cree que la vitamina D podría disminuir el riesgo de DM1 al suprimir la producción de estas citoquinas (Zella JB et al, 2003). Se ha sugerido que la vitamina D, además de regular la actividad de la célula T, también influye en la maduración de las células dendríticas (Hypponen E, 2004). El efecto directo que tiene la vitamina D sobre la secreción de insulina podría estar relacionado con el mecanismo por el cual disminuye el riesgo de DM1.

Uno de los primeros estudios publicados sobre la asociación entre suplementos de vitamina D en la infancia y el riesgo de DM1 se llevó a cabo en el estudio EURODIAB con la participación de siete países europeos. El análisis multivariante de este estudio multicéntrico de casos y controles demostró una

reducción del 33% del riesgo de DM1 en los niños que habían recibido suplementos de vitamina D durante el primer año de vida (EURODIAB Substudy 2, 1999). Un estudio noruego, publicado un año más tarde, demostró una disminución de diabetes en los hijos cuyas madres habían recibido suplementos de aceite de hígado de bacalao durante el embarazo, mientras que los datos sobre el efecto de la vitamina D ingerida por niños durante la infancia no mostraron resultados concluyentes (Stene LC et al, 2000). Posteriormente los mismos investigadores observaron en un estudio de casos y controles que los niños menores de un año que habían recibido aceite de hígado de bacalao también tuvieron menor riesgo de DM1 a diferencia de los que recibieron suplementos de vitamina D en los que no se observó ninguna relación con la DM1 (Stene LC et al, 2003). El estudio de cohortes realizado en Finlandia, ajustado por indicadores sociales y antropométricos, demostró una asociación significativa entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de la DM1. El riesgo de desarrollar DM1 a la edad de 31 años disminuyó en más del 80% en los casos que habían recibido suplementos de forma regular durante el primer año de vida comparado con los que no lo habían tomado. Los niños diagnosticados de raquitismo durante el primer año de vida tuvieron tres veces más riesgo de DM1 comparados con la población general (Hippönen E et al, 2001).

Hay evidencias de que los niveles de vitamina D activa están disminuidos en el momento del diagnóstico de la DM1 (Pozzili P et al, 2002). Además, se ha observado que la administración de vitamina D en los niños recién diagnosticados de DM1 alarga la fase de remisión de la DM1. Así en un ensayo clínico recientemente publicado (Pozzili P et al, 2003), los niños que recibieron 0,25 µg de vitamina D en el momento del diagnóstico incrementaron además de la insulina, la secreción de péptido C comparativamente con los que recibieron nicotinamida. Estos datos preliminares sugieren que, incluso la administración tardía de la forma activa de la vitamina D, puede mejorar la secreción residual de insulina. Sin embargo, no se ha demostrado que esto pueda tener efectos beneficiosos a largo plazo.

Los receptores de la vitamina D (VDR) son esenciales para la secreción de insulina (Zeitz U et al, 2003). Variantes del gen del VDR se han asociado con la DM1 (Skrabic V et al, 2003) y la DM2 (Ortlep JR et al, 2001). Se han realizado diversas investigaciones asociando el genotipo VDR y la DM1 tanto en Europa (Pani MA et al, 2000; Gyorffy B et al, 2002) como en Asia (Ban Y et al, 2001; Yokota I et al, 2002) sugiriendo que el sistema de la vitamina D pueda estar involucrado en determinantes genéticos de susceptibilidad para la DM1. La mayoría de estudios han evaluado 4 sitios polimórficos principales: FolkI resulta de la transcripción alternativa del lugar de origen, mientras que TaqI, BsmI y ApaI están presentes en la secuencia no codificante del gen VDR. El polimorfismo Folk se ha relacionado con la regulación de la masa ósea, con parámetros de composición corporal y con la susceptibilidad a padecer algunas enfermedades (Zmuda JM et al, 2000; Csaszar A et al, 2001). Existen discrepancias entre los genotipos y alelos de riesgo entre diferentes poblaciones. Por ejemplo, el alelo del BsmI se ha asociado a aumento de riesgo de DM1 en algunas publicaciones (Fassbender WJ et al, 2002) mientras que en otras se ha asociado a disminución del riesgo (Panni MA et al, 2000; Motohashi Y et al, 2003). También se han encontrado discrepancias entre el riesgo de DM1 asociado al alelo FolkI entre países (Turpeinen H et al, 2003).

Un estudio de casos y controles realizado en dos poblaciones españolas, con rasgos genéticos diferentes, con la finalidad de analizar los polimorfismos del gen receptor de la vitamina D como factores genéticos implicados en la susceptibilidad a desarrollar DM1, muestra que los genotipos combinados para los polimorfismos BsmI (intrón 8) y Folk (exón 2) del gen del receptor de la vitamina D indican que la forma más activa del gen del receptor de la vitamina D (genotipo FF) estaría incrementada en los diabéticos tipo 1 del área mediterránea, mientras que la forma menos activa (genotipo ff) estaría menos representada en los diabéticos tipo 1 de Navarra. En ambos grupos, el alelo F del polimorfismo del exón 2 del gen del receptor de la vitamina D podría incrementar la susceptibilidad para la DM1 (Martí G, Audí L et al, 2004)

Algunos autores opinan que esta heterogeneidad en la asociación entre genotipo y susceptibilidad para la enfermedad hace dudar que los marcadores de riesgo investigados tengan un papel etiológico directo en el desarrollo de la DM1 (Hyppönen E, 2004).

Los datos sobre suplementación dietética durante los periodos pre y post natal, junto con los estudios de los genotipos de los polimorfismos del gen del VDR, podrían aportar información necesaria para interpretar el papel de la vitamina D y sus análogos en la prevención de la DM1 en poblaciones susceptibles a padecerla.

Vitamina E

Se cree que el estrés oxidativo puede contribuir a la destrucción de las células β que ocurre en la DM1 (Eizirik DL et al, 2001) y que el efecto diabetogénico de dos toxinas, que se han utilizado para inducir DM en animales de experimentación, estreptozocina y aloxano, está mediado por sus acciones como agentes pro-oxidantes. En base a estas consideraciones, vitaminas antioxidantes como la vitamina E podrían proteger contra la DM1. También existen evidencias de que el riesgo de DM1 podría incrementar con el consumo de nitritos tras ser convertidos a N-nitroso en el sistema digestivo (Dahlquist G et al, 1990). Los componentes del N-nitroso se relacionan estructuralmente con la estreptozocina y su formación se puede prevenir con la administración de vitamina E (Like AA et al, 1976).

Diferentes investigaciones en animales de experimentación también han demostrado la influencia de la vitamina E en la progresión de la diabetes clínica. La vitamina E administrada previamente a la inyección de estreptozocina o aloxano en ratas preserva los niveles de insulina en plasma y páncreas (Slonim AE et al, 1983). Si embargo se sabe poco sobre la asociación entre la vitamina E, otros antioxidantes y el riesgo de DM1 en humanos. Se han descrito, en una publicación finlandesa, niveles de vitamina E inferiores en los individuos que desarrollan DM1 respecto a los controles (Knekt P et al, 1999). Se ha asociado la obesidad de forma inversa con los niveles de vitamina E y otros antioxidantes

(Virtanen SM et al, 1996). Ahora bien, si la relación entre vitamina E y el riesgo de DM1 puede explicarse en parte por la obesidad necesitaría de estudios más concluyentes.

Nicotinamida

La niacina o Vitamina B₃ conforma el ácido nicotínico y la nicotinamida. Igual que otras vitaminas hidrosolubles, la niacina es bien tolerada incluso a dosis relativamente altas siendo uno de los micronutrientes más estudiados en la prevención de la DM1 en humanos en ensayos clínicos (Knip M et al, 2000). Se han sugerido diferentes mecanismos en la prevención de la destrucción de las células β : la administración de nicotinamida previene la depleción de NAD⁺, coenzima involucrado en la transferencia de energía intracelular (ENDIT, 2003), un segundo mecanismo consiste en la inhibición de la expresión de MHC de clase II (Kim KA et al, 2002) y, por último, se ha demostrado que disminuye el daño producido por los radicales libres (Hoorens A et al, 1999).

El efecto de la nicotinamida se estudió al inicio en pacientes recién diagnosticados de DM1 para evaluar el alargamiento de la fase de remisión.

Un meta-análisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados (cinco de ellos controlados con placebo) demostró un aumento de la secreción de insulina en aquellos niños que recibieron nicotinamida. Sin embargo, no se demostró mejoría clínica y tanto la dosis de insulina requerida como los niveles de HbA1c no fueron diferentes entre los niños que recibieron nicotinamida y los que no (Pozilli P et al, 1996).

Las observaciones que se extrajeron utilizando la nicotinamida como prevención de la DM1, fueron más prometedoras. En un estudio piloto realizado con niños en riesgo (marcadores de autoinmunidad positivos y familiares de primer grado afectados), sólo uno de 14 niños tratados con nicotinamida desarrolló DM, mientras que en el grupo control, que no recibió nicotinamida, se observó una progresión a la DM1 en todos los casos (Elliot RB et al, 1991).

También se demostraron efectos beneficiosos en el estudio de Nueva Zelanda que incluyó una gran población de 30.000 niños. La administración de

nicotinamida se asoció a una reducción del 60% en incidencia de DM1 comparada con el grupo control (Elliot RB et al, 1996).

Sin embargo, en estudios posteriores placebo-control, no se ha demostrado tanta eficacia en la prevención de la DM1 en familiares de primer grado de afectados (Lampeter EF et al, 1998).

Igualmente con el estudio Europeo de prevención de la diabetes con Nicotinamida (ENDIT), diseñado a doble ciego y con inclusión de más de 30.000 personas en riesgo pertenecientes a 18 centros de Europa, Estados Unidos y Canadá, no se ha alcanzado el objetivo esperado de reducir la incidencia de la DM1 en un 35-40% a cinco años de seguimiento (Gale EAM et al, 2004).

Uno de los efectos colaterales que podría tener la prevención con dosis altas de nicotinamida es que, aunque no afecta la sensibilidad a la insulina en los no diabéticos (Bingley PJ et al, 1993), se ha observado un incremento de insulinoresistencia en las personas en riesgo de DM1 y que posteriormente desarrollan la enfermedad (Greenbaum CJ et al, 1996).

Otras vitaminas y minerales

Se han barajado otros micronutrientes con el riesgo de DM1. En la publicación finlandesa citada previamente (Knekt P et al, 1999), además de medir los niveles de vitamina E, también se estudiaron el retinol y el selenio sin llegar a resultados concluyentes. En un estudio australiano de casos y controles se estableció una asociación inversa entre los suplementos de vitamina C y el riesgo de desarrollar DM1. Las concentraciones de cinc en el agua también se han estudiado buscando una hipotética relación con la DM1. Mientras que en Suecia se observó una relación inversa entre dichos niveles y la DM1 (Haglund B et al, 1996), en Finlandia no se observó ninguna asociación (Moltchanova E et al, 2004).

2.- ENERGÍA

A primeros de los años 90 se empezó a relacionar el consumo elevado de energía, fundamentalmente alimentos proteicos e hidratos de carbono, con el riesgo de DM1 mediante estudios de casos y controles (Dahlquist G et al, 1991). El diseño se basaba en la recogida de datos, a través de una encuesta sobre los hábitos dietéticos observados, tres meses antes del diagnóstico de la diabetes.

Otro estudio posterior, de diseño ecológico, investigó en menores de 15 años con DM1 de 40 países, la relación entre el contenido total de energía de la dieta y la incidencia de DM1 de los diferentes países (Muntoni S et al, 2000). El análisis de regresión multivariante sugirió la existencia de una asociación entre los patrones alimentarios de distintos países y la DM1. La incidencia de DM1 se asoció directamente con el promedio de energía diaria total y con la energía procedente de fuentes animales, sobre todo carne y leche e inversamente con la energía procedente de los vegetales. Así, países con mayor renta per cápita y menor promedio de temperatura anual registraban mayor incidencia de DM1 (Muntoni S et al, 2000). Esta observación está en línea con las primeras teorías sobre el hiperinsulinismo secundario a la sobrenutrición de los países más desarrollados que predispone a la DM1. Los autores especulan si el aumento en la dieta de energía procedente de proteínas animales a partir de la segunda guerra mundial podría haber contribuido al incremento de incidencia de la DM1 en los países europeos más ricos durante las últimas décadas. Queda por dilucidar si el incremento de energía podría ser un factor predictor de riesgo o bien la mayor ingesta de energía podría ser secundaria a una disrregulación metabólica inducida por el estado diabético.

Siguiendo las premisas de los estudios anteriores Pundziute-Lycka A y colaboradores postulan que el mayor crecimiento e índice de masa corporal (IMC) que tiene el niño durante la infancia y que se ha demostrado que influye en el desarrollo de la DM1 podría ser debido a la mayor energía consumida con la ingesta de los alimentos (Pundziute-Lycka A et al, 2004). A través de un estudio de casos y controles investigan si la ingesta de energía, que precede al diagnóstico de la DM1, y determinados nutrientes se asocian al riesgo de DM1.

Se evaluaron datos detallados del promedio diario de energía y de los nutrientes consumidos el año antes del diagnóstico, recogidos mediante encuestas de alimentación, y los parámetros antropométricos de los cuatro años previos al diagnóstico de DM1.

En aquellos niños que desarrollaron DM1 se demostró una mayor ingesta de calorías, proteínas, grasa y especialmente de hidratos de carbono en forma de sacarosa, comparados con el grupo control. El peso ajustado por edad y talla también fue mayor en el grupo con DM1 que en el grupo control.

Los investigadores especulan en relación a estos hallazgos con los posibles mecanismos que conducen al desarrollo de la diabetes y valoran tres posibles factores:

- El incremento del IMC, concretamente de la masa grasa que puede provocar una sobrecarga de las células β por mayor demanda de insulina y por tanto una aceleración del proceso de destrucción autoinmune en sujetos susceptibles, como sugiere la hipótesis del acelerador (Wilkin TJ, 2001).

- El estado de hiperglucemia mantenido, que incrementa la expresión de los autoantígenos GAD en la superficie de la célula β y que puede influir en el proceso autoinmune. Se ha demostrado in vitro que la toxicidad de las citoquinas incrementada por la hiperglucemia, puede conducir a la muerte de las células β por apoptosis (Mandrup P et al, 1996).

- Y por último, la mayor ingestión de energía especialmente en forma de azúcares refinados de absorción rápida, que podría estimular la secreción de insulina e incrementar la sobrecarga de las células β . A largo plazo este exceso de calorías consumidas también podría promover mayor acumulación de masa grasa.

Se concluye que una mayor ingesta de energía, que conduce a una aceleración del crecimiento y de la masa grasa, podría influir en la destrucción precoz de las células β y por tanto en el desarrollo precoz de la DM1. De esta forma, la sobrenutrición en los niños podría contribuir al incremento de incidencia de la DM1.

3.- NITRITOS

Desde hace años diversos estudios ecológicos, en animales y de casos y controles en humanos, han implicado a los nitritos y componentes de N-nitrosos en la etiología de la DM1 (Dahlquist G et al, 1990; Virtanen SM et al, 1994).

Se ha demostrado, en animales, que las nitrosaminas incrementan el efecto diabetogénico de ciertos virus (Toniolo A et al, 1980). Los alimentos constituyen la fuente más importante de nitritos: vegetales, carnes procesadas, pescados, cerveza y aditivos alimentarios. También pueden encontrarse en los cigarrillos, interiores de coches y cosméticos. En el tracto digestivo los nitratos se reducen a nitritos pudiendo reaccionar con ciertas aminos y conducir a la formación de los componentes tóxicos N-nitrosos. Esta reacción es inhibida por las vitaminas C y E.

Un primer estudio realizado en Canadá comparó el consumo de seis productos cárnicos con diferente proporción de nitrosaminas no encontrando diferencias entre el consumo de los niños con diabetes y los controles (Siemiatycki J et al, 1989). Tampoco en Australia se observó incremento del riesgo de DM1 entre los niños que consumían mayores cantidades de nitrosaminas (Verge CF et al, 1994).

En cambio, un estudio sueco demostró que la frecuencia de la ingesta de alimentos que contienen nitrosaminas (pescado ahumado, bacon y salchichas) se asociaba 2,5 veces al riesgo de DM1 (Dahlquist G et al, 1990).

En Finlandia el primer estudio realizado en el año 1993 diferenció el consumo alimentario de nitritos, principal fuente en patatas, calabazas zanahorias, y de nitratos en salchichas. Se encontró una asociación positiva sólo con los nitritos siendo 2,4 veces superior en niños con DM1 y aumentando a 4,5 en los menores de 7 años (Laitinen S et al, 1993). En un estudio más reciente, realizado también en Finlandia (Moltchanova E et al, 2004), aunque de forma no significativa, se observa también una tendencia entre la mayor concentración de nitritos en el agua y el riesgo de DM1.

4.- LACTANCIA MATERNA Y LECHE DE VACA

Desde hace años se viene considerando que la lactancia materna influye en la protección del desarrollo de la DM1. Está demostrado que la lactancia materna protege al lactante, al aportar IgA y otros anticuerpos, contra ciertas infecciones entéricas que incrementan la permeabilidad intestinal para algunas macromoléculas que pueden desencadenar autoinmunidad (proteínas de la dieta o virales) en épocas precoces de la vida.

Una de las hipótesis sobre la influencia que tiene la lactancia materna en la prevención de la DM1 (Shehaden N et al, 2001) se basa en que promueve la maduración del tejido linfoide intestinal a través de citoquinas, factores de crecimiento y sobre todo de la insulina que contiene, a diferencia de la leche de fórmula que carece de ella. Aunque la insulina normalmente no se absorbe por vía oral en el intestino y su efecto puede ser local y limitado al periodo de succión, puede interactuar con la mucosa intestinal, a través de los receptores de insulina de los enterocitos disminuyendo la permeabilidad a macromoléculas como caseína y albúmina favorecedoras de respuestas autoinmunes. La insulina es un antígeno potencial para el proceso autoinmune que conduce a la DM1. La insulina que recibe el recién nacido a través de la lactancia materna puede inducir tolerancia y, mediante mecanismos celulares activos, proteger del desarrollo de la DM1.

Otros autores, en cambio, argumentan que la lactancia materna puede contener pequeñas cantidades de proteínas de leche de vaca procedentes de la dieta materna y que, en niños muy sensibles, pueden ser desencadenantes de alergia (Host A, 1994).

La hipótesis de que la lactancia materna protege de la diabetes se basa en las primeras observaciones realizadas de que la incidencia de DM1 aumenta cuando disminuye la prevalencia de niños lactados con leche materna (Borch-Johnsen et al, 1984). Sin embargo, esta forma de lactancia es muy común en países, como por ejemplo Suecia, en los cuales la incidencia de DM1 continua incrementando (Onkamo P et al, 1999)

No hay consenso sobre el efecto que tiene la lactancia en el desarrollo de la diabetes. Se han publicado muchos artículos a este respecto que han despertado un interés científico y social. Algunos estudios han demostrado el efecto protector de la lactancia materna (Virtanem SM et al, 1991; Verge CF et al, 1994; Gimeno SGA et al, 1997), aunque otros no han encontrado ninguna asociación (Couper JJ, 1999; Hummel M et al, 2000), incluso algún autor (Melloni T et al, 1997), observa el efecto opuesto.

Hay que tener en cuenta que existen otros factores perinatales considerados por algunos autores como probados factores de riesgo para el desarrollo de la DM1 que están asociados al tiempo de lactancia, algunos de forma intrínseca a la madre como la mayor edad materna (Stene LC et al, 2001; Dalquist G et al, 1999); menor nivel de educación (Soltesz G et al, 1994); y otros relacionados con el periodo perinatal como la preeclamsia (Dalquist G, 1996); la enfermedad neonatal (McKinney P et al, 1999); y la ictericia causada por grupo ABO (Dalquist G et al, 1999); pudiendo todos ellos llegar a confundir la interpretación de los resultados de los estudios.

Con la hipótesis de que la lactancia materna constituye un efecto protector se realizó un estudio de casos y controles basado en la población de Suecia y Lituania (Sadauskaite-Kuehne V et al, 2004), dos países muy próximos pero con incidencia de diabetes y hábitos de alimentación (la proporción de lactancia materna es mayor en Suecia que en Lituania) distintos. Este trabajo demuestra que la lactancia materna exclusiva y la mayor duración de la lactancia constituyen factores de protección en el desarrollo de la DM1, tanto para los niños suecos como para los lituanos. Estos factores de protección de la DM1 son independientes de aquellos relacionados con la madre y con el periodo perinatal, y especialmente en el grupo de edad de 5 a 9 años considerado por algunos autores como el más susceptible a los factores de riesgo medioambientales (Verge CF et al, 1994).

La coincidencia entre diferentes autores es mayor respecto a la introducción precoz de la leche de vaca como determinante inmunogénico de la DM1, y consiguiente factor de riesgo de la diabetes, pero no está claro qué tiene

más influencia si la menor duración de la lactancia materna por sí misma al desaparecer el efecto protector o la coincidencia con la introducción de las supuestas proteínas antigénicas (Thorsdottir I et al, 2000). Se han propuesto muchas teorías para explicar el posible efecto diabetogénico de la leche de vaca (Knip M et al, 1998). Además de la transferencia de diferentes antígenos y anticuerpos bovinos también se considera a la insulina bovina como capaz de desarrollar autoinmunidad en las células β (Virtanen SM et al, 2003).

Diferentes estudios de casos y controles han mostrado que una duración de lactancia menor a 3 meses y una exposición a las proteínas de la leche de vaca pueden ser factores diabetogénicos en humanos (Virtanen SM et al, 1994; Kostraba JN et al, 1994). Posteriormente, el hallazgo de proteínas específicas de la leche como desencadenantes de la inmunidad celular y humoral ha conducido a teorías de autoinmunidad inducida por dichas moléculas (Saruger E et al, 1999; Monetini L et al, 2001). Aunque hay muchos artículos a favor de estas teorías, otros estudios han fracasado en confirmar estos hallazgos (Hummel M et al, 2000; Karison MGE et al, 2001).

En dos artículos actuales se ha estudiado el título de anticuerpos anti albúmina bovina (anti-BSA IgG), en poblaciones de diabéticos recientemente diagnosticados y en poblaciones controles para establecer posibles asociaciones entre el perfil de dichos anticuerpos con el tipo, la duración de la lactancia y la introducción de proteínas lácteas (Oyarzun A et al, 2003; Pérez-Bravo F et al, 2003). En ambos estudios se observa un título muy elevado, 98-100%, de anti-BSA IgG en la población diabética, descrito también previamente por otros autores (Virtanen S et al, 2000), frente a una titularidad bajísima, < 2%, en la población control.

Se demuestra así que hubo traspaso del péptido a través de la mucosa intestinal con posterior respuesta inmunitaria, aunque no encuentran relación entre el nivel de anticuerpos y la duración de la lactancia o el tiempo de introducción de la leche de vaca. Hipotetizan (Oyarzun A et al, 2003) que, en niños genéticamente predispuestos, los anticuerpos generados a partir de la ingestión de leche de vaca se unirían a ICA preexistentes cambiando su

estructura y dejando expuestas otras cadenas peptídicas que generarían a su vez más autoinmunidad. De este modo se exacerbaría la respuesta autoinmune que influiría acortando el tiempo de evolución en la destrucción de las células β del páncreas. Otra posible explicación, de esta mayor inmunidad a la leche de vaca, es que sea debida a un defecto en el desarrollo de la maduración intestinal junto con un alteración en la distribución de las células T que tienen los niños genéticamente predispuestos a la DM1 (Pérez-Bravo F et al, 2003).

También la relación entre el genotipo de riesgo HLA y el supuesto rol de la leche de vaca es controvertida. Un estudio realizado en Suecia (Dahlquist G et al, 1996) no encuentra diferencias, mientras que otro llevado a cabo en Finlandia con niños con diabetes y sus hermanos, muestra una relación entre el genotipo HLA-DQB1 y el nivel de anticuerpos BSA y β -lactoglobulina secundarios al consumo de leche de vaca, apoyando la hipótesis de que el alto consumo de leche de vaca durante la infancia podría ser diabetogénico, en niños genéticamente susceptibles (Virtanen SM et al, 2000).

Otros autores también postularon la lactancia materna como factor protector de la DM1, al observar que existía una relación entre la disminución del tiempo de lactancia y el incremento del riesgo de DM1 (Borch-Johnsen K et al, 1984; Gerstein HC et al, 1994); pero posteriormente no fue confirmado por otros dos estudios prospectivos de seguimiento de hijos de padres diabéticos: el estudio BABYDIAB australiano (Couper JJ et al, 1999), 500 casos con seguimiento de 4 años de duración, y el estudio BABYDIAB alemán (Hummel M et al, 2000). En ambos no se demostró relación entre la menor duración de la lactancia materna y la introducción de la leche de vaca con la aparición de autoinmunidad, incluyendo 10 niños, dentro del primer estudio, que llegaron a desarrollar DM1.

Todos los datos generados con los diferentes estudios relacionados con la lactancia ofrecen enfoques nuevos e importantes que ayudaran a contestar en un futuro próximo algunas preguntas sobre la etiología de la diabetes que, en la actualidad, permanecen sin respuesta. Aunque muchos resultados son

contradictorios, existe consenso entre los diferentes autores en afirmar que la lactancia materna tiene un efecto beneficioso, en general, y que se desconoce su influencia en la prevención primaria del desarrollo de la DM1.

5.- CEREALES

Además de las proteínas de leche de vaca, el mayor o menor tiempo de lactancia materna casi siempre tiene relación con la introducción precoz de los suplementos alimentarios conteniendo gluten. En general, el primer contacto con el gluten suele ocurrir relativamente pronto, alrededor de los 6 meses de vida.

También se ha observado que el gluten juega un papel importante en la etiopatogenia de la DM1 basado en la estrecha asociación que existe entre DM1 y celiaquía (Cronin CC et al, 1997), la disminución de la prevalencia de la autoinmunidad de la DM1 tras dietas exentas de gluten en pacientes celíacos (Ventura A et al, 2000) y la menor incidencia de diabetes autoinmune en ratas tras recibir dieta sin gluten (Funda DP et al, 1999).

Con la premisa de que factores dietéticos puedan ser desencadenantes de la inmunidad relacionada con la DM1, se han publicado recientemente dos artículos (Ziegler AG et al, 2003; Norris JM et al, 2003) que miden la asociación entre exposición a cereales con gluten y aparición de autoinmunidad dirigida contra la célula β . El primer estudio, realizado en Alemania (Ziegler AG et al, 2003), además determina la influencia de la duración de la lactancia materna con el riesgo de desarrollar marcadores de DM1. Se basa en un estudio de seguimiento de 1.600 hijos de padres afectados con DM1. Los anticuerpos fueron determinados en los niños al nacer, a los 9 meses, y a los 2,5 y 8 años de edad. Toda la información sobre lactancia materna y suplementos fue obtenida por entrevistas y encuestas. La exposición al gluten antes de los 3 meses se asoció significativamente con el incremento de marcadores inmunológicos de DM1 RR = 4,0 IC 95% (1,4-11,5) $p < 0,01$. No se encontró ninguna relación con la duración de la lactancia.

El estudio americano citado (Norris JM et al, 2003), también de seguimiento de 1.183 niños considerados de riesgo para desarrollar DM1 hasta los 9 años, llega a unas conclusiones similares. Sugiere que la introducción precoz de los cereales con gluten antes de los 3 meses, o tardía después de los 7 meses, incrementa el riesgo de desarrollar la autoinmunidad humoral de las células β que precede al diagnóstico de la diabetes clínica durante meses o años.

Ambos autores consideran que la exposición precoz a una dieta compleja formada por proteínas de leche de vaca, de soja o cereales, tendría un efecto en la respuesta inmunitaria del intestino que provocaría un estado proinflamatorio favoreciendo la aparición de la autoinmunidad de la célula β , por lo que recomiendan la introducción del gluten dentro de un periodo óptimo (entre los 3 y 6 meses) en aquellos niños con susceptibilidad genética para la DM1.

En la misma línea se ha publicado un estudio realizado en China, (Strotmeyer ES et al, 2004), país con incidencia de DM1 muy baja. Recogen datos sobre la duración de la lactancia materna e introducción del alimento sólido en 247 niños con DM1 y 443 controles. En los niños diagnosticados de DM1 el consumo de leche de soja fue el doble y la introducción del alimento sólido fue más precoz que en el grupo control siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

En resumen, el incremento más importante de incidencia de DM1 se ha observado en los años posteriores a la segunda guerra mundial, y durante este periodo han ocurrido muchos cambios relacionados con el estilo de vida y también con la nutrición. En los países industrializados la exposición a gérmenes por vía digestiva también ha variado, tanto por el consumo de alimentos que afectan la flora intestinal (lactobacillus), como por el desarrollo de diferentes tecnologías (procesamiento alimentario, refrigeración, envasado al vacío, etc.).

Todos estos cambios han influido en una modificación de la flora microbiana intestinal y en la nutrición. Este nuevo estado de nutrición, a su vez,

puede haber contribuido en el incremento lineal de la prevalencia de obesidad que se está observando en muchos países de Europa e influir en el incremento de la tendencia de la incidencia de la diabetes no sólo del tipo 2 sino también de la diabetes autoinmune.

Sería deseable, en un futuro próximo, poder llegar a averiguar los mecanismos mediante los cuales la nutrición podría hipotéticamente interactuar con la susceptibilidad genética individual, para que con una apropiada manipulación alimentaria se pudiera influir en la prevención de la diabetes.

b) CRECIMIENTO

Las primeras evidencias que hacen referencia a la aceleración del crecimiento y del incremento del peso como factores de riesgo de la diabetes datan de 1975. Se publica que la talla y el peso adquiridos durante la infancia en los niños que posteriormente desarrollan diabetes es mayor respecto a la población general (Baum JD et al, 1975). Posteriormente, otros autores también confirman estas asociaciones. Así, este hallazgo, de crecimiento acelerado de peso, se amplía a niñas susceptibles de DM1 a partir de los 18 y 30 meses de vida (Johansson C et al, 1994). Varios estudios de casos y controles realizados en Inglaterra (Price DE et al, 1992) y Suecia (Bloom LG et al, 1992) también describen que los niños con DM1 son más altos que los controles incluso varios años antes de la presentación de la enfermedad. En Finlandia se demuestra que esta relación entre mayor crecimiento y diabetes es independiente de la lactancia recibida (Hyppönen E et al, 1999).

A través del estudio multicéntrico EURODIAB se recogen los datos de peso y talla al nacer de 499 pacientes diabéticos y 1.337 controles de cinco países de Europa con el objetivo de determinar si el crecimiento rápido durante los primeros años, condicionado por la alimentación, está asociado con el riesgo de desarrollar DM1. Se muestra una asociación positiva entre el mayor índice de masa corporal (IMC) desde los 6 meses de vida, y el desarrollo de la DM1 (EURODIAB Subestudio 2, 2002).

En un estudio en EEUU (Libman IM et al, 2003), los autores consideran que el aumento de peso exagerado puede ser un factor favorecedor de la DM1 y que puede haber contribuido al incremento de la incidencia de DM1 en algunos países. Evalúan el IMC en una población de niños al diagnóstico de la DM1 durante un periodo de 20 años (1979-1999) diferenciando por edad, sexo, raza y año de diagnóstico. Observan que la prevalencia de sobrepeso de los niños con DM1 se triplicó, aumentó desde un promedio de 12,6% durante el primer periodo de 10 años hasta un 36,8% durante el segundo. El incremento fue mayor en la raza negra, donde alcanzó el 55%, y en los mayores de 11 años. Es bien conocido que el aumento de peso produce una hipersecreción de insulina como consecuencia del descenso de sensibilidad a la insulina en los órganos diana y consecuente estrés en la célula β . También se ha documentado, en estudios in vitro, que las células alteradas son más proclives al proceso destructivo que las células en reposo. Se entiende, así, que el incremento y la ganancia de peso en niños y adolescentes pueden acelerar la progresión de la DM1 clínica entre los individuos predispuestos genéticamente.

En Austria, relacionan el mayor incremento de DM1, registrado en las últimas décadas, con el aumento lineal de obesidad detectado en la población general (Thomas W et al, 2003). Los autores observan que en las regiones de mayor incidencia de DM1 (regiones del Este de Austria), el IMC de la población de los niños que desarrollaron DM1 e incluso de los recién nacidos, es más elevado. Consideran que el mayor peso contribuyó como factor de riesgo actuando como acelerador de la autoinmunidad.

Se ha llegado a cuantificar el porcentaje de peso que aumentan los niños que desarrollan DM1 con el riesgo de diabetes. En un estudio de casos y controles realizado en Finlandia, observan que aumentos del 10% del peso corporal se asocian con un aumento del riesgo del 50-60% de desarrollar diabetes antes de los 3 años de edad, y del 20-40% a partir de los 3-10 años de edad. Respecto a la talla, un aumento de altura en una desviación estándar supone un incremento de riesgo de desarrollar DM1 del 20-30%. Afirman, también, que la obesidad (peso $>120\%$) a partir de los 3 años duplica el riesgo

de desarrollar DM1 (Hyppönen E et al , 2000). Todos estos estudios implican al crecimiento, al IMC y especialmente a la masa grasa en el riesgo del desarrollo de diabetes autoinmune.

Algunos autores encuentran que los haplotipos HLA de riesgo de DM1 son más frecuentes entre aquellos familiares de primer grado de personas con DM1 que tienen un IMC más elevado (Weets I et al, 2001) sugiriendo que de forma similar a la DM2, la carga metabólica de la obesidad y la insulinoresistencia podría precipitar a partir de la pubertad el inicio clínico de formas subclínicas de DM1 lentamente progresivas.

Se baraja la posibilidad de que los mismos factores que favorecen la DM2 en los adultos, obesidad y sedentarismo, puedan influir en la diabetes autoinmune de una forma similar, es decir, a través de la resistencia insulínica que ocasionan, y se teorizó sobre la existencia de una relación entre ambos tipos de diabetes. Así surgió la “hipótesis del acelerador” (Wilkin TJ, 2001) que argumenta que las diabetes 1 y 2 representan la misma entidad y que se diferencian sólo en la tasa de pérdida de células β y en el “acelerador” responsable del daño. Se describen tres tipos de aceleradores: el primero, intrínseco, es la apoptosis celular; el segundo lo constituye la insulinoresistencia influenciada por el aumento de peso y la inactividad física que contribuye a acelerar la pérdida de células; finalmente, en una pequeña proporción de individuos genéticamente definidos y con las dos condiciones previas se desarrolla autoinmunidad contra la célula β , que constituiría el tercer acelerador. El estado de dependencia de la insulina sería el estadio final de ambas diabetes.

Ambos tipos de diabetes, además de compartir la fisiopatología y la resistencia a la insulina, tienen puntos epidemiológicos en común:

La DM2 ha aumentado bruscamente en los últimos 20 años de forma paralela al incremento de obesidad, sobre todo en EEUU (10 veces) y en Japón (36 veces en una generación) (Kitagawa T et al, 1998). También se ha observado que se diagnostica en edades más jóvenes (edad pediátrica).

Estos hechos también ocurren en la DM1 ya que se ha observado un incremento de incidencia de 3,2% en Europa (Green A et al, 2001), y en niños de menor edad. Además, el pico de incidencia de la DM1 se ha descrito alrededor de la pubertad, secundario a los mayores requerimientos de insulina que se precisan en este periodo (Dahlquist G, 1996) y, también, se ha demostrado en esta etapa puberal una resistencia fisiológica a la insulina (Moran A et al, 1999) provocada por la ganancia de masa corporal y por los cambios hormonales, siendo el periodo más frecuente para el diagnóstico de la DM2 pediátrica.

Aunque actualmente es controvertido, se ha relacionado la introducción precoz de la leche de vaca con un mayor riesgo de DM1 (Knip M, 1999), sin embargo, en la interpretación de este hecho tendría que considerarse el mayor aumento y más rápido de masa corporal que se adquiere con la leche de fórmula que podría influir en la ganancia de peso de una forma precoz con la consiguiente resistencia a la insulina (Dewey KG et al, 1993).

La hipótesis del acelerador considera que la diabetes es el desenlace de un proceso, no el proceso en sí mismo. El proceso lo constituiría la progresiva pérdida de células β que puede llevar años y probablemente se inicia en edades muy precoces. Desde el punto de vista de esta teoría se propone a la obesidad, secundaria al incremento de peso corporal e inactividad física, como el factor medioambiental acelerador del daño autoinmune dirigido contra la célula β , y responsable del incremento de incidencia de la DM1 en los países industrializados.

Se considera que el nexo de unión entre la DM1 y DM2 lo constituye el aumento rápido de masa corporal. El incremento brusco de obesidad durante las últimas décadas podría ser la causa de que la edad de inicio de la DM1 haya descendido.

Para confirmar la hipótesis del acelerador e investigar la influencia que tiene el incremento de peso durante la infancia en el adelanto de la edad de presentación de la DM1, se realizó un estudio en una muestra de niños con DM1 en el que se evalúan el grado de adiposidad y la edad de diagnóstico (Kibirige

M et al, 2003). Los autores observaron que los niños con DM1 diagnosticados a menor edad tenían mayor cambio en la desviación estándar de la curva de peso y un índice de masa corporal aumentado desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la DM1. Cuanto mayor era la ganancia de peso durante la infancia, el diagnóstico de la DM1 era más precoz. En los niños se demostró mayor incremento de peso que en las niñas, y en promedio fueron diagnosticados antes.

Concluyen que la edad del diagnóstico de la DM1 está influenciada por la adiposidad, o de otra forma, en los niños que están predestinados genéticamente a desarrollar DM1, la mayor adiposidad adquirida durante la infancia influye en que la DM1 se manifieste a menor edad. Consideran que el estudio apoya la hipótesis de que la DM1 y la DM2 constituyen la misma alteración de insulinoresistencia con diferente trasfondo genético.

En base a este hallazgo, se recomienda utilizar las mismas medidas que se adoptan para la DM2 referentes a cambios en el estilo de vida, para reducir la resistencia a la insulina en prediabéticos tipo 1, como paso previo al ensayo con fármacos inmunomoduladores.

Otro estudio reciente, que también apoya la “hipótesis del acelerador”, está basado en el seguimiento de una cohorte de 9.248 niños alemanes y austríacos y demuestra una clara asociación entre el mayor índice de masa corporal (IMC) y el diagnóstico de la DM1 a una edad precoz (Knerr I et al, 2005). Los niños con DM1 presentaron mayores IMC y peso que la población de referencia. Entre los niños con DM1, aquellos diagnosticados antes de los 5 años también manifestaron mayores peso e IMC que los de más edad. Los autores sugieren que el incremento de IMC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la DM1 a una edad temprana.

c) INFECCIONES VÍRICAS

Se ha barajado la intervención de los virus en diferentes enfermedades autoinmunes crónicas, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y también en la DM1.

El primer virus que se asoció a la DM1 fue el virus de la rubéola (Menser MA et al, 1978), sin embargo tras los programas de vacunación con posterior erradicación de la enfermedad y el aumento de diagnósticos de diabetes, esta teoría fue desechada. Entre las diferentes infecciones producidas por virus, los enterovirus constituyen uno de los candidatos más probables en la etiopatogenia de la DM1.

Los enterovirus humanos, pertenecientes a la familia de los picornavirus, incluyen más de 60 serotipos distintos y causan infecciones frecuentes en todos los grupos de edad. La mayoría de infecciones son leves pero también pueden ser graves como meningitis, miocarditis, parálisis e infecciones sistémicas en recién nacidos. Los enterovirus son transmitidos principalmente por la vía oral-fecal o por contaminación de la saliva y la frecuencia de transmisión depende de factores socioeconómicos como el hacinamiento y la higiene.

Las primeras referencias que relacionaron infecciones por enterovirus con la DM1 se publicaron hace 30 años por Gamble y Taylor. Demostraron que los virus Coxsackie B eran más frecuentes en los pacientes con DM1 que en los controles (Gamble DL et al, 1969) y que la DM1 frecuentemente se diagnosticaba a finales de verano-otoño y seguía un patrón estacional paralelo a las infecciones por enterovirus. Posteriormente, esta estacionalidad se confirmó en muchos estudios (Green A et al, 2001) y recientemente se ha observado un tipo parecido de estacionalidad en la aparición de autoanticuerpos en niños todavía no diabéticos, pero susceptibles, incluidos en un estudio de cohortes de recién nacidos (Kimpimäki T et al, 2001).

Después de los primeros estudios iniciales se detectaron niveles elevados de anticuerpos a enterovirus en plasma de pacientes con DM1, particularmente a Coxsackie B (Szopa TM et al, 1993; Helfand RF et al, 1995). Los enterovirus se

aislaron en diabéticos recientemente diagnosticados. En una publicación se describe el aislamiento directo del virus Coxackie B en el páncreas en un niño que falleció por cetoacidosis en el diagnóstico de la DM1 (Yoon JW et al, 1979); este virus causó diabetes al ser transferido a una rata. Las células β de los pacientes con DM1 expresan interferón α (Huang X et al, 1995), una citoquina que también es inducida durante infecciones virales, sugiriendo la presencia de los virus en las células β . Además, antígenos a enterovirus se habían aislados de los islotes β de niños pequeños fallecidos por infecciones víricas graves.

Recientemente, con métodos nuevos, como la transcripción inversa de la cadena de la polimerasa, se ha detectado RNA viral en la sangre de pacientes con DM1. Este hallazgo ha impulsado a realizar estudios prospectivos encaminados a la detección de infecciones enterovirales durante los primeros estadios del proceso de daño celular de los islotes β .

Hasta la fecha se han publicado 6 estudios que demuestran una alta frecuencia de enterovirus RNA en sangre periférica de personas con DM1 como marcador de infecciones víricas. La media de personas con DM1 positivas a marcadores RNA en estos 6 estudios fue de 33% comparado con el 4% del grupo control. (Ver tabla 2.2).

TABLA 2.2
PROPORCIÓN (%) DE PACIENTES CON DM1 POSITIVOS A ENTEROVIRUS
RNA EN SANGRE EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

PAÍS	DM1		CONTROLES		REFERENCIAS
	n	%	n	%	
Inglaterra	14	(64)	45	(4)	Clements GB et al, 1995
Inglaterra	110	(37)	82	(5)	Nairn C et al, 1999
Francia	12	(42)	27	(0)	Andreoletti L et al, 1997
Francia	56	(38)	37	(0)	Chehadeh W et al, 2000
Suecia	17	(65)	16	(0)	Yin H et al, 2000
Australia	206	(30)	162	(4)	Craig ME et al, 2000
Todos	415	(33)	469	(4)	

Además, en uno de estos trabajos también se detectó el interferón α en el 70% de los diabéticos no siendo detectado en ningún control (Chehadeh W et al, 2000). A la vista de la presencia de interferón α , anticuerpos a enterovirus y RNA enteroviral los autores concluyeron que infecciones, persistentes o agudas, causadas por enterovirus, se asociaban con la diabetes clínica en la mayoría de los casos. Posteriormente, otros autores demostraron un aumento de la proliferación de las células T en respuesta a antígenos de enterovirus en personas con DM1 y también en prediabéticos (Juhela S et al, 1999) no pudiendo ser explicado por la distinta distribución del HLA en los diabéticos y controles (Juhela S et al, 2000).

El hecho de que la alteración de las células β se inicie mucho antes del diagnóstico de la diabetes clínica imposibilita la identificación de los antígenos virales iniciadores del proceso en estudios retrospectivos. Los estudios prospectivos se basan en el seguimiento de niños no diabéticos hasta que desarrollen la enfermedad, cubriendo todos los estadios del proceso. Estos estudios son largos y costosos ya que se precisa una gran muestra inicial para que unos pocos desarrollen la DM1. Se utilizan los marcadores de

autoinmunidad para establecer la cohorte y en el seguimiento. Estos anticuerpos tienen la ventaja de ayudar a relacionar el tiempo de infección viral (marcadores víricos positivos) con el inicio del proceso del daño de las células β (marcadores de autoinmunidad positivos).

Las primeras series de estudios prospectivos incluyeron a hermanos de diabéticos (estudio finlandés DIME). Se demostró que las infecciones por enterovirus fueron más frecuentes entre los hermanos de diabéticos que posteriormente fueron diagnosticados de DM1 que entre los controles. Las infecciones víricas se detectaron en el tiempo que precedía a la aparición de los anticuerpos (Hyöty H et al, 1995; Roivainen M et al, 1998). Todos estos hallazgos serológicos se reforzaron al observar, posteriormente, que estos marcadores víricos eran mucho más frecuentes en los hermanos prediabéticos comparados con la población general (Lönnrot M et al, 2000).

Otro estudio que ha contribuido a relacionar la DM1 y las infecciones por enterovirus ha sido el ensayo clínico de predicción y prevención de la diabetes (DIPP-Trial) realizado en Finlandia. Con un diseño de casos y controles realizan seguimiento de recién nacidos con riesgo genético alto (alelos DQ HLA asociados a la DM1) (Salminen K et al, 2003). Evalúan la frecuencia de infecciones víricas, determinadas por marcadores víricos, y el tiempo de aparición de autoanticuerpos. Demuestran que tanto las infecciones víricas a enterovirus como los anticuerpos a enterovirus son más frecuentes en los casos que en los controles y que estas infecciones se concentran en los 6 meses previos a la aparición de anticuerpos de autoinmunidad de la DM1. Otros estudios confirman que esta asociación es específica para enterovirus y no se ha observado en otras infecciones causadas por virus, como por ejemplo, adenovirus (Lönnrot M et al, 2000; Lönnrot M et al, 2001).

Algunos autores han evaluado el papel que desempeñan los enterovirus en las infecciones intraútero sugiriendo, que en algunos casos, este proceso que conduce hacia la DM1 podría ya iniciarse a partir de infecciones maternas por enterovirus padecidas durante el embarazo (Dahlquist G et al, 1995; Otonkoski T et al, 2000).

Un estudio posterior de casos y controles determina serología vírica en mujeres embarazadas no demostrando relación entre las infecciones por enterovirus durante el primer trimestre de la gestación, y el mayor riesgo para el desarrollo de DM1 en el hijo (Viskari HR et al, 2002).

Publicaciones más recientes evidencian que los enterovirus tienen, además, la capacidad de inducir autoinmunidad de la célula β . Cabrera-Rode y colaboradores determinan anticuerpos asociados a la diabetes (ICA, IAA y GAD), en niños y adolescentes infectados por echovirus 16 y en un grupo control. Demuestran en el grupo infectado por echovirus una seroconversión en los anticuerpos de autoinmunidad que no se observa en el grupo control (Cabrera-Rode E, 2003). Este hallazgo está en línea con otros que muestran una asociación temporal entre infecciones por enterovirus y la aparición de marcadores de inmunidad humoral de la célula β en hermanos de diabéticos y en niños susceptibles a enfermedades autoinmunes portadores de genotipo HLA reclutados de la población (Hyöty H, 2002).

Todos estos estudios comentados demuestran una asociación entre las infecciones por enterovirus y la DM1 y apoyan el papel de éstos como factor de riesgo en el desarrollo de la DM1.

Con estas consideraciones, y conocido el gran incremento de la DM1 en las últimas décadas y la variabilidad de la incidencia de DM1 en los distintos países, se ha intentado relacionar la epidemiología de los enterovirus y de la diabetes, hipotetizando que la población de aquellos países con mayor incidencia en DM1 tendría mayor título de anticuerpos a enterovirus (relacionado con la mayor frecuencia de infecciones previas a enterovirus).

Así, se estudió en el año 1999 esta asociación en dos países geográficamente próximos pero con grandes diferencias de incidencia de DM1 como son Finlandia y Lituania (Lönnrot M et al, 1999). Sorprendentemente, la población de menores de 15 años de Lituania tenía un título de anticuerpos a enterovirus significativamente más elevado que la población de Finlandia de igual edad.

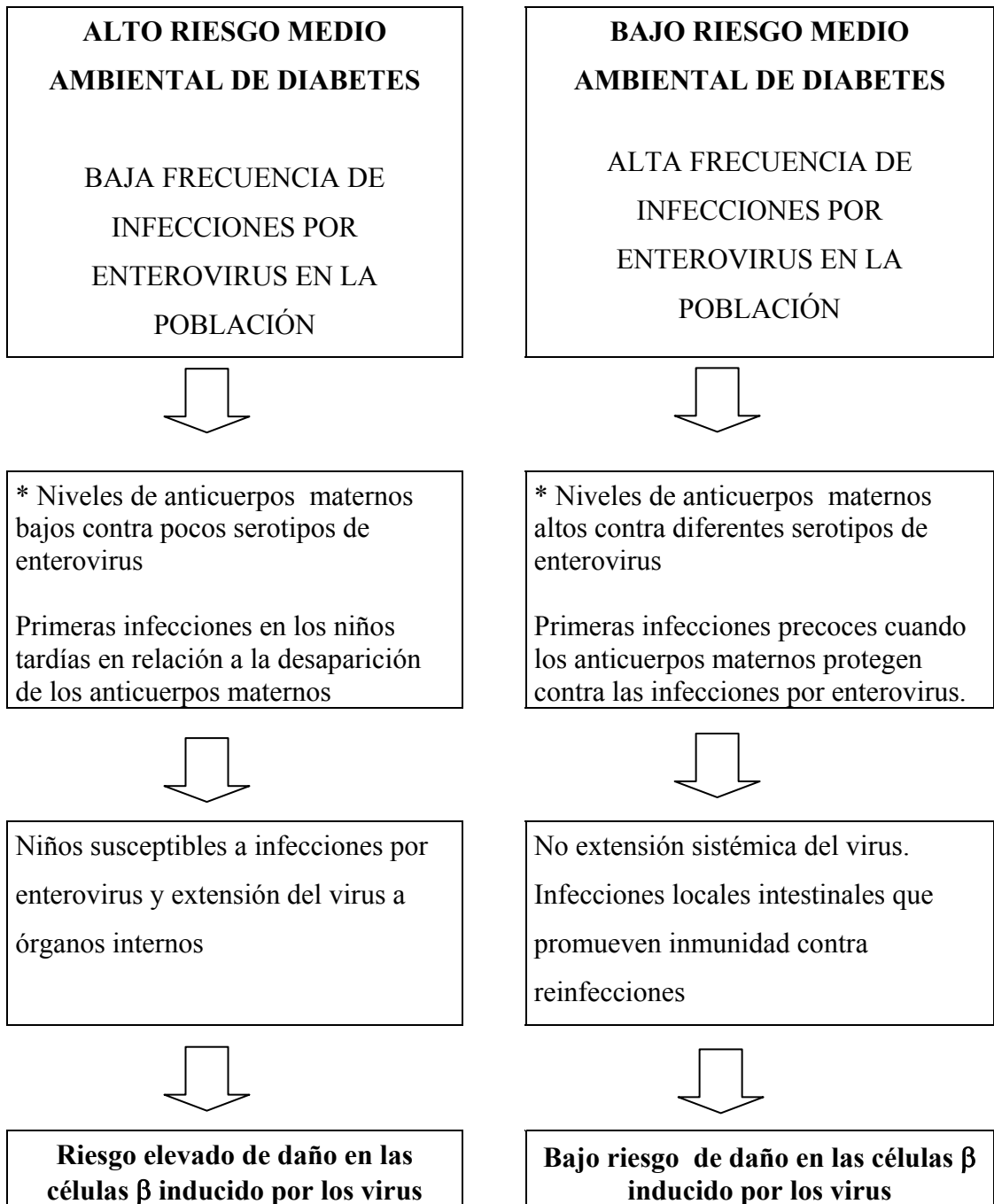
Con estos resultados discrepantes, posteriormente se analizó esta asociación incluyendo mayor número de países (Viskari H et al, 2004). Se determinó el título de anticuerpos a enterovirus de la población pediátrica de siete países de Europa: Finlandia, Suecia, Estonia, Alemania, Hungría, Lituania y Rusia con incidencia de DM1 muy heterogénea y catalogada desde muy alta, a intermedia y baja. Los niveles de anticuerpos a enterovirus fueron significativamente más bajos en los países con alta incidencia de DM1 comparados con los países de baja incidencia. Los resultados sugieren que existe una relación inversa entre la incidencia de DM1 y la frecuencia de infecciones por enterovirus. Este hallazgo es contradictorio con el papel que se había asignado a los enterovirus en la etiopatogénia de la DM. Los autores hipotetizan sobre la posibilidad de que ciertas variantes de virus con potencial diabetogénico, las cuales no pueden ser detectadas por los métodos serológicos convencionales, sean más frecuentes en los países con mayor incidencia de DM1. Teóricamente estas cepas podrían persistir en ciertas poblaciones durante décadas (Mulders MN et al, 2002).

Se ha propuesto una hipótesis basada en el hecho de que la transmisión de enterovirus que se produce a través de la ruta fecal oral, podría haber cambiado como consecuencia del estilo de vida moderna de las sociedades más industrializadas. La mayor higiene y el descenso del número de hijos en las familias podrían haber afectado la circulación de enterovirus.

De otra forma sería posible que el descenso de las infecciones por enterovirus sea la verdadera causa del incremento de la incidencia de la DM1 en los países nórdicos, al conducir a una nueva situación epidemiológica que favorece la frecuencia de complicaciones, como por ejemplo la alteración de la inmunidad de las células β y el consiguiente daño en los islotes (Hyöty H, 2002). Esto se explicaría por dos mecanismos no excluyentes, por una parte el descenso de los niveles de anticuerpos de las mujeres embarazadas que no pueden proteger al feto o recién nacido, y por otra, la adquisición de las primeras infecciones por enterovirus en edades más tardías cuando el efecto protector de los anticuerpos maternos desaparece. Esta primera hipótesis se ha

confirmado recientemente al determinar niveles de anticuerpos a enterovirus, en embarazadas de países con diferente incidencia de DM1. La frecuencia de anticuerpos fue mayor en las mujeres que provenían de países con baja incidencia de DM1 comparada con los países de elevada incidencia (Viskari H et al, 2005). Esto influiría en el incremento de incidencia de DM1 observado particularmente en niños más pequeños (Figura 2.7)

FIGURA 2.7
MODELO HIPOTÉTICO DEL ALTO Y BAJO RIESGO
MEDIOAMBIENTAL PARA LA DM1 DE ACUERDO CON
OBSERVACIONES ECOLÓGICAS



De hecho, esto es lo que realmente sucedió hace cien años con otra enfermedad causada por enterovirus como es la poliomielitis. Al mismo tiempo que la transmisión de poliovirus disminuyó a finales de S XIX como consecuencia de la mejora del nivel de vida y de la higiene, paradójicamente aumentó la incidencia de complicaciones paralíticas por polio. La base de este hecho, denominado “fenómeno de la higiene” (Casu A et al, 2004) fue el retraso en la edad de las infecciones, teniendo unas manifestaciones más importantes cuando se exponían en edades más avanzadas.

Estos hallazgos van en línea con las observaciones que implican a las guarderías como moduladores de la exposición del niño a las infecciones y del riesgo de la DM1. Los niños cuando asisten a guarderías tienen contacto desde muy pequeños con múltiples agentes infecciosos y presentan procesos muchas veces leves y asintomáticos que pasan inadvertidos pero que influyen en el desarrollo de una inmunidad de forma más precoz. Esta autoinmunidad adquirida sería capaz de protegerles del desarrollo de la DM1. Basado en esta hipótesis, diversos autores (Tood JA, 1991; Tai T-Y et al, 1998; EURODIAB, 2000; Mc Kinney et al, 2000) demostraron en estudios de casos y controles que de forma significativa, la asistencia precoz a la guardería constituía un factor protector de la DM1.

Un meta-análisis de doce estudios, que relacionan la exposición precoz a infecciones con la DM1, muestra resultados mucho más heterogéneos y no concluyentes en general, excepto en los niños diagnosticados de diabetes a una edad más precoz (RR = 0,6; IC 95% 0,5-0,8). El autor considera que la asistencia a guarderías desde pequeños podría influir como factor protector del desarrollo de la diabetes sólo si la DM1 se diagnostica antes de los 5 años de edad (Kaila B et al, 2001).

Para explicar el mecanismo de la acción diabetógena de los virus, en general, existen distintas posibilidades.

1) **Toxicidad directa** de un virus lítico sobre la célula β ; el virus tendría tropismo por las células de los islotes. La replicación intracelular de este agente lesiona directamente la célula y la diabetes aparece al cabo de pocos días o semanas después de una infección sistémica. Es el caso del virus EMC-D (virus de la encefalomiелitis animal), EMCV (virus de la encefalomiocarditis) el megalovirus y los virus Coxsackie B-4. En humanos, este tipo de patogénesis estaría asociada a los pocos casos descritos de diabetes inducida por virus Coxsackie del grupo B (CBV) que, en su mayoría, fueron letales. En estos casos, su efecto estaría más relacionado con un insulto final en un paciente con un proceso autoinmune ya en marcha. Se ha observado que diferentes serotipos de enterovirus pueden también infectar y dañar a las células *in vitro* (Frisk G, 2000). En el caso del virus EMCV, se ha descrito que una infección importante conduce rápidamente a la infección de las células β mientras que una infección leve conduce a una replicación limitada y causa daño en la célula β por apoptosis mediante la activación de factores de transcripción, atracción de macrófagos y producción local de interleukina β (Jun HS et al, 2001).

2) Infección persistente de la célula β por un agente no lítico, **activando la respuesta inmune** contra la célula β . Se produciría un ataque inmunológico contra los antígenos víricos expresados en la superficie de la membrana de las células β , con la consiguiente destrucción de dichas células. Es el caso de la infección por el reovirus en los modelos animales y por el virus de la rubéola en el hombre.

3) La infección de las células de los islotes induce la autoinmunidad al perturbar su funcionamiento a nivel bioquímico. Se produce como respuesta la liberación de interferón *in situ* (Chehadeh W et al, 2000), lo que causa una expresión inadecuada del HLA-DR de las células β . Esto da lugar a una **reacción cruzada**. Aparece un infiltrado inflamatorio, con la presentación de autoantígenos a los linfocitos T *helper* y la consiguiente activación de clones de linfocitos T autorreactivos, que terminan por producir la respuesta autoinmune

contra la célula β . Es el caso del virus de Kilham en ratas, del virus de la meningitis coriolinfocítica y del virus de la encefalopatía venezolana. Este es, a pesar de todo, un mecanismo hipotético, que explicaría el largo período prediabético (Guberski DL et al, 1991).

La respuesta inmune puede estar desencadenada por el virus de diversas maneras (sin necesidad de que la célula β sea infectada por el virus):

1.- El virus hace aparecer a la célula β como “extraña”, al expresar en su superficie nuevos antígenos o modificar los antígenos ya existentes.

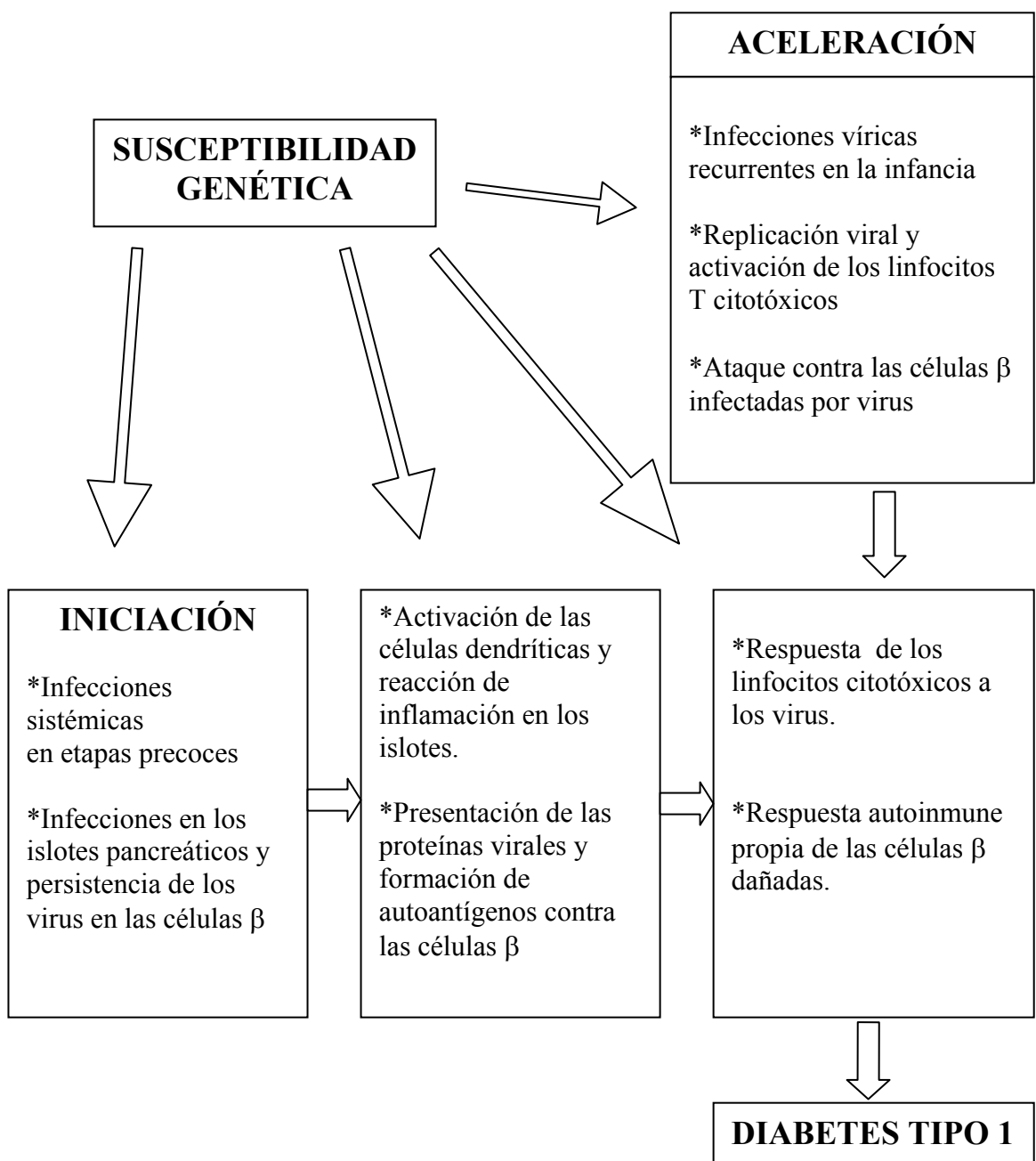
2.- Se produce el llamado “mimetismo molecular” o fenómeno de homología peptídica (Oldstone MBA et al, 1991). Según esta teoría, determinadas secuencias víricas presentadas al sistema inmune serían similares o idénticas a otras propias. De esta forma, el reconocimiento de secuencias víricas, extrañas como tales, conduciría a un proceso contra estructuras propias similares. En el caso de la diabetes mellitus, una fracción del virus de la rubéola contiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la cadena HLA Dqbeta Dqw 3.2 (Yu DTY et al, 1989). En este sentido, se ha observado una similitud peptídica entre el antígeno retroviral P73 y la propia molécula de insulina o entre el péptido P2-C del virus Coxsakie B4 y la enzima decarboxilasa del ácido glutámico (Hao W et al, 1993; Vreugdenheil GR et al, 1998).

3.- El virus actúa directamente sobre el sistema inmunitario alterando el normal balance entre activación y supresión: es el caso del virus de Epstein-Barr. *In vitro*, este agente infecta y transforma específicamente linfocitos B en líneas celulares linfoblásticas que proliferan indefinidamente, secretando inmunoglobulinas que producen activación policlonal. Además, comparte una secuencia homóloga con la interleuquina-10, una citoquina que tiene un efecto supresor del sistema inmune. A causa de esta similitud, el virus favorece la supresión de la respuesta inmune en su contra.

4.- Finalmente, los anticuerpos del virus pueden encontrar un receptor viral en la superficie de la célula β , ligarse a ellos y, por tanto, actuar como antígenos víricos desencadenando de esta forma un ataque autoinmune contra la célula.

Otros agentes virales, por el contrario, pueden tener un efecto protector frente a la enfermedad. Así, la infección o vacuna con grupos no diabetógenos del virus EMC-B, producirían un efecto neutralizante de una posterior infección del virus diabetogénico EMC-D, a través de la producción de anticuerpos bloqueantes.

FIGURA 2.8
POSIBLES MECANISMOS DE ALTERACIÓN DE LA CÉLULA β
CAUSADOS POR LOS ENTEROVIRUS



Los últimos avances realizados en investigación sobre la posible acción diabética de los virus implican al interferón en diferentes mecanismos de destrucción de la célula β . La infección por enterovirus, además de inducir autoanticuerpos contra los islotes, también expresa interferón α , influyendo ambos en la destrucción de las células β (Hyoty H, 2002). Diversos artículos han observado que el tratamiento con interferón favorece las enfermedades autoinmunes y que niveles elevados de interferón en plasma se han asociado con riesgo de DM1; se cree que tratamientos dirigidos contra el interferón alfa podrían potencialmente ser beneficiosos en la prevención de la DM1 y la autoinmunidad. Se especula que mediante la activación de receptores o por mimetismo molecular vírico el interferón alfa podría activar o acelerar el proceso de destrucción de las células β (Devendra D et al, 2004).

También se sugiere que, tanto en ratones como en humanos, las citoquinas reguladoras, interleuquina 4 y gamma interferón, tienen un papel contradictorio como protectoras y promotoras del desarrollo de la DM1 dependiendo de la masa crítica de las células T. Las infecciones virales pueden causar un desequilibrio de estas citoquinas y modificar la progresión de la DM1 (Serreze DV et al, 2005).

A pesar de todos los avances actuales, los mecanismos mediante los cuales los virus inducen daño celular continúan todavía abiertos quedando mucha incógnita por resolver. Y, aunque se ha documentado en diferentes estudios la asociación epidemiológica entre los enterovirus y la DM1 (la infección por enterovirus acompaña o precede el inicio de la diabetes en muchos niños), esto no prueba su causalidad. Es preciso continuar investigando sobre esta asociación para que en el caso que se llegue a probar en un futuro, poder llegar algún día a desarrollar vacunas contra los enterovirus y establecer una prevención primaria de una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia.

d) INMUNIZACIONES

Por diversos motivos se ha postulado la presencia de una asociación entre las vacunaciones infantiles y el desarrollo de la DM1.

En primer lugar, la vacunación infantil generalizada ha cursado paralela al aumento de incidencia de la DM1 en los países desarrollados (Eurodiab ACE, 2000). El mayor incremento de incidencia de DM1 en Finlandia observado a mediados de los 80 y especialmente en niños menores de 5 años coincidió con el programa nacional de vacunación. En segundo lugar, se ha observado que determinadas vacunas evitan la DM1, mientras que otras la inducen en modelos murinos (Classen JB, 1996). Así la hipotética asociación entre vacunas y DM1 surgió a partir de un estudio ecológico, y por extrapolación de algunos ensayos efectuados en ratones, y se divulgó como evidencia científica de un riesgo que producían las vacunaciones infantiles. Finalmente, la posible asociación entre infecciones y DM1 también influyó en involucrar a las inmunizaciones como factores de riesgo para la DM1 (Institute Vaccine, 1999).

Se ha sugerido que cualquier vacunación administrada después de los 2 meses de edad aumenta el riesgo de DM1, mientras que la vacunación precoz en el primer mes protege contra la DM1 (Classen DC et al, 1999). La vacunación contra el *Hemofilus b* se singularizó al afirmarse que se producía un agrupamiento de casos de DM1 entre 3 y 4 años después de su administración (Classen JB et al, 2002). Un año más tarde esta misma teoría se extendió a otras vacunas: bacilo de Guerin, sarampión, rubeola, parotiditis y pertusis (Classen JB et al, 2003).

Sin embargo, la mayor parte de estas observaciones no fueron corroboradas en otros estudios de casos y controles. En el estudio alemán BABYDIAB (Hummel M et al, 2000) valoraron los marcadores de autoinmunidad de DM1 y las inmunizaciones recibidas durante los dos primeros años de vida en niños con un padre con DM1 no encontrando ninguna asociación. Tampoco se demostró una relación de causa-efecto entre la DM1 y

las vacunaciones en otros estudios realizados en Suecia (Bloom L et al, 1991) y en Estados Unidos (DeStefano F et al, 2001; Offit PA et al, 2003).

Se ha publicado recientemente un estudio de cohortes (Hviid A et al, 2004) realizado por el Centro Epidemiológico de Investigación danés, para evaluar la contribución de las vacunaciones en la creciente incidencia de la DM1.

Los investigadores registraron las informaciones detalladas sobre las inmunizaciones y la DM1 en una cohorte que abarcó la totalidad de los 739.694 niños nacidos en Dinamarca entre el 1 de Enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2000. También se valoró a un subgrupo de niños con hermanos con DM1. Los autores utilizaron el modelo de regresión de Poisson y estimaron las tasas de riesgo, según la situación vacunal y el número de dosis. También estimaron las tasas de riesgo durante cada uno de los 4 años siguientes a la vacunación, para determinar si se producía un agrupamiento de casos de DM1 en un plazo de 3-4 años, tal como se había sugerido en estudios previos (Classen JB et al, 2003).

Se identificaron 681 niños con DM1 durante un seguimiento que correspondía 4.720.517 personas-año. El riesgo entre los niños diabéticos vacunados y no vacunados fue de 0,91(IC 95% 0,74-1,12). En la tabla se exponen las tasas de riesgo para las diferentes inmunizaciones. No observaron incremento en las tasas de riesgo 3-4 años después de la vacunación. En los niños con predisposición genética a la DM1 tampoco se encontró una relación significativa de la DM1 con la vacunación.

Los autores concluyen que estos resultados no apoyan una relación de causa-efecto entre las vacunaciones infantiles y la DM1.

TABLA 2.3
TASAS DE RIESGO PARA LA DM1 EN LOS NIÑOS VACUNADOS
COMPARADOS CON LOS NO VACUNADOS

VACUNAS	RIESGO	IC 95%
Hemófilus Influenzae	0,91	0,74-1,12
Difteria, tétanos, poliovirus inactivado	1,02	0,75-1,37
Difteria, tétanos, poliovirus, tosferina acelular	0,96	0,71-1,30
Tosferina de cuerpos celulares	1,06	0,80- 1,40
Sarampión, parotiditis, rubéola	1,14	0,90-1,45
Virus de la polio oral	1,08	0,74-1,57

Lo convincente de este estudio es que se utilizó la información sanitaria para comprobar, independientemente, la situación vacunal y el diagnóstico de la DM1 en toda una cohorte nacional. Este hecho genera unos números relativamente elevados y elimina el sesgo de selección y recuerdo, demostrando que en dicha población, las vacunas no incrementan el riesgo de desarrollar DM1 en la edad pediátrica.

Las vacunas habían sido incluidas en la lista de candidatos potenciales de riesgo para la DM1. El argumento estaba en relación con los efectos inmunes reguladores de las vacunas o con el descenso de la carga de infección que adquiere el niño por la administración de sucesivas inmunizaciones que podrían favorecer el daño de la célula β . Las investigaciones relacionadas con las vacunas deben de ocupar un lugar prioritario frente a otros posibles factores de riesgo, no sólo por razones científicas sino para mantener la confianza profesional y pública en los programas de vacunación que son tan importantes en la erradicación de enfermedades infantiles.

Este estudio confirma que se puede continuar vacunando a los niños con seguridad, por lo menos desde el punto de vista de la diabetes.

2.4. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1.

2.4.1. Introducción.

La epidemiología estudia cómo se distribuye la enfermedad en la población y cuáles son los factores que están relacionados con su aparición. Con tal objeto se compara la aparición de la enfermedad en diferentes subgrupos de la población, que se diferencian en determinadas características, a fin de deducir qué elementos son clave en la aparición o el desarrollo de la enfermedad. Esta forma de proceder constituye básicamente el método epidemiológico (Roca J et al, 1995).

En el campo de la diabetes, el método epidemiológico ha permitido caracterizar la historia natural de la enfermedad e identificar algunos de los factores de riesgo que influyen en ella, permitiendo al clínico mejorar su capacidad de diagnosticar la diabetes, de tratarla y de pronosticar la evolución.

Se utilizan básicamente tres estrategias para las investigaciones epidemiológicas:

1. Estudios ecológicos. Miden el nivel de asociación entre el riesgo de exposición y el riesgo de enfermedad por ejemplo sobre diferentes áreas geográficas (datos agregados). Proveen evidencias leves pero pueden generar hipótesis sobre la etiología de la enfermedad.

2. Estudios descriptivos: Describen patrones de incidencia de enfermedad en una población definida por la edad, género, geografía o tiempo. Proveen la base para las hipótesis etiológicas que pueden ser estudiadas con estrategias epidemiológicas experimentales y observacionales.

3. Estudios analíticos: Analizan a nivel individual el efecto de la exposición o riesgo de desarrollar una enfermedad, utilizando en el caso de la diabetes, diseños de cohortes prospectivos de base poblacional o diseños de casos y controles.

La principal diferencia entre los estudios clínicos y los epidemiológicos es que los primeros describen solamente a los pacientes, mientras que los segundos lo hacen en relación a la población de la que proceden.

Aplicar los métodos epidemiológicos a la diabetes significa describir su distribución en los diversos grupos poblacionales, comparando la frecuencia en diferentes poblaciones o grupos étnicos. La distribución geográfica de la diabetes, las variaciones de su frecuencia en distintos momentos y las características específicas de la población afecta, son parte de la descripción básica.

Desde el punto de vista de la comunidad, las medidas de la frecuencia de la diabetes y sus patrones de cambio, asegurarán la información necesaria para la provisión de recursos sobre la salud que la comunidad precise (Barker DPJ, 1984).

2.4.2. Medidas de frecuencia.

Para poder comparar los sucesos de interés clínico es imprescindible medir la frecuencia de la enfermedad. Conocer la frecuencia de aparición de DM1 tiene interés si se considera que se trata de una enfermedad que presenta una gran variabilidad geográfica, oscilando la prevalencia entre niños y adolescentes entre 0,2 y 3 por 1.000 habitantes (Karvonen M, 2000) y la incidencia entre 0,1 y 40,9 por 100.000 habitantes y año (Karvonen M, 2005). La utilización de medidas de frecuencia permite cuantificar la aparición de la enfermedad en diferentes grupos poblacionales.

Fundamentalmente se emplean dos medidas de frecuencia para expresar hallazgos epidemiológicos de una enfermedad en una comunidad o población:

- La **Incidencia**: estima la ocurrencia de casos nuevos de un evento o enfermedad en una población a riesgo determinada durante un cierto período de tiempo. El evento podría ser el comienzo (el diagnóstico) de la enfermedad, su mortalidad, etc..., el período de tiempo es usualmente un año, y se suele expresar por 100.000 individuos.

- La **Prevalencia**: describe el estado actual de la enfermedad en la población, en un momento particular. Se calcula como una proporción con el número de casos (de diabetes por ejemplo) dividido por el número de individuos de la población. Se suele expresar en número de casos por 100, por 1.000, o por 100.000 habitantes.

Incidencia y prevalencia proporcionan diferente información sobre la frecuencia de la enfermedad. La incidencia tiene una ventaja sobre la prevalencia y es que no se ve influida por la duración de la enfermedad. De hecho, si conocemos la duración media de una enfermedad y la multiplicamos por su incidencia obtendremos la prevalencia (Morton RF et al, 1988). La probabilidad de llegar a ser diabético viene dada por la incidencia, y por ello, esta tasa es un indicador útil para la investigación de los factores etiológicos. La prevalencia de una enfermedad informa de la magnitud del problema en una población determinada en un momento dado y es de gran utilidad para la planificación sanitaria de los recursos (Ahlbom A et al, 1992). En otras palabras, la prevalencia en la diabetes es una fotografía instantánea de la cantidad de personas con diabetes en una población, aunque puede ser una visión sesgada porque es un cuadro incompleto de lo que sucede. Una medida más precisa viene dada por la **prevalencia acumulada**. Es una tasa de prevalencia de período que muestra la proporción de diabetes en cualquier momento del período establecido en un grupo definido de individuos.

La variación de la enfermedad en el tiempo se expresa mejor con la tasa de incidencia por tener en cuenta la aparición de nuevos casos en esa población.

Para una enfermedad crónica, como es la diabetes, la incidencia anual es mucho más baja que la prevalencia. Puede darse la aparente paradoja (como sucedió en la diabetes con el descubrimiento de la insulina) que mejoras en las medidas terapéuticas de la enfermedad conduzcan a un aumento de la prevalencia. Esto no se observa en las enfermedades de carácter agudo (Ekoé JM, 1988).

En general, los resultados de los estudios epidemiológicos se expresan como **tasas brutas**. La tasa bruta indica el número total de casos nuevos

(incidencia) o de casos existentes (prevalencia), dividido por el número total de sujetos en la población escogida. Estas tasas, así calculadas, no son válidas para comparar los resultados de diferentes estudios hechos en poblaciones diferentes. La distribución desigual de la diabetes según el sexo, la edad y también la variación entre la estructura de edad y sexo de una población a otra, hace necesario emplear las **tasas estandarizadas o ajustadas**, que permiten realizar adecuadamente comparaciones entre las distintas poblaciones.

2.4.3. Conceptos generales sobre la epidemiología de la Diabetes Mellitus.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina y metabólica más frecuente en el ser humano, considerando también la época de la infancia, por lo que es actualmente uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. La epidemiología es el instrumento ideal para conocer la magnitud de la enfermedad y sus complicaciones, ya que estudia su distribución y busca los posibles determinantes (Macmahon B et al, 1984).

Los estudios epidemiológicos de diabetes mellitus han permitido (Goday A et al, 1994):

- 1.- Establecer la magnitud real de la diabetes (en términos de mortalidad, morbilidad e impacto socioeconómico).
- 2.- Conocer la prevalencia, incidencia y distribución geográfica de la diabetes, así como de sus complicaciones.
- 3.- Planificar el análisis prospectivo de la identificación y prevención de riesgos en individuos y poblaciones.
- 4.- Desarrollar programas de investigación clínica y básica en individuos, familias y poblaciones.
- 5.- Proporcionar datos fiables para una epidemiología comparada de la diabetes a nivel nacional e internacional.

Uno de los propósitos principales de los estudios epidemiológicos sobre la DM1 es generar hipótesis sobre las causas esenciales o fundamentales de la enfermedad. Las hipótesis de causalidad, confirmadas a través de estudios

experimentales, serán de gran utilidad a la hora de planificar la prevención y la distribución de los servicios sanitarios.

La esencia de la prevención de la DM1 y de sus complicaciones es reducir su incidencia y prevalencia. Por ello será imposible prevenir y controlar la enfermedad y sus complicaciones a menos que se conozca con qué frecuencia y por qué ocurre. La epidemiología de la DM1 es, así mismo, de vital importancia para el estudio de la etiopatogenia del proceso. Ante una enfermedad de la que se desconocen sus causas exactas, pero en la que están implicadas influencias ambientales, el estudio de su incidencia proporciona una información muy importante. Las características diferenciales de los nuevos casos en comparación a los individuos libres de enfermedad, los factores de riesgo para desarrollarla, o el estudio de los cambios temporales de incidencia, pueden ser una vía hacia el conocimiento del proceso (Alvarez-Dardet C et al, 1987).

En este contexto, la DM1 es un modelo ideal para estudios epidemiológicos, por los siguientes motivos:

1.- Es una enfermedad de diagnóstico fácil e inequívoco, por lo que la definición de “caso” es exacta; en ocasiones, sin embargo, la aparición de una DM1 puede simular la de una DM2 (que puede presentarse en el niño al inicio de la adolescencia).

2.- Es una enfermedad crónica y sin curación en la actualidad.

3.- Precisa un tratamiento específico (insulina) para su control.

4.- Incide sobre un grupo de edad con escasa frecuencia de otras patologías crónicas.

5.- En su etiología se implican factores genéticos y ambientales no definidos con exactitud en la actualidad.

En España, el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes ha propuesto utilizar una metodología similar con el fin de poder comparar diferentes estudios epidemiológicos (Goday A et al, 1996).

1.- Criterios de definición de caso: Diagnóstico de DM1 según los criterios de la OMS 1995 y más recientemente los de la AAD en 1997. Se deben incluir como mínimo los menores de 15 años en el momento del diagnóstico y, si es posible, ampliar a otros grupos de edad.

2.- Fuentes de información: Utilizar varias fuentes de información, una principal (en general los centros hospitalarios) y varias secundarias (asociaciones de diabéticos, consumo de medicamentos, informes de la inspección médica, certificados de defunción...)

3.- Población de referencia. Ámbito territorial bien definido (provincia, comunidad autónoma o estado). Se debe disponer de un censo poblacional actualizado.

4.- Periodo de estudio. Como mínimo de un año.

5.- Tipo de estudio. Preferiblemente de tipo prospectivo.

6.- Metodología estadística. El método recomendado para el cálculo de los intervalos de confianza de las tasas de incidencia es la distribución de Poisson y para el cálculo de la exhaustividad (nivel de seguridad del registro durante el periodo de tiempo considerado), el método de captura-recaptura.

7.- Información registrada sobre cada caso. Debe incluir los datos de filiación, lugar de residencia, fecha de nacimiento y sexo, fecha de diagnóstico y fuentes de información que han detectado el caso.

8.- Criterios éticos. Los estudios deben someterse a la autorización de los comités éticos y de investigación correspondientes.

2.4.4. Estudios de incidencia de DM1

Con el fin de subsanar el desconocimiento que hay sobre la epidemiología de la enfermedad, se están realizando investigaciones internacionales conjuntas sobre incidencia, factores genéticos, autoinmunes y ambientales asociados a la aparición de la diabetes mellitus (West R et al, 1978). Estos estudios utilizan los mismos criterios de inclusión y metodología e imponen rigurosos mecanismos de control de calidad, para que los datos obtenidos sean comparables.

Cabe destacar entre estos estudios epidemiológicos internacionales los siguientes:

1) Estudios cooperativos europeos en el marco de la Unión Europea. EURODIAB (EUROpe and DIABetes). Es un registro prospectivo de casos nuevos de DM1 en menores de 15 años. Está dedicado a la investigación epidemiológica y prevención de la DM1. Fue iniciado en 1988 como una acción concertada de la Comunidad Europea con la iniciativa del IV programa de Investigación Médica de la Unión Europea. Como parte del programa EURODIAB se estableció un trabajo colaborativo para caracterizar la epidemiología y la etiopatogenia de la DM1 denominado inicialmente EURODIAB Sub-area A y posteriormente EURODIAB ACE (Aetiological Contribution to Type I diabetes on an Epidemiological basis) 1992-1996. Actualmente se llama EURODIAB TIGER (*EUROpe and DIABetes: Tipe I Genetic Epidemiology Resource*) 1996-1999 y sus estudios se dirigen al conocimiento de la epidemiología, etiología y patogenia de la DM1.

El registro EURODIAB de diabetes infantil se lleva a cabo con la colaboración de representantes de cada país, el centro de coordinación oficial estaba localizado en Odense (Dinamarca) hasta 1998. Actualmente está ubicado en Budapest (Hungría).

El estudio se inició con la participación de 26 centros de regiones europeas geográficamente bien definidas e Israel. Desde mediados de 1999 se cuenta con la participación de 44 centros que contribuyen a la declaración del registro de incidencia. La población correspondiente representa alrededor de 30 millones de niños y 30.000 casos registrados pertenecientes a la mayoría de países europeos. Esto ha permitido caracterizar la distribución geográfica de la DM1 así como la investigación de la tendencia de la incidencia en Europa (EURODIAB ACE Study Group (2001), EURODIAB TIGER Study Group (2001)).

Actualmente se está registrando información adicional sobre factores genéticos, mortalidad, características clínicas del inicio de la enfermedad y

posibles asociaciones entre DM1 y otras enfermedades así como posibles determinantes ambientales.

2) El estudio de herencia ibérica a nivel mundial y dentro del marco de la OMS: El grupo DERI (*Diabetes Epidemiology Research International Group*). Estudia la incidencia de la DM1 en los países de herencia ibérica, con una base genética similar pero en condiciones ambientales diversas.

3) El estudio DIAMOND (*DIAbetes MONdiale*), creado en 1990 por la Organización Mundial de la Salud, que coordina los registros de DM1 en distintos países, con el objetivo de investigar los patrones de incidencia de DM1 en niños con una metodología estandarizada a nivel mundial (*WHO Diamond Project*, 1990). Otros subestudios tratan sobre los factores de riesgo, la mortalidad y las complicaciones (La Porte RE et al, 1990).

2.4.5. Consideraciones sobre la distribución geográfica de la DM1

Cuando se compara la incidencia de una enfermedad como la diabetes entre diferentes zonas geográficas hay que considerar la influencia de factores que pueden provocar diferencias que no son reales. Estas serían:

- 1.- Variaciones en los niveles de detección.
- 2.- Variaciones en los criterios diagnósticos.
- 3.- Variaciones en la medida y homogeneidad de las poblaciones.

Las variaciones de los niveles de detección de la diabetes de una zona rural a una urbana, y entre distintos países, pueden ser considerables. Estas diferencias están relacionadas con la distribución de los recursos y con la calidad de las historias clínicas, que influyen en el grado de detección y declaración de una enfermedad. Cuando se comparan datos sobre diabetes procedentes de distintos ámbitos y países hay que tener en cuenta aspectos como la accesibilidad de las fuentes de información y el nivel sanitario del país.

Variaciones en los criterios diagnósticos. Tal como recomiendan Barker y Rose (Barker DJP et al, 1984), “en los estudios epidemiológicos, la presencia o ausencia de una enfermedad se realiza siguiendo criterios

diagnósticos preestablecidos, y esta estandarización del diagnóstico es la que hace posible la comparación de los resultados de un estudio con otro”. El hecho de que hasta hace pocos años no se tuvieran unos criterios diagnósticos para los diferentes tipos de diabetes validados internacionalmente, puede haber influido en la distribución geográfica y en particular en la estimación de la prevalencia.

Se ha considerado que la glucemia es el método de elección cuando se examinan muestras amplias de la población. Con todo, se han encontrado diferencias importantes en la prevalencia, según el tipo de muestra (sangre total, capilar, venosa o en plasma) y el momento escogido para la determinación (en ayuno, postprandial, tras el test de tolerancia oral a la glucosa o al azar).

Gracias al esfuerzo realizado por el *National Diabetes Data Group* (NDDG) en el año 1979 (con las actualizaciones posteriores hechas por el Comité de Expertos y Grupos de Trabajo de la OMS en diabetes en los años 1980 -1985) y las modificaciones y actualización de los criterios por la AAD en 1997, se ha podido llegar a la definición y criterios diagnósticos que son compartidos por todos los países. Esto facilita la comparación de los resultados obtenidos por los diferentes grupos de investigación (WHO, 1985). En cambio, en el campo de las complicaciones, las estimaciones epidemiológicas todavía sufren la falta de estandarización y de consenso internacional.

Variaciones en la medida y homogeneidad de las poblaciones. Existen diferencias en la estructura poblacional de los distintos países del mundo, en términos de sexo, edad, grupos étnicos y estado socioeconómico y cultural, entre otros. Así, las poblaciones de los países más pobres o en vías de desarrollo son más jóvenes (estructura poblacional por edades, piramidal) que en los países más ricos e industrializados, donde su estructura poblacional tiene forma de pirámide invertida. En estos últimos, las tasas de natalidad son bajas y la supervivencia poblacional hasta la tercera edad es frecuente (Ekoé JM, 1988).

La frecuencia de la diabetes aumenta gradualmente con el envejecimiento de la población, por lo que tanto la incidencia como la prevalencia, son más elevadas entre la población de mayor edad.

Uno de los aspectos más peculiares en la epidemiología de la DM1, es la heterogeneidad en las cifras de incidencia en diferentes países, según las distintas variables de lugar (geográficas, nivel de industrialización), tiempo (anuales, decenios, estacionales) y persona (edad, sexo, raza).

Además, los estudios realizados en poblaciones “pequeñas”, aunque son más fáciles de realizar, pierden información al ampliarse estadísticamente los intervalos de confianza, infra o sobreestimando la incidencia y la prevalencia.

Las condiciones idóneas poblacionales para hacer estudios de DM1 son la uniformidad de la población, con pocos movimientos migratorios y un alto nivel de cooperación que incremente el grado de detección de los casos. Los programas nacionales o regionales centralizados para la recogida de datos, facilitan mucho la realización de estudios epidemiológicos fiables.

a) Incidencia de la DM1 en el mundo.

La Organización Mundial de la Salud inició el proyecto mundial de la diabetes infantil en 1990 (WHO) (LaPorte RE et al, 1990). Desde entonces los datos de incidencia de DM1 se han estandarizado y registrado dentro del Proyecto WHO DiaMond Project. Los primeros datos publicados correspondientes al periodo 1990-1994 mostraron una gran variación en incidencia entre menores de 15 años como ya se había informado previamente durante los años 1970 y 1980 (Karvonen M et al, 2000; Rewers M, 1991; Green A et al, 1992).

Durante la primera mitad de 1990 la media de incidencia de DM1 varió desde 0,1 en China y Venezuela a 37 por 100.000/año en Cerdeña y Finlandia, mostrando una variación geográfica de incidencia de DM1 de 350 entre las 100 poblaciones registradas en el mundo.

Tras los cinco primeros años del estudio se hicieron unas primeras observaciones. Así, la variación en la incidencia de la DM1 parecía reflejar la distribución global de la mayoría de poblaciones étnicas mostrando el diferente grado de susceptibilidad genética a la diabetes que existe entre países. Sin embargo también se observaron grandes diferencias de incidencia entre países

Europeos que viven muy próximos y entre aquellos genéticamente similares (Green A, 2001). Y de forma global, se registró un incremento de incidencia de DM1 muy rápido durante las últimas décadas (Onkamo P et al, 2001).

Los últimos datos registrados sobre incidencia de la DM1 a nivel mundial durante el periodo 1990-1999 (proyecto WHO DiaMond) se han publicado recientemente (Karvonen M et al, 2005).

Este estudio ha sido el fruto de un gran proyecto de investigación realizado con el objetivo de examinar no sólo la incidencia sino también la edad, el sexo y la tendencia de la incidencia en todo el mundo durante los citados años.

El análisis ha incluido 106 centros participantes procedentes de 55 países, que han proporcionado datos de incidencia durante el periodo 1990-1999. Cada uno de estos centros, con un registro de base poblacional bien definido, está liderado por un investigador principal que es el responsable de la obtención de dichos datos. Un total de 56 centros proporcionaron datos durante el periodo 1995-1999 y de éstos, 31 procedentes de 23 países aportaron datos durante el periodo completo de 10 años.

El número total de menores de 15 años pertenecientes a los países de procedencia de los centros fue de 750 millones a mediados de 1990. El denominador empleado para el cálculo de la incidencia fue de 78,6 millones por año. El numerador lo constituían 36.316 niños menores de 15 años que fueron diagnosticados de DM1 durante los años 1990-1999.

Se incluyeron todos los niños con DM1, según los criterios del estudio WHO DiaMond. Se registraron en la base de datos distintas variables: sexo, grupo étnico, fecha de nacimiento, fecha de la 1ª inyección de insulina, fuentes de información e historia familiar de diabetes. El grado de exhaustividad fue estimado a partir de las fuentes de información y mediante el método captura y recaptura y las incidencias calculadas por 100.000 habitantes de población a riesgo y ajustadas por la edad con el método de estandarización directa. El intervalo de confianza al 95% se estimó mediante la distribución de Poisson.

La tasa de incidencia de DM1 se ha clasificado en cinco grupos:

- 1) Muy baja <1 por 100.000/año.
- 2) Baja 1-4,99 por 100.000/año
- 3) Intermedia 5-9,99 por 100.000/año
- 4) Alta 10-19,99 por 100.000/año
- 5) Muy alta ≥ 20 por 100.000/año.

Diferencias en la incidencia por continentes

Durante los años 1990-99 el promedio de incidencia de DM1 de los 106 centros incluidos varió desde 0,1/100.000/año en China y Venezuela hasta 40,9 por 100.000/año en Finlandia. En la Figura 2.9 se observan los países en orden descendiente según la incidencia de DM1 y en la Tabla 2.4 la incidencia mundial de la DM1 por edad.

FIGURA 2.9
INCIDENCIA DE LA DM1 EN MENORES DE 15 AÑOS

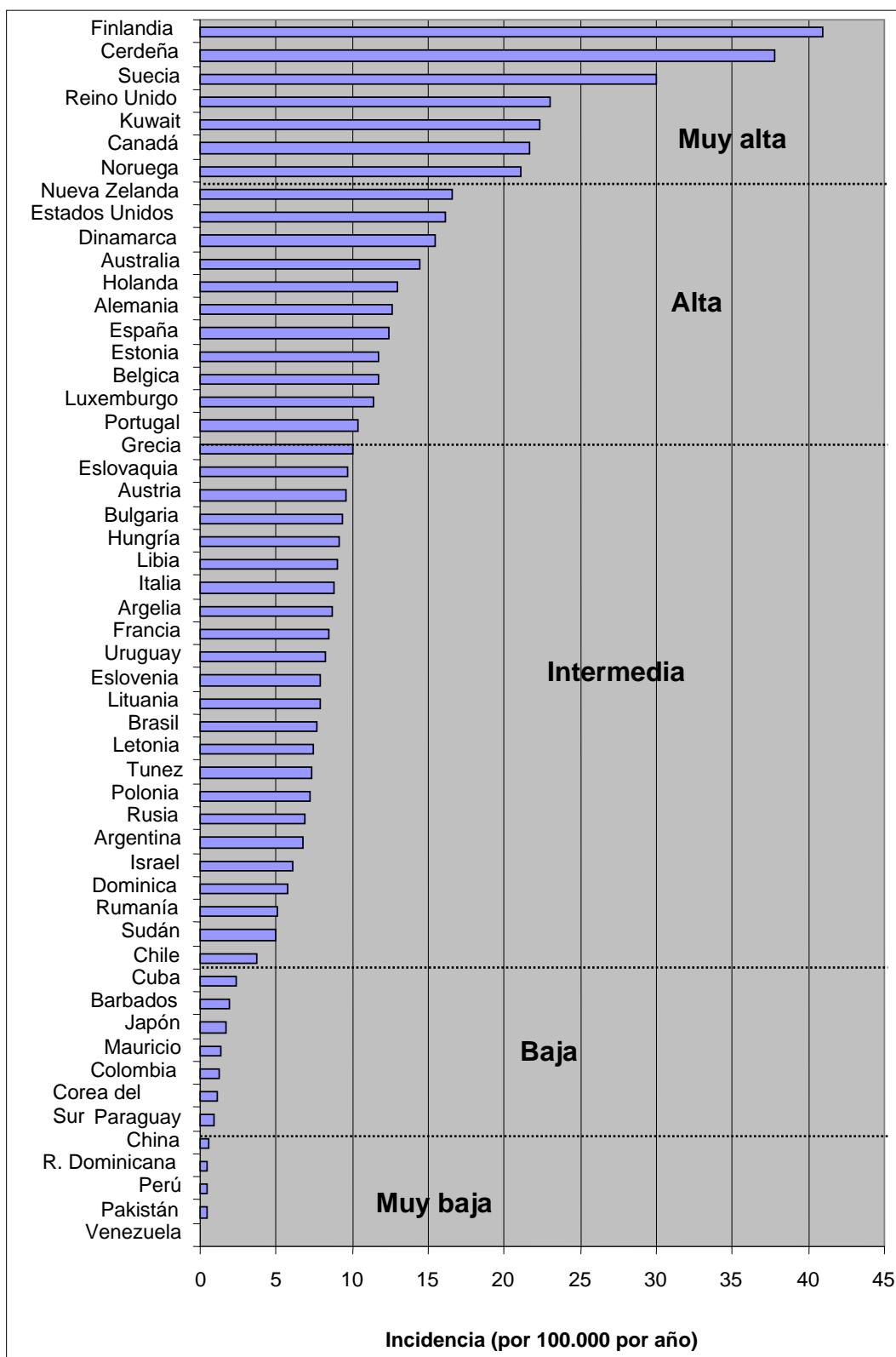


TABLA 2.4
INCIDENCIA DE DM1 EN MENORES DE 15 AÑOS

País y Área	Región	Periodo de Estudio	Grado de Exhaustividad %	Incidencia (Tasa por 100.000 Ajustada por edad)				Casos			
				Niños	Niñas	Total	(95% IC)	Niños / Niñas	Niños	Niñas	Total
AFRICA											
Argelia											
	Oran †	1990-99		7.7	9.6	8.6	(7.57; 9.83)	0.8	10	122	223
Libia											
	Benghazi	1991-99		7.8	10.3	9.0	(8.04; 10.16)	0.8	10	137	244
	Mauritania	1990-94	35-100	1.2	1.4	1.3	(0.81; 2.04)	0.9	10	11	21
Sudan											
	Gezira	1990	100	5.6	4.4	5.0	(3.76; 6.47)	1.3	17	12	29
Túnez											
	Beja †	1990-99		8.4	6.9	7.7	(6.07; 9.62)	1.2	41	33	74
	Gafsa †	1990-99		9.5	7.5	8.5	(6.94; 10.28)	1.3	58	44	102
	Kairoan †	1991-93		7.3	7.8	7.6	(5.61; 9.97)	0.9	23	23	46
	Monastir †	1990-99		6.6	5.1	5.8	(4.62; 7.25)	1.3	43	32	75
ASIA											
China											
	Beijing †	1990-94		0.7	1.1	0.9	(0.73; 1.09)	0.6*	38	52	90
	Chang Chun	1990-94	86-100	0.6	1.1	0.8	(0.49; 1.30)	0.6	7	11	18
	Changsha	1990-94	100	0.2	0.2	0.2	(0.16; 0.42)	1.3	10	7	17
	Dalian	1990-94	100	1.1	1.2	1.2	(0.75; 1.76)	0.9	10	11	21
	Guilin	1991-94	100	0.6	1.0	0.8	(0.22; 2.01)	0.6	2	3	5
	Hainan	1990-94	100	0.1	0.2	0.2	(0.09; 0.25)	0.5	6	11	17
	Harbin	1990-96	100	0.6	0.6	0.6	(0.44; 0.75)	1.0	27	25	52
	Hong-Kong †	1990-95		0.6	1.9	1.3	(0.77; 1.92)	0.3*	5	14	19
	Huhehot	1990-94	100	1.1	0.7	0.9	(0.54; 1.53)	1.5	10	6	16
	Jilin	1990-94	100	0.4	0.8	0.6	(0.38; 0.90)	0.5	8	14	22
	Jinan	1990-95	100	0.5	0.4	0.4	(0.31; 0.62)	1.1	17	14	31
	Lanzhou	1991-94	100	0.4	0.2	0.3	(0.14; 0.53)	1.9	5	3	8
	Nanjing	1990-95	100	0.5	1.2	0.9	(0.56; 1.24)	0.5	8	16	24
	Nanning	1990-94	100	0.3	0.7	0.5	(0.25; 0.78)	0.4	4	10	14
	Shanghai	1990-94	69-100	0.7	0.7	0.7	(0.51; 0.91)	0.9	24	23	47
	Shenyang	1990-94	100	0.4	0.5	0.5	(0.29; 0.67)	0.9	12	13	25
	Sichuan	1990-94	80-100	1.8	2.7	2.3	(1.45; 3.34)	0.7	9	13	22
	Tie Ling	1990-94	100	0.2	0.1	0.2	(0.13; 0.26)	1.0	5	3	8
	Wuhan	1990-94	100	5.2	3.8	4.5	(2.81; 6.96)	1.5	13	9	22
	Wulumuqi	1990-94	100	0.9	0.8	0.8	(0.34; 1.71)	1.2	5	4	9
	Zhengzhou	1991-94	86-100	0.2	1.0	0.6	(0.30; 1.10)	0.2	2	8	10
	Zunyi	1990-95	100	0.0	0.1	0.1	(0.01; 0.15)	0.6	1	2	3
	Israel †	1990-93	100	5.5	6.6	6.0	(5.44; 6.67)	0.8*	16	194	361
Japón											
	Chiba †	1990-93		1.2	1.6	1.4	(1.07; 1.81)	0.8	27	34	61
	Hokkaido	1990-93	100	2.2	2.1	2.2	(1.71; 2.65)	1.0	45	44	89
	Okinawa	1990-93	77-100	1.0	1.8	1.4	(0.81; 2.24)	0.6	6	11	17
	Kuwait	1992-99	79-96	21.7	22.9	22.3	(20.51; 24.24)	1.0	26	268	531
Pakistán											
	Karachi	1990-99	51	0.4	0.5	0.5	(0.25; 0.36)	0.8	46	58	104
Rusia											
	Novosibirsk	1990-99	87-100	6.8	7.1	6.9	(6.25; 7.61)	1.0	20	207	409
Corea del Sur											
	Seúl†	1990-91		1.1	1.2	1.1	(0.87; 1.47)	0.9	31	30	61

EUROPA

Austria †	1990-94	99-100	9.8	9.3	9.5	(8.84; 10.31)	1.1	348	312	660
Bélgica†										
Antwerpen	1990-94	90-100	10.8	12.6	11.7	(9.40; 14.21)	0.9	45	50	95
Bulgaria										
Varna	1990-99	100	7.9	8.3	8.1	(7.35; 8.96)	1.0	204	202	406
Bulgaria Oeste	1990-99	99-100	11.6	9.8	10.7	(9.77; 11.63)	1.2*	288	230	518
Dinamarca †										
4 condados	1990-94	83-100	16.4	14.5	15.5	(13.33; 17.91)	1.1	96	81	177
Estonia ‡	1990-99		12.6	10.9	11.7	(10.60; 13.01)	1.1	202	170	372
Finlandia ‡	1990-99		41.9	39.9	40.9	(39.64; 42.19)	1.1*	206	1881	3949
Francia †										
4 regiones	1990-94	95-99	8.7	8.3	8.5	(7.86; 9.12)	1.1	372	337	709
Alemania †										
Baden-Württemberg	1990-99	91-100	12.7	12.6	12.6	(12.11; 13.17)	1.0	110	1044	2151
Grecia †										
Attica	1990-99	100	11.0	9.0	10.0	(9.18; 10.87)	1.2*	312	239	551
Hungría †										
18 condados	1990-94	99-100	8.7	9.6	9.1	(8.45; 9.82)	0.9	337	360	697
Italia										
Lacio † ‡	1990-99		8.9	8.6	8.8	(8.13; 9.42)	1.0	360	334	694
Lombardía †	1990-95	100	7.2	6.5	6.9	(6.31; 7.52)	1.1	271	234	506
Marche	1990-99	100	10.5	9.7	10.1	(8.76; 11.58)	1.1	106	93	199
Pavía	1990-99	100	12.3	12.5	12.4	(9.75; 15.65)	1.0	35	34	69
Cerdeña †	1990-98	37-85	45.0	30.6	37.8	(35.47; 40.28)	1.5*	594	375	969
Este Sicilia †	1990-94	96-100	13.4	9.9	11.7	(9.78; 13.93)	1.3	75	53	128
Turín	1990-99	97-100	11.7	10.3	11.0	(9.82; 12.30)	1.1	162	141	303
Letonia	1990-99		7.8	7.0	7.4	(6.61; 8.27)	1.1	164	141	205
Lituania	1990-99	100	7.6	8.2	7.9	(7.29; 8.52)	0.9	314	330	644
Luxemburgo †	1990-94	100	12.6	10.2	11.4	(8.14; 15.59)	1.2	22	17	39
Holanda †										
5 regiones	1990-94	87-98	12.9	13.2	13.0	(11.69; 4.42)	1.0	178	175	353
Noruega †										
8 condados	1990-94	91-100	22.4	19.9	21.2	(19.18; 3.29)	1.1	222	187	409
Polonia										
Cracovia ‡	1990-99	100	7.5	7.6	7.6	(6.99; 8.20)	1.0	322	308	630
Wielkopolska	1990	100	4.1	6.0	5.0	(3.88; 6.36)	0.7	28	40	68
Portugal										
Algarve †	1990-94	74-100	16.3	12.9	14.6	(10.62; 19.64)	1.3	26	19	45
Coimbra	1990-99	100	10.1	9.1	9.6	(7.56; 12.19)	1.1	37	32	69
Madeira †	1990-99	100	7.1	6.8	6.9	(4.99; 9.38)	1.1	20	19	39
Portoalegre †	1990-94	86-100	15.9	26.7	21.3	(13.29; 31.89)	0.6	9	14	23
Rumania †										
Bucarest	1990-94	100	4.2	5.9	5.1	(4.14; 6.05)	0.7	52	65	117
Eslovaquia	1990-99	100	9.7	9.7	9.7	(9.15; 10.26)	1.0	609	586	1195
Eslovenia †	1990-94	100	6.8	9.0	7.9	(6.68; 9.23)	0.8	70	88	158
España										
Cataluña	1990-99	50-96	12.6	12.3	12.4	(11.73; 13.14)	1.0	658	602	1260
Suecia ‡	1990-99	100	30.5	29.4	30.0	(29.12; 30.81)	1.0	2528	2328	4856
Reino Unido										
Escocia	1990-99	100	26.8	25.9	26.4	(25.38; 27.43)	1.0	1325	1220	2545
Leicester †	1990-94	97-100	15.4	15.3	15.3	(12.85; 18.07)	1.0	70	66	136
Irlanda del Norte	1990-94	95-100	20.1	19.3	19.7	(17.81; 21.79)	1.0	202	185	387
Oxford † ‡	1990-94		20.1	15.3	17.7	(16.18; 19.46)	1.3*	266	191	457
Plymouth	1990-99	96-100	17.1	20.8	19	(16.83; 21.26)	0.9	63	65	128

NORTE AMÉRICA

Canadá

Alberta	1990-96	75-96	23.0	23.6	23.3	(20.52; 26.36)	1.0	122	119	241
Calgary	1990-99	100	20.3	20.9	20.6	(18.51; 22.71)	1.0	184	182	366
Prince Edward Isl	1990-93	100	28.0	20.8	24.5	(16.38; 35.16)	1.3	17	12	29
Estados Unidos										
Allegheny. PA	1990-94	87-100	19.1	16.4	17.8	(15.45; 20.33)	1.2	112	94	206
Chicago. IL										
Afroamericanos	1990-99	51-100	15.2	19.4	17.3	(15.79; 18.87)	0.8*	218	268	486
Hispánicos	1990-99	51-100	11.7	11.1	11.4	(10.05; 12.87)	1.1	131	122	253
Otros	1995-99	>75	19.0	17.5	18.3	(15.70; 22.21)	1.1	64	58	122
Jefferson. AL ‡	1990-95		14.1	15.1	14.6	(12.21; 18.22)	0.9	58	60	118

SUDAMERICA

Argentina

Avellaneda	1990-96	88-100	5.3	7.2	6.3	(5.69; 11.09)	0.7	15	20	35
Córdoba	1991-92	88-92	6.2	7.9	7.0	(5.20; 9.26)	0.8	21	26	47
Corrientes	1992-99	90-100	4.7	8.5	6.6	(4.97; 8.63)	0.6	18	32	50
Tierra del Fuego	1993-96	100	14.2	6.3	10.3	(5.51; 18.46)	2.2	6	3	9

Brasil

Sao Paulo	1990-92	70-95	6.9	9.1	8.0	(5.53; 11.14)	0.8	15	19	34
Passo Fundo	1996-99	100	5.4	8.7	7.0	(4.12; 11.95)	0.6	5	8	13

Chile

Santiago	1990-99	100	3.6	3.9	3.7	(3.37; 4.04)	0.9	232	240	472
----------	---------	-----	-----	-----	-----	--------------	-----	-----	-----	-----

Colombia

Cali†	1995-99		0.4	0.5	0.5	(0.29; 0.70)	0.8	9	11	20
Santa Fe Bogota	1990	97	4.7	2.9	3.8	(2.88; 4.93)	1.6	35	21	56

Paraguay ‡

	1990-99		1.0	0.8	0.9	(0.76; 1.03)	1.1	90	78	168
--	---------	--	-----	-----	-----	--------------	-----	----	----	-----

Perú

Lima	1990-94	35-100	0.4	0.6	0.5	(0.38; 0.65)	0.7	22	31	53
------	---------	--------	-----	-----	-----	--------------	-----	----	----	----

Uruguay

Montevideo	1992	97	8.3	8.2	8.3	(5.41; 11.75)	1.0	13	13	26
------------	------	----	-----	-----	-----	---------------	-----	----	----	----

Venezuela

Caracas ‡	1990-94		0.1	0.2	0.1	(0.10; 0.17)	0.7	18	25	43
-----------	---------	--	-----	-----	-----	--------------	-----	----	----	----

CENTROAMERICA

Barbados ‡

	1990-93		2.4	1.6	2.0	(0.65; 4.08)	1.5	3	2	5
--	---------	--	-----	-----	-----	--------------	-----	---	---	---

Cuba

	1990-99	25-100	2.1	2.5	2.3	(2.15; 2.53)	0.8	269	303	572
--	---------	--------	-----	-----	-----	--------------	-----	-----	-----	-----

Dominica

	1990-93		6.6	4.9	5.7	(2.38; 12.61)	1.3	3	2	5
--	---------	--	-----	-----	-----	---------------	-----	---	---	---

Repúbl. Dominicana

	1995-99	39-67	0.7	0.3	0.5	(0.35; 0.69)	2.3*	23	11	34
--	---------	-------	-----	-----	-----	--------------	------	----	----	----

Méjico

Veracruz	1990-93	100			1.5	(0.70; 2.94)		3	6	9
----------	---------	-----	--	--	-----	--------------	--	---	---	---

Puerto Rico (U.S.)

	1990-99	90-97	15.8	17.8	16.8	(15.98; 17.62)	0.9*	779	846	1625
--	---------	-------	------	------	------	----------------	------	-----	-----	------

Islas Virginias (U.S.)†

	1990-96		1.6	14.0	12.8	(8.07; 18.80)	0.8	10	12	22
--	---------	--	-----	------	------	---------------	-----	----	----	----

OCEANIA

Australia

Nueva Gales Sur	1990-93	89-100	13.1	15.9	14.5	(13.47; 15.58)	0.8*	335	387	722
-----------------	---------	--------	------	------	------	----------------	------	-----	-----	-----

Nueva Zelanda

Auckland	1990-96	100	12.9	14.6	13.7	(12.01; 15.73)	0.9	98	108	206
----------	---------	-----	------	------	------	----------------	-----	----	-----	-----

Canterbury	1990-99	100	23.8	20.8	22.3	(19.10; 25.93)	1.1	89	75	164
------------	---------	-----	------	------	------	----------------	-----	----	----	-----

† Estudio Eurodiab Ace

‡ Una fuente

* Estadísticamente significativo $p < 0.05$

En la mayoría de poblaciones de Asia la incidencia es muy baja, así el 70% de los registros tienen incidencia de DM1 $<1/100.000/\text{año}$, con la excepción de Kuwait que tiene una incidencia muy alta de $22/100.000/\text{año}$.

Entre las poblaciones de África la incidencia es baja e intermedia con un rango entre $1/100.000/\text{año}$ y $9/100.000/\text{año}$. La incidencia de DM1 más elevada se registró en Libia

La incidencia entre los países de América del Sur varía de muy baja a alta, entre $<1/100.000/\text{año}$ y $10/100.000/\text{año}$.

En América Central e islas del Caribe el rango de incidencia varía desde $0,5/100.000/\text{año}$ en República Dominicana a $17/100.000/\text{año}$ en Puerto Rico.

Las mayores tasas de incidencia del mundo se registran entre los países de Europa y Norte América, y varían entre intermedias $5/100.000/\text{año}$ a muy altas $40/100.000/\text{año}$ en Europa, y desde altas $11/100.000/\text{año}$ a muy altas $25/100.000/\text{año}$ en Norte América (Canadá).

En Oceanía la incidencia de la DM1 también es alta o muy alta variando desde $14/100.000/\text{año}$ a $22/100.000/\text{año}$.

Diferencias en la incidencia por edad y sexo

La incidencia por edad se calcula para los tres grupos de edad definidos: 0-4, 5-9, y 10-14 años, y de forma separada para niños y niñas (Tabla 2.5). Globalmente no hay marcadas diferencias en la incidencia por sexo dentro de cada grupo de edad. Sí existen diferencias en la incidencia entre grupos de edad en casi todos los países, siendo estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En general, la incidencia incrementa desde 0-4 años hasta 10-14 años de edad. (Tabla 2.6). Los niños entre 5 y 9 años tienen 1,62 (95% IC 1,57-1,66) veces más riesgo, y los de 10-14 años 1,93 (1,88-1,99) veces mayor riesgo que los de 0-4 años de edad. El efecto edad en la incidencia no difiere entre ambos sexos excepto en Finlandia y Suecia, países de incidencia muy alta. En ambos países, la incidencia aumenta desde el grupo de menor edad (0-4 años) al de mayor (10-14 años) en los niños. En las niñas no se observó este efecto, así las niñas de 5 a 9 años tiene una incidencia de DM1 mayor que las de 10-14 años (Tabla 2.5).

TABLA 2.5
INCIDENCIA DE DM1 EN MENORES DE 15 AÑOS POR SEXO Y GRUPO DE EDAD
(100.000/año)

Región/ País	Niños			Niñas			Total			p (sexo)	p (edad)	p(edad*sexo)
	Grupo de edad			Grupo de edad			Grupo de edad					
	0-4	5-9	10-14	0-4	5-9	10-14	0-4	5-9	10-14			
ÁFRICA												
Argelia (1)	3.8	6.8	12.5	4.0	11.2	13.6	3.9	9.0	13.1	<0.001	<0.001	0.314
Libia (1)	1.8	8.5	13.0	3.3	6.8	20.9	2.5	7.7	16.9	0.040	<0.001	0.036
Mauricio	0.8	0.4	2.5	0.8	1.3	2.2	0.8	0.9	2.4	0.774	0.056	0.577
Sudán (1)	1.2	3.7	11.9	0.6	2.1	10.4	0.9	2.9	11.2	0.329	<0.001	0.810
Túnez (4)	6.1	5.4	12.3	2.2	6.3	11.3	4.2	5.9	11.8	0.131	<0.001	0.006
ASIA												
China (22)	0.3	0.5	0.7	0.2	0.7	1.0	0.2	0.6	0.9	0.005	<0.001	0.122
Israel	2.4	5.6	8.4	2.5	7.8	9.5	2.5	6.7	8.9	0.067	<0.001	0.559
Japón (3)	1.4	0.9	2.4	0.8	1.8	2.9	1.1	1.4	2.6	0.239	<0.001	0.054
Kuwait	13.9	23.8	27.4	10.6	28.7	29.3	12.3	26.3	28.3	0.585	<0.001	0.135
Pakistán (1)	0.2	0.3	0.6	0.3	0.5	0.9	0.2	0.4	0.8	0.128	<0.001	0.983
Rusia (1)	5.9	6.5	7.9	4.3	8.3	8.5	5.1	7.4	8.2	0.485	0.002	0.134
Corea del Sur (1)	0.3	1.0	2.0	0.8	0.7	2.0	0.6	0.9	2.0	0.970	0.001	0.391
EUROPA												
Austria	5.9	11.4	12.1	4.7	9.8	13.3	5.3	10.6	12.7	0.477	<0.001	0.227
Bélgica (1)	6.3	10.9	15.3	6.6	12.2	19.1	6.4	11.5	17.2	0.468	<0.001	0.940
Bulgaria (2)	6.3	9.0	13.9	5.5	10.2	11.4	5.9	9.6	12.6	0.266	<0.001	0.076
Dinamarca (1)	8.6	16.5	24.2	6.4	14.9	22.2	7.5	15.7	23.2	0.411	<0.001	0.878
Estonia	8.7	13.0	16.0	6.5	11.3	15.1	7.6	12.1	15.5	0.207	<0.001	0.715
Finlandia	32.8	43.9	49.1	33.4	46.3	39.9	33.1	45.1	44.5	0.103	<0.001	0.0009
Francia (1)	4.5	9.9	11.6	4.8	8.7	11.3	4.7	9.3	11.5	0.501	<0.001	0.672
Alemania (1)	8.5	12.6	17.0	8.2	13.1	16.4	8.4	12.8	16.7	0.880	<0.001	0.725
Grecia (1)	6.9	11.1	15.1	6.7	9.2	10.9	6.8	10.2	13.0	0.011	<0.001	0.380
Hungría (1)	5.7	9.2	11.1	5.8	10.1	12.8	5.8	9.6	11.9	0.171	<0.001	0.830
Italia (6)	7.0	10.6	9.8	6.2	9.8	9.3	6.6	10.2	9.6	0.083	<0.001	0.815
Cerdeña	34.4	48.1	52.6	26.0	35.7	30.2	30.2	41.9	41.4	<0.001	<0.001	0.148
Letonia	3.6	7.0	12.9	3.6	7.5	9.8	3.6	7.3	11.3	0.337	<0.001	0.338
Lituania	4.6	6.5	11.5	4.2	9.5	10.9	4.4	8.0	11.2	0.245	<0.001	0.026
Luxemburgo	9.5	10.4	18.0	8.3	10.9	11.3	8.9	10.7	14.6	0.516	0.423	0.790
Holanda (1)	9.3	12.3	17.0	9.7	15.0	14.8	9.5	13.6	15.9	0.817	0.0003	0.385
Noruega (1)	14.3	23.0	29.8	10.1	20.9	28.6	12.2	22.0	29.2	0.203	<0.001	0.507
Polonia (2)	4.1	7.2	9.8	4.9	7.8	9.4	4.5	7.5	9.6	0.567	<0.001	0.555
Portugal (4)	7.5	10.9	13.4	5.8	11.9	12.6	6.6	11.4	13.0	0.767	0.003	0.739
Rumania (2)	0.9	4.3	7.4	3.6	9.6	4.4	2.2	7.0	5.9	0.144	<0.001	0.001
Eslovaquia	8.0	9.3	11.8	6.8	10.8	11.5	7.4	10.0	11.6	0.920	<0.001	0.113
Eslovenia	5.6	5.1	9.8	6.2	8.8	12.0	5.9	6.9	10.9	0.078	0.004	0.578
España (1)	6.7	12.8	18.2	6.6	13.4	16.9	6.6	13.1	17.5	0.592	<0.001	0.643
Suecia	21.2	31.4	38.8	20.7	34.4	33.2	20.9	32.9	36.0	0.301	<0.001	0.001
Reino Unido (5)	15.7	24.0	30.8	14.9	24.3	28.3	15.3	24.1	29.5	0.183	<0.001	0.429

AMÉRICA DEL NORTE

Canadá (3)	13.3	22.5	28.7	16.0	25.5	23.9	14.7	24.0	26.3	0.809	<0.001	0.122
E.E.U.U. (3)	9.7	15.8	20.6	9.3	17.9	23.4	9.5	16.9	22.0	0.014	<0.001	0.205

América del Sur

Argentina (4)	3.4	6.1	7.6	3.2	12.0	8.2	3.3	9.1	7.9	0.063	<0.001	0.173
Brasil (2)	4.8	6.8	7.7	5.0	10.0	11.8	4.9	8.4	9.7	0.261	0.175	0.873
Chile (1)	2.6	3.7	4.5	2.3	3.8	5.5	2.4	3.7	5.0	0.460	<0.001	0.405
Colombia (2)	1.0	1.4	2.0	0.8	1.4	1.2	0.9	1.4	1.6	0.274	0.134	0.596
Paraguay	0.6	0.8	1.5	0.5	1.0	1.0	0.5	0.9	1.3	0.368	<0.001	0.208
Perú (1)	0.3	0.3	0.6	0.3	0.6	0.9	0.3	0.5	0.8	0.211	0.011	0.809
Uruguay (1)	0.0	3.6	21.2	2.0	14.8	7.9	1.0	9.2	14.6	0.932	0.001	0.130
Venezuela (1)	0.1	0.2	0.0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.243	0.328	0.261

AMÉRICA CENTRAL E ISLAS DEL CARIBE

Barbados	2.5	4.7	0.0	0.0	2.3	2.3	1.3	3.5	1.2	0.673	0.497	0.233
Cuba	0.9	2.4	3.1	1.3	3.0	3.2	1.1	2.7	3.2	0.042	<0.001	0.298
Dominica	0.0	6.1	13.5	0.0	0.0	14.6	0.0	3.1	14.1	0.658	0.040	0.528
Rep. Dominicana (1)	0.5	0.8	0.7	0.5	0.2	0.3	0.5	0.5	0.5	0.019	0.971	0.241

OCEANÍA

Australia (1)	8.1	12.3	18.9	10.1	16.8	20.8	9.1	14.6	19.8	0.009	<0.001	0.451
Nueva Zelanda (2)	9.5	19.9	20.0	12.9	15.7	21.3	11.2	17.8	20.6	0.849	<0.001	0.129

El número de centros está marcado entre paréntesis, si sólo una parte del país está incluido en el estudio

TABLA 2.6			
RIESGO DE DM1 POR SEXO Y GRUPO DE EDAD			
(análisis de regresión, distribución de Poisson)			
	Grupo de edad	Riesgo relativo	95% IC
Niños	0-4	1,00	
	5-9	1,53	(1,47; 1,59)
	10-14	1,95	(1,87; 2,02)
Niñas	0-4	1,00	
	5-9	1,71	(1,64; 1,78)
	10-14	1,92	(1,85; 2,00)
Total	0-4	1,00	
	5-9	1,62	(1,57; 1,66)
	10-14	1,93	(1,88; 1,99)

Tendencia global de la incidencia de la DM1

La media del incremento anual de incidencia calculada sobre los 96 centros fue de 2,8 % (IC 95%: 2,4%-3,2%) durante 1990-1999 (Tabla 2.7). Durante los primeros 5 años de estudio 1990-1994, el promedio de incremento anual fue 2,4% (IC 95%: 1,3%-3,4%) y durante el segundo periodo 1995-1999 la media del incremento anual de incidencia fue mayor, 3,0% (IC 95%: 1,9%-4,2%). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

No se observan diferencias significativas en la tendencia de la incidencia entre sexos, excepto en Kuwait, Bulgaria, y Cuba. En Kuwait (Abdul-Rasoul M et al, 2002), el incremento anual registrado fue de 2,9 % (IC 95%: 2,4%-8,6%) en niños y 11,2 % (IC 95% 5,4%-17,4 %) en niñas, en Bulgaria hubo un incremento de 7,5 % (IC 95%: 4,2%-10,8 %) en niños y de 2,4 % (IC 95% 0,9%-5,8 %) en niñas y en Cuba se observó una disminución de 7,4 % (IC 95%: 3,5%-11,3%) en niños y de 13,9 % (IC 95%: 10,3%-17,4 %) en niñas.

Por grupos de edad, se observa un descenso de la tendencia de la incidencia media con la edad. El incremento de incidencia fue de 4,0 % (IC 95%: 2,6%-3,4%) en el grupo de 0-4 años, de 3,0% (IC 95% 2,4-3,7%) entre 5-9 años y de 2,1 % (IC 95%: 1,4%-2,7%) en el grupo de 10-14 años de edad (Tabla 5). Esta relación inversa entre el descenso del incremento medio de la incidencia y la edad se debe sobretodo a la contribución de los países europeos.

Se ha estimado también la tendencia de la incidencia por continentes (Tabla 2.8).

En Asia, el incremento de tendencia estadísticamente significativo fue de 4,0 % (IC 95%: 1,9%-6,3%), sobretodo a expensas del gran incremento observado en Israel y Kuwait (7%). En Pakistán y Japón se observó una disminución.

En Europa, incrementó el 3,2% (IC 95%: 2,7%-3,6%). Destaca Luxemburgo y Bélgica con incrementos del 17% y 15% respectivamente.

En América del Norte se registró el mayor incremento siendo de 5,3% (IC 95%: 3,3%-7,3%), muy semejante en todos los centros registrados.

En América Central e islas del Caribe la tendencia disminuyó significativamente un 3,6% (2,2 %-5,0 %). Sin embargo, el descenso en esta zona sólo se observó en Cuba siendo del 10,8%. En la República Dominicana el incremento de incidencia fue muy importante.

En África la tendencia aumentó el 3% (IC 95%: 2,4%-3,2%) sin ser significativo. El único país que registró un incremento de incidencia fue Argelia. En general, el aumento de la tendencia fue mayor en los países de incidencia muy alta: 4,2% (IC 95%: 3,6%-4,8%) y de incidencia intermedia 4,2% (IC 95%: (3,4%-5,0%)) (Figura 2). En los centros en los que se registró incidencia baja o muy baja, la tendencia de la incidencia no fue estadísticamente significativa.

El análisis estadístico muestra que existen diferencias significativas en la incidencia entre los diferentes centros y grupos de edad, pero no entre sexos.

El incremento de incidencia de la DM1 es un fenómeno global. La incidencia de la DM1 ha incrementado 2,8% por año durante 1990-1999 en todo el mundo. Se confirma la tendencia registrada en estudios anteriores entre 2,5%-3% de incremento anual desde principios de los años 70 (Onkamo P et al, 2001). La población total de menores de 15 años en todos los países en que se registró la incidencia de DM1 (740 millones) corresponde al 41% de la población mundial.

La variación global de incidencia de más de 350 veces parece ser estable, aunque no se pudo estimar en todos los países durante el periodo completo de 10 años, ya que los países con menor incidencia sólo disponían de datos de los primeros años del periodo. Se observó, también, variación de incidencia dentro de los propios países. Por ejemplo, en Italia, se han registrado incidencias tan diversas como 37,8/100.000/año en Cerdeña, 12/100.000/año en Pavía y 6/100.000/año en Lombardía.

El incremento global de incidencia, en parte, puede explicarse por la mejora en el grado de exhaustividad de los registros. La mayoría de la información procede de los centros con incidencia intermedia o alta, principalmente de Europa y Norte América donde los registros de incidencia están establecidos desde mediados de los años 80. Los datos procedentes de

Asia, África y Sudamérica son muy escasos, sin embargo la incidencia parece estar incrementando en todos los continentes excepto en América Central, del Sur y las islas del Caribe.

TABLA 2.7

INCREMENTO ANUAL DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN MENORES DE 15 AÑOS POR PAÍSES. 1990-1999. (Análisis de regresión de Poisson.)

REGIÓN PAÍS	TOTAL			NIÑOS			NIÑAS			p (sexo•edad)
	Tend %	IC 95%	p	Tend %	IC 95%	p	Tend %	IC 95%	p	
GENERAL	2.8	(2.4; 3.2)	<0.001	3.1	(2.6; 3.7)	<0.001	2.5	(1.9; 3.1)	<0.001	0.080
ÁFRICA	3.0	(0.3; 5.8)	0.032	4.3	(0.3; 8.4)	0.032	1.7	(-2.0; 5.6)	0.369	0.696
Argelia (1)*	11.6	(5.5; 18.0)	<0.001	13.0	(3.8; 23.1)	0.003	10.4	(2.5; 19.0)	0.006	0.672
Libia (1) ¹	-0.9	(-5.6; 4.0)	0.711	1.4	(-5.8; 9.2)	0.715	-2.7	(-8.8; 3.9)	0.414	0.409
Mauricio	-2.2	(-27.8; 32.3)	0.883	5.0	(-32.3; 63.0)	0.827	-8.4	(-39.8; 39.4)	0.682	0.650
Túnez (3)	0.7	(-3.5; 5.2)	0.741	1.8	(-3.9; 7.8)	0.550	-0.6	(-6.9; 6.1)	0.856	0.600
ASIA	4.0	(1.8; 6.2)	<0.001	3.7	(0.6; 6.8)	0.020	4.3	(1.3; 7.4)	<0.001	0.468
China (22)	-0.1	(-5.7; 5.8)	0.968	-1.5	(-9.4; 7.2)	0.732	1.0	(-6.6; 9.3)	0.795	0.818
Israel	7.6	(-2.0; 18.1)	0.123	8.6	(-5.3; 24.4)	0.238	6.8	(-6.0; 21.2)	0.311	0.867
Japón (3)	-3.5	(-15.7; 10.6)	0.611	-1.5	(-19.2; 0.1)	0.880	-5.1	(-21.3; 14.3)	0.578	0.800
Kuwait	7.0	(3.0; 11.1)	<0.001	2.9	(-2.4; 8.6)	0.288	11.2	(5.4; 17.4)	<0.001	0.048
Pakistán (1)	-5.6	(-11.2; 0.3)	0.068	-3.2	(-12.0; 6.4)	0.506	-7.4	(-14.5; 0.3)	0.066	0.478
Rusia (1)	6.6	(3.0; 10.3)	<0.001	8.2	(3.1; 13.6)	0.001	5.0	(0.0; 10.1)	0.049	0.414
EUROPA	3.2	(2.7; 3.6)	<0.001	3.5	(2.8; 4.1)	<0.001	2.8	(2.2; 3.5)	<0.001	0.286
Austria	5.8	(0.3; 11.7)	0.040	4.0	(-3.5; 12.0)	0.304	7.9	(-0.3; 16.8)	0.058	0.491
Bélgica (1)	15.6	(0.0; 33.6)	0.048	16.0	(-6.0; 43.1)	0.163	15.2	(-5.6; 40.6)	0.160	0.966
Bulgaria (2)	5.1	(2.8; 7.5)	<0.001	7.5	(4.2; 10.8)	<0.001	2.4	(-0.9; 5.9)	0.149	0.035
Dinamarca (1)	-11.1	(-20.0; -1.3)	0.028	-17.9	(-29.0; -5.1)	0.007	-2.5	(-16.4; 13.7)	0.745	0.114
Estonia	3.7	(0.1; 7.5)	0.046	6.9	(1.8; 12.2)	0.007	0.1	(-5.1; 5.5)	0.985	0.082
Finlandia	4.2	(3.1; 5.3)	<0.001	4.9	(3.3; 6.5)	<0.001	3.4	(1.8; 5.1)	<0.001	0.204
Francia (1)	4.8	(-0.5; 10.5)	0.075	3.1	(-4.1; 10.8)	<0.001	6.8	(-1.0; 15.2)	0.087	0.501
Alemania (1)	2.6	(1.0; 4.1)	<0.001	2.6	(0.5; 4.7)	0.017	2.5	(0.4; 4.8)	0.021	0.997
Grecia (1)	0.9	(-2.0; 3.8)	0.554	1.2	(-2.5; 5.1)	0.522	0.4	(-3.9; 4.8)	0.868	0.796
Hungría (1)	6.1	(0.7; 11.9)	0.026	4.3	(-3.3; 12.5)	0.276	7.9	(0.3; 16.1)	0.042	0.534
Italia (6)	0.9	(-0.9; 2.7)	0.332	1.4	(-1.0; 3.9)	0.258	0.3	(-2.3; 2.9)	0.825	0.795
Cerdeña	1.4	(-1.1; 3.9)	0.272	1.3	(-1.8; 4.5)	0.422	1.5	(-2.4; 5.6)	0.449	0.897
Letonia	3.1	(-0.6; 6.8)	0.100	2.5	(-2.4; 7.6)	0.322	3.7	(-1.7; 9.3)	0.177	0.782
Lituania	2.5	(-0.2; 5.3)	0.073	0.0	(-3.8; 4.0)	0.999	5.0	(1.1; 9.0)	0.012	0.083
Luxemburgo	17.0	(-6.8; 46.7)	0.172	17.2	(-13.3; 58.6)	0.297	16.6	(-17.2; 64.3)	0.375	0.983
Holanda (1)	3.4	(-4.0; 11.3)	0.373	-0.6	(-10.4; 10.3)	0.914	7.7	(-3.1; 19.6)	0.168	0.289
Noruega (1)	-1.4	(-8.0; 5.6)	0.679	0.8	(-8.2; 10.6)	0.874	-4.0	(-13.3; 6.3)	0.432	0.479
Polonia (1)	7.5	(4.6; 10.5)	<0.001	7.6	(3.6; 11.8)	<0.001	7.4	(3.2; 11.6)	<0.001	0.911
Portugal (4)	2.0	(-4.1; 8.4)	0.535	0.0	(-8.1; 8.8)	0.998	4.1	(-4.7; 13.8)	0.370	0.627
Rumania (1)	2.4	(-10.0; 16.5)	0.721	0.5	(-17.2; 22.0)	0.960	3.9	(-12.6; 23.7)	0.662	0.817
Eslovaquia	6.3	(4.3; 8.5)	<0.001	8.0	(5.0; 11.1)	<0.001	4.7	(1.7; 7.7)	<0.001	0.130
Eslovenia	-2.9	(-13.0; 8.5)	0.606	-1.0	(-16.1; 16.9)	0.909	-4.4	(-17.5; 10.9)	0.556	0.762

España (1)	-1.9	(-3.7; 0.0)	0.053	-0.5	(-3.1; 2.2)	0.738	-3.4	(-6.1; -0.7)	0.014	0.130
Suecia	3.6	(2.6; 4.7)	<0.001	3.2	(1.8; 4.6)	<0.001	4.1	(2.7; 5.6)	<0.001	0.344
Reino U. (5)	3.1	(1.8; 4.3)	<0.001	3.7	(2.0; 5.5)	<0.001	2.3	(0.5; 4.2)	0.011	0.801
AMÉRICA DEL NORTE										
Canadá (3)	5.1	(1.9; 8.5)	0.002	5.1	(0.6; 9.9)	0.026	5.1	(0.6; 9.9)	0.026	0.878
E.E.U.U.(3)	5.5	(3.0; 8.0)	<0.001	6.7	(3.2;10.4)	<0.001	4.3	(1.0; 7.8)	0.010	0.660
AMÉRICA SUR										
Argentina (3)	0.4	(-8.8; 10.5)	0.938	2.1	(-12.4; 19.0)	0.793	-0.7	(-12.2; 12.4)	0.912	0.956
Brasil (1)	-16.0	(-48.6; 37.2)	0.484	6.2	(-51.6; 133.0)	0.880	-27.9	(-62.1; 37.2)	0.310	0.453
Chile (1)	7.5	(4.3; 10.9)	<0.001	5.7	(1.3; 10.3)	0.009	9.4	(4.8; 14.2)	<0.001	0.251
Colombia (1)	29.3	(-6.4; 78.7)	0.111	63.0	(-4.3; 177.8)	0.054	9.6	(-28.0; 66.8)	0.670	0.242
Paraguay	-0.5	(-5.7; 4.9)	0.840	-2.4	(-9.2; 4.9)	0.506	1.7	(-5.9; 10.0)	0.671	0.452
Perú (1)	12.1	(-7.5; 35.8)	0.243	29.3	(-5.0; 76.0)	0.095	1.6	(-20.8; 30.4)	0.899	0.230
Venezuela (1)	-6.8	(-24.6; 15.3)	0.517	-13.1	(-37.5; 21.0)	0.404	-2.0	(-25.7; 29.3)	0.888	0.585
AMERICA CENTRAL E ISLAS CARIBE										
Cuba	-10.8	(-13.4; -8.2)	<0.001	-7.4	(-11.3; -3.5)	<0.001	-13.9	(-17.4; -10.3)	<0.001	0.015
Dominica	-46.1	(-78.3; 34.0)	0.152	-53.9	(-87.0; 64.2)	0.181	-34.3	(-82.7;149.1)	0.522	0.706
R. Dominic.(1)	12.6	(-11.4; 43.0)	0.331	19.3	(-11.1; 60.1)	0.237	0.0	(-34.1; 51.8)	1.000	0.499
Puerto Rico	-1.0	(-2.7; 0.7)	0.238	-1.1	(-3.5; 1.4)	0.386	-1.0	(-3.3;1.4)	0.422	0.944
Islas Vírgenes	7.1	(-13.2; 32.1)	0.522	-7.3	(-32.1; 26.6)	0.635	21.3	(-9.7; 63.0)	0.191	0.216
OCEANÍA										
Australia (1)	4.1	(-2.5; 11.1)	0.231	-2.2	(-11.2; 7.6)	0.642	9.9	(0.5; 20.2)	0.038	0.080
N. Zelanda (2)	2.8	(-1.4; 7.2)	0.198	1.8	(-4.0; 7.9)	0.551	3.9	(-2.2; 10.3)	0.218	0.231

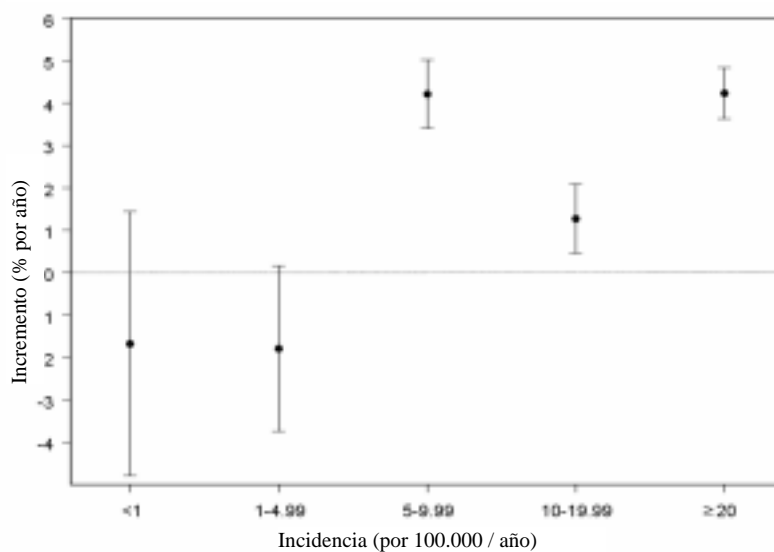
El número de centros está marcado entre paréntesis, si sólo una parte del país está incluido en el estudio.

* Estadísticamente significativo $p < 0.05$

TABLA 2.8
INCREMENTO ANUAL (%) DE LA INCIDENCIA DE DM1 POR GRUPO
DE EDAD Y POR CONTINENTES, EN MENORES DE 15 AÑOS. 1990-1999.
(Análisis de regresión de Poisson.)

Continente	Total			0-4 años		5-9 años		10-14 años		Edad *año p
	Tend. %	95% IC	P	Tend. %	95% IC	Tend. %	95% IC	Tend. %	95% IC	
África	3.0	(0.3; 5.8)	0.029	0.9	(-5.6; 7.9)	9.2	(3.8; 14.9)	0.6	(-3.0; 4.3)	0.154
Asia	4.0	(1.8; 6.2)	<0.001	1.3	(-3.5; 6.2)	5.0	(1.4; 8.8)	5.1	(1.8; 8.5)	0.238
Europa	3.2	(2.7; 3.6)	<0.001	4.4	(3.4; 5.4)	3.3	(2.6; 4.1)	2.4	(1.7; 3.1)	<0.001
América del Norte	5.3	(3.3; 7.3)	<0.001	6.9	(2.4; 11.5)	4.7	(1.4; 8.1)	5.1	(2.3; 8.1)	0.674
América del Sur	5.3	(2.8; 7.9)	<0.001	6.5	(1.2; 12.0)	9.2	(4.7; 13.9)	1.7	(-2.0; 5.6)	0.071
América Central e Islas del Caribe	-3.6	(-5.0; -2.2)	<0.001	-3.6	(-6.7; 0.3)	-4.2	(-6.5; -1.9)	-3.2	(-5.3; 1.0)	0.881
Oceanía	3.2	(-0.4; 6.9)	<0.001	11.1	(3.2; 19.6)	-0.6	(-6.4; 5.5)	2.1	(-3.3; 7.8)	0.042
General	2.8	(2.4; 3.2)	<0.001	4.0	(3.1; 4.9)	3.0	(2.4; 3.7)	2.1	(1.5; 2.7)	<0.001

FIGURA 2.9
INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE DM1 (IC 95%)
EN LOS CINCO GRUPOS CLASIFICADOS



b) Incidencia de DM1 en Europa

El estudio colaborativo multicéntrico EURODIAB iniciado en 1988 y basado en 24.423 niños europeos con diabetes menores de 15 años registrados en 36 centros, que representan la mayor parte de países Europeos con una población de 20 millones de niños, aporta datos de incidencia de DM1 del periodo 1989-1998 (Green A et al, 2001). Los centros participantes con el número de casos registrados, la incidencia anual media para el periodo 1990-1999 y el grado de exhaustividad del registro de cada centro están incluidos en la tabla 2.4.

El promedio de incremento anual de la incidencia de DM1 es de 3,2% en menores de 15 años, siendo mayor para el grupo de menor edad (0-4 años: 4,8%, 5-9 años: 3,7%, 10-14 años: 2,1 %). Este incremento junto a la menor frecuencia entre gemelos monocigotos realza la importancia de los factores medioambientales (Green A et al, 2001).

El estudio muestra una alta heterogeneidad entre las incidencias de diferentes países de Europa: mayor incidencia en el Norte y Noroeste de Europa y menor incidencia en el Centro, en el Sur y en el Este de Europa, a excepción de Cerdeña que continúa con una incidencia elevada alta.

El Centro y Este de Europa mostró el mayor incremento de incidencia mientras que en Cerdeña y el Norte de Europa (excepto en Finlandia) no se registraron cambios.

Todas las regiones se ajustan a un modelo de regresión lineal excepto el Centro Oeste de Europa en el que se observa un rápido incremento durante la primera mitad del periodo y una disminución de la frecuencia en la segunda mitad.

Las conclusiones del estudio de incidencia en Europa muestran que:

1.- Existen diferencias estadísticamente significativas de incidencia entre regiones de Europa desde la menor incidencia 3,6 /100.000/año en Macedonia hasta la máxima de 40,9 /100.000/año en Finlandia.

2.- Existen diferencias estadísticamente significativas de tendencia secular de incidencia entre regiones.

3.- Se han encontrado diferencias de tendencia entre grupos de edad pero no entre sexos.

4.- Se ha observado un patrón de estacionalidad en todos los grupos de edad siendo más marcado con el incremento de la edad.

5.- El mayor incremento relativo de incidencia se ha observado en el grupo de 0-4 años siendo el incremento absoluto similar en los tres grupos de edad (de 0 a 4 años, de 5 a 9 y de 10 a 14 años).

Esta gran variabilidad de incidencia y tendencia de la incidencia entre regiones no queda explicada por diferencias genéticas, más bien parece deberse a cambios en factores medioambientales. Se especula sobre factores asociados al desarrollo que pueden actuar como factores desencadenantes en algunas poblaciones.

c) Incidencia de la DM1 en España

En España se han realizado durante los últimos años estudios epidemiológicos de la DM1 en distintas localizaciones de España. Estas investigaciones han demostrado que la incidencia de la diabetes en España es superior a la esperada en un país del sur de Europa.

Dado que se ha seguido una metodología homogénea y los resultados obtenidos son igualmente similares, los datos de incidencia han permitido calcular el número de personas con diabetes esperadas por provincia y por comunidad autónoma española (Goday A et al, 1994). En la tabla 2.9 se exponen los principales estudios de incidencia realizados en España.

Los dos primeros estudios epidemiológicos de incidencia de DM1, realizados de manera independiente en España (Madrid y Cataluña), rompieron la teoría de la existencia de un gradiente descendente de incidencia norte-sur, confirmándose posteriormente con otros estudios europeos (Goday A et al, 1995).

TABLA 2.9
TASAS DE INCIDENCIA DE DM1 EN ALGUNAS LOCALIZACIONES DE ESPAÑA.

POBLACIÓN	PERIODO DE ESTUDIO	GRUPO DE EDAD	*TASAS DE INCIDENCIA	MÉTODO
Madrid	1985-1988	0-14	11,3 (10,3-12,4)	2 fuentes
Cataluña	1987-1990	0-14	11,5 (10,6-12,5)	Registro
Ávila	1987-1990	0-14	14,9 (8,6-23,7)	2 fuentes
Vizcaya	1975-1986	0-14	7,1 (4,7-7,1)	Encuesta
Cantabria	1990-1996	0-14	15,2 (10,6-19,3)	2 fuentes
Málaga	1982-1988	0-13	11,4 (9,7-13,1)	2 fuentes
Badajoz	1992-1996	0-14	17,6 (14,0-21,2)	2 fuentes
Navarra	1975-1991	0-16	9,0 (7,8-10,3)	2 fuentes
Málaga	1982-1993	0-13	14,3 (9,4-19,2)	2 fuentes
Canarias	1995-1996	0-14	23,2 (19,4-27,2)	2 fuentes
Cáceres	1988-1999	0-13	16,5 (13,9-19,6)	2 fuentes
Aragón	1991-1999	0-14	17,7 (15,6-20,1)	2 fuentes
Cataluña	1995-2000	0-14	12,9 (12,9-13,9)	Registro
Madrid	1996-2001	0-14	16,0 (12,6-20,5)	2 fuentes

(*) Tasa de incidencia estandarizada, por 100.000 habitantes por año (IC 95%).

Fuentes y Nivel de Seguridad del Registro (NSR): Serrano-Rios M, 1990: Madrid (NSR: 90%); Goday A, Castell C, 1992: Cataluña (NSR: 95%); Calle-Pascual AL, 1992: Avila (NSR:100%); Gutiérrez R, 1990: Vizcaya; López Sigüero JP, 1992: Málaga (NSR: 96,8%); Morales Pérez FM, Badajoz (NSR: 95%); Chueca MJ, 1995: Navarra (NSR: 97,8%); López Sigüero JP, 1997: Málaga (NSR: 98,8%); Carrillo Domínguez A, 1999: Canarias (NSR: 90,1%); Lora-Gomez RE, 2005: Cáceres (NSR: 99,2%); Soria J, 2001(Tesis doctoral): Aragón (NSR: 95%); Boletín Epidemiológico de Cataluña (BEC), 2002: Barcelona; Boletín Epidem, 2002: Madrid.

2.5. Registros de Diabetes Mellitus Tipo 1.

2.5.1. Justificación y usos de los registros de DM1

La distinta frecuencia geográfica de la DM1 observada en distintos estudios hace suponer que existen diferentes exposiciones a posibles factores de riesgo, sean genéticos o ambientales. En determinadas patologías el estudio epidemiológico ha permitido detectar y cuantificar el grado de contribución de dichos factores.

Para ello, es necesario comprobar el número y las características de los pacientes diabéticos que han aparecido en una población determinada y durante un periodo definido de tiempo. Los registros de DM1 de base poblacional se definen como el proceso de recogida sistemática y continuada de información sobre los casos de DM1 que se producen en un área de población bien definida, sea natural o administrativa, durante un periodo de tiempo establecido (Green A et al, 1986).

La OMS ha definido el desarrollo de los registros de DM1 como uno de los aspectos prioritarios en la investigación diabetológica (WHO, 1985). Más recientemente, se ha ratificado la creación de registros de Diabetes en las recomendaciones de la declaración de Sant Vincent sobre diabetes, documento suscrito por todos los Gobiernos europeos, con la finalidad de promover estudios actuales y concretos de prevalencia e incidencia de diabetes (Diabetes Care and Research in Europe, 1990).

A partir del estudio de Bloom en Inglaterra (Bloom A et al, 1975), se han venido realizando numerosos registros de incidencia de DM1. A principios de la década de los años ochenta tuvieron lugar dos talleres sobre epidemiología de la DM1, con el objetivo primordial de facilitar protocolos estandarizados que pudieran ser aplicables a cualquier población. El primero tuvo lugar en Filadelfia en 1983 (Diabetes Epidemiology Workgroup, 1985). Se propuso un conjunto de recomendaciones para el desarrollo de registros de DM1 en diversas poblaciones, partiendo de una metodología común que permitiera analizar las posibles diferencias existentes. Posteriormente, en la segunda reunión celebrada

en Madrid en 1985, se revisaron las dificultades y las experiencias observadas en los distintos registros ya establecidos y se consensuaron las líneas a seguir para la implementación y utilidad científica de los registros de diabetes (Green A et al, 1986).

Una de las líneas de actuación e investigación diabetológica actualmente prioritaria es la puesta en marcha de estudios epidemiológicos sobre diabetes. Como no existe una normativa oficial divulgada sobre el tema, en España se han propuesto unas bases y metodología para el desarrollo de registros de DM1 (Goday A et al, 1993), de acuerdo con los estándares internacionales establecidos en los talleres citados y refrendados en los estudios multicéntricos actuales (WHO Diamond Project Group, 1990).

La importancia de utilizar criterios homogéneos y estandarizados en todos los registros epidemiológicos de diabetes es un aspecto fundamental para poder disponer de una información correcta y comparable a nivel nacional e internacional.

Los estudios epidemiológicos de DM1 contribuyen, por un lado, a la correcta planificación de la asistencia sanitaria diabetológica y, por otro, a la investigación de la etiología y patogenia de la enfermedad y sus complicaciones. En consecuencia, podemos plantear la prevención primaria de las complicaciones crónicas o incluso de la propia enfermedad actuando sobre los factores desencadenantes. Además, las nuevas perspectivas terapéuticas de la DM1 pueden utilizar los registros para caracterizar la elección de pacientes como receptores de estos tratamientos (Goday A, 1990).

La utilidad de la información recogida en los registros queda de manifiesto en la tabla 2.10. Esta información sirve de base para distintos diseños epidemiológicos.

**TABLA 2.10
UTILIDAD DE LOS REGISTROS DE DIABETES Y PROPUESTAS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS**

1.- Evaluar la magnitud y las características de la diabetes mellitus tipo 1:

Epidemiología descriptiva:

Incidencia, prevalencia, mortalidad, tendencias.

2.- Promover medidas preventivas y asistenciales:

Epidemiología analítica:

Estudio de casos y controles.

Base de encuestas.

Estudios de cohortes.

3.- Evaluación y seguimiento de las medidas preventivas y terapéuticas:

Salud pública:

Prevención primaria de la DM1.

Cribado de DM1 (prevención secundaria).

Estudios de intervención.

Programación de recursos sanitarios.

El primer objetivo es describir la frecuencia de la enfermedad en una determinada población y su evolución en el tiempo. El registro suministra los datos para calcular la incidencia de la enfermedad (casos nuevos de DM1/100.000 habitantes/ año) y características clínicas y epidemiológicas de los pacientes. Para el cálculo de la incidencia será imprescindible un exacto conocimiento de los casos nuevos (numerador) y de la población de riesgo (denominador). Si conocemos la incidencia y la duración media de la enfermedad, podremos estimar la prevalencia, es decir, el número de casos de DM1 existentes en un momento dado y comparar los datos propios con los de otros registros poblacionales.

Los registros de DM1 constituyen la herramienta básica para la investigación etiológica de las enfermedades y permiten comparar las características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado la enfermedad y los que no lo han hecho. Tras una primera fase de epidemiología descriptiva, se pueden poner en marcha estudios epidemiológicos de tipo analítico, generando hipótesis a partir de la monitorización y comparación de índices descriptivos o de las cifras de incidencia planteando estudios prospectivos (Editorial, 1989). Los casos identificados son la base de estudios de casos y controles para la diabetes, de esta forma se puede actuar a nivel de la prevención primaria de la DM1 (Rewers M, 1991).

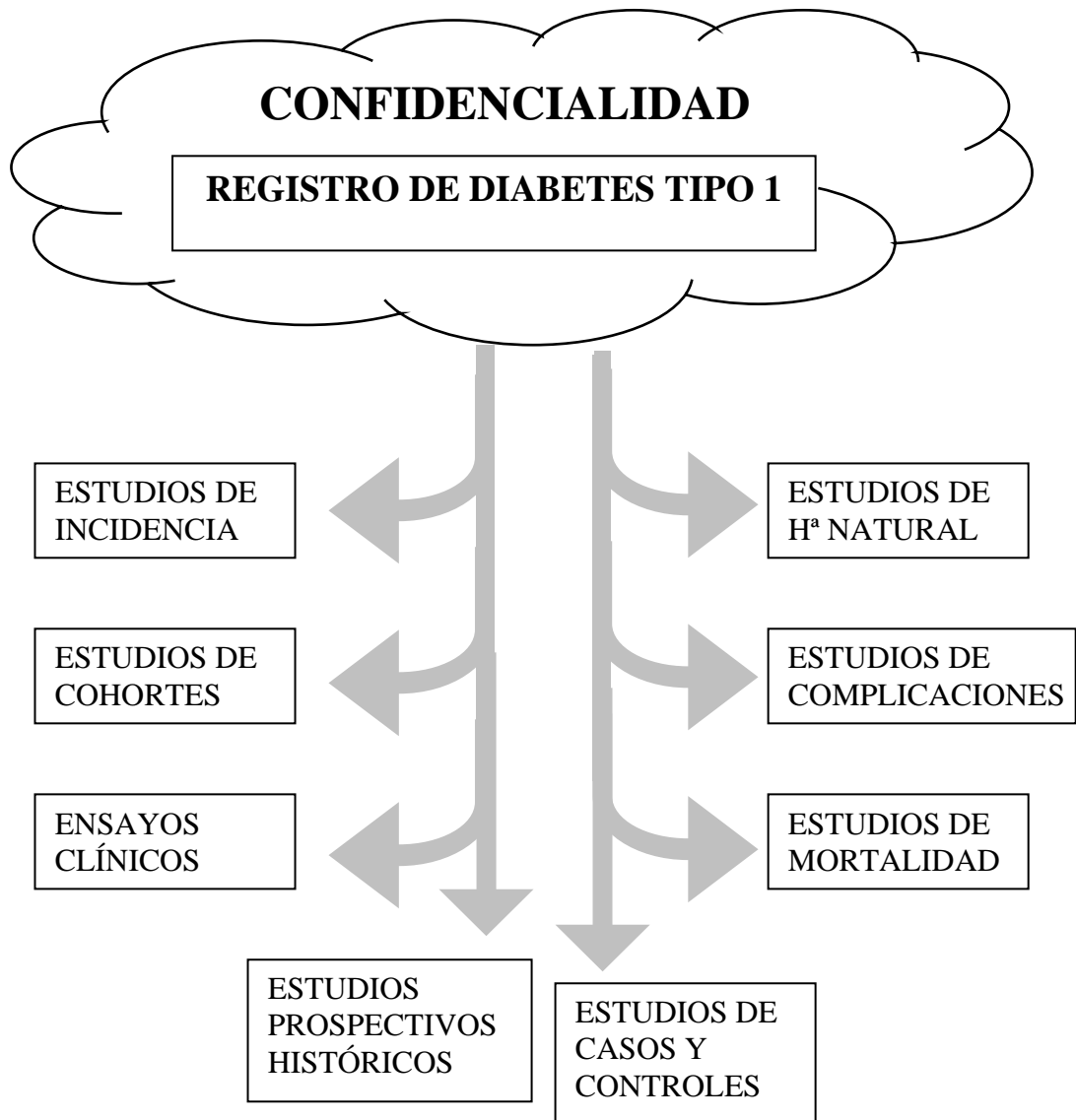
La disponibilidad de un registro es la base para el estudio de la historia natural de la enfermedad, sin sesgos motivados por la elección de los pacientes. En el caso de la DM1, esto es especialmente importante para definir los factores de riesgo implicados en el desarrollo de las distintas complicaciones crónicas y la gravedad de las mismas (retinopatía, amaurosis, macroangiopatía, amputación, nefropatía, insuficiencia renal terminal). Igual que en el caso de la etiopatogenia, la identificación de factores de riesgo puede permitir plantear la prevención secundaria de las complicaciones crónicas.

Los registros proporcionan datos para la planificación y evaluación de los servicios sanitarios, lo que permite establecer las medidas asistenciales necesarias, las posibles intervenciones preventivas y la evaluación de su efectividad. Esto, que es aplicable a todas las patologías, es especialmente cierto para la diabetes, donde el establecimiento de registros se plantea como una necesidad por las características de la enfermedad: la cronicidad, la gravedad, el tratamiento específico, la necesidad de controles médicos regulares y la aparición de complicaciones, precisando una planificación de los recursos. El conocimiento de la incidencia y la prevalencia son pilares fundamentales de este proceso. (Editorial, 1989).

Gracias a los registros es posible conocer la dimensión del problema en la comunidad y las características de los grupos de alto riesgo, es entonces

cuando se pueden configurar programas de control, de detección precoz y de prevención primaria.

FIGURA 2.10
UTILIDAD DE LOS REGISTROS DE DIABETES TIPO 1



2.5.2.- Metodología

a).- Definición de los casos: criterios diagnósticos.

Un aspecto fundamental de los estudios epidemiológicos es la exactitud en la definición de caso, es decir, los criterios de inclusión. El estudio de la DM1 no plantea problemas en este sentido ya que el diagnóstico está bien establecido:

- 1) Es un proceso crónico, no curable y frecuente.
- 2) El cuadro clínico es claro, inequívoco y de instauración brusca.
- 3) Afecta a un grupo de edad con una baja incidencia y prevalencia de otros procesos crónicos.
- 4) Precisa de un fármaco específico, la insulina, para su tratamiento.

Los criterios de inclusión para el registro de la diabetes, de acuerdo con los modelos aceptados por la mayoría de los estudios son:

- 1) Diabetes dependiente de la insulina, según los criterios de la AAD.
- 2) Exclusión de otros tipos de diabetes: secundaria a otras enfermedades, tipo 2 o MODY.
- 3) Edad en el momento del diagnóstico inferior al límite fijado por el grupo de estudio, en general se establece en todos los registros de 0 a 14 años, (otros incluyen hasta los 20 o 30 años)
- 4) Residencia en la zona definida por el estudio como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

La diferenciación de un caso de DM1 (diabetes mellitus infantojuvenil o dependiente de la insulina) frente a los otros tipos de diabetes como la secundaria a otros procesos, la DM2 y la diabetes tipo MODY (diabetes del adulto de inicio en la juventud) o la diabetes gestacional, raramente ofrece lugar a dudas. La mayoría de los nuevos casos de DM1 se inician antes de los 30 años, con un cuadro clínico inconfundible de polidipsia, poliuria, polifagia, astenia y pérdida de peso de inicio agudo, cetonuria y dependencia de la insulina.

Actualmente se dispone de pruebas de utilidad para los raros casos de difícil diagnóstico, como son la determinación de anticuerpos anti-islole pancreático (Drash AL, 1991) y las pruebas de función pancreática (prueba del glucagón intravenoso).

En cuanto a los límites de edad, para el cálculo de las tasas específicas se utilizarán los mismos límites de edad en el numerador y en el denominador. Para poder comparar los resultados con otros estudios, es preciso establecer el mismo intervalo de edad en el momento del diagnóstico (edad inferior a 15 años). Opcionalmente, los registros pueden ampliarse hasta los 25 ó 30 años. Aprovechando que los datos censales se publican por grupos de 5 años de edad, (de 0 a 4 años, de 5 a 9, de 10 a 14, etc.), también pueden utilizarse estos intervalos quinquenales para el cálculo de las tasas y sus comparaciones.

El área de estudio debe corresponder a una zona geográfica y demográfica bien definida, para así poder disponer de un censo poblacional concordante y estable. Es conveniente que el área de estudio coincida con una zona de asistencia sanitaria predefinida (área de salud, comarca, provincia o comunidad autónoma), para identificar la red asistencial diabetológica. Dado que esta enfermedad no es una patología excesivamente frecuente, la población en estudio debe ser lo suficientemente grande como para obtener resultados precisos de cifras de incidencia. Por otro lado, esta población debe ser acotada para garantizar el carácter exhaustivo de su estudio y evitar la pérdida de casos, teniendo en cuenta que la DM1 no es una enfermedad de declaración obligatoria.

b).- Fuentes de información

Las fuentes de información de nuevos casos de DM1 pueden ser muy variadas, dependiendo de la infraestructura de la asistencia sanitaria y atención al diabético en la zona donde se instaura el registro. En España, igual que en la mayoría de los países europeos, la DM1 no es una enfermedad de declaración obligatoria y, por tanto, no se dispone de registros oficiales. En la tabla 2.11 se resumen las diferentes fuentes de declaración utilizadas por los diferentes registros que funcionan en la actualidad.

**TABLA 2.11
POSIBLES FUENTES DE INFORMACION Y VALIDACION PARA LOS
REGISTROS DE DIABETES**

- 1.-Declaración de médicos endocrinólogos o endocrinólogos pediátricos.
- 2.-Declaración de médicos prescriptores de insulina.
- 3.-Declaración de equipos de educación diabetológica.
- 4.-Historias clínicas de servicios hospitalarios.
- 5.-Registro informático de diagnósticos hospitalarios
- 6.-Asociaciones de personas afectadas de diabetes.
- 7.-Campamentos de verano para niños y adolescentes diabéticos.
- 8.-Recetas farmacéuticas de insulina.
- 9.-Recetas farmacéuticas de tiras reactivas de glucosa.
- 10.-Venta de lectores automatizados de glucemia capilar.
- 11.-Compañías de seguros.
- 12.-Escuelas públicas y privadas.
- 13.-Sociedades profesionales.
- 14.-Sanidad militar: exclusiones del servicio militar obligatorio.

La fuente principal de información está constituida, en la mayoría de los estudios de incidencia de DM1 de España, por la declaración de los médicos especialistas que atienden al paciente diabético, incluyendo las unidades de endocrinología, diabetes y endocrinología pediátrica hospitalaria. Esta vía de información es muy útil, ya que la atención médica a los nuevos casos de DM1 se concentra claramente en unidades especializadas de endocrinología y endocrinología pediátrica, fundamentalmente en centros hospitalarios. Obviamente, se precisa de la colaboración de los especialistas implicados en la asistencia en el inicio de la enfermedad, mediante el planteamiento de estudios cooperativos, consensuados y centralizados.

Otras fuentes de información pueden ser los informes de alta de las historias clínicas hospitalarias, informatizadas o no, ya que en la mayoría de las ocasiones la situación metabólica que acompaña al diagnóstico obliga al ingreso y asistencia hospitalaria para resolver la situación de cetoacidosis o de cetosis e iniciar la insulinización y educación diabetológica. Por otra parte las complicaciones metabólicas que pueden aparecer en los ya diagnosticados pueden obligar al ingreso hospitalario, quedando codificados también en dichos registros de altas (Editorial, 1991).

Las asociaciones de diabéticos frecuentemente se utilizan como fuente de información, especialmente los campamentos y colonias de verano para niños y adolescentes diabéticos son una vía de validación de datos importante. Los registros farmacéuticos de prescripción de insulina son, en teoría, una buena fuente de información, dada la especificidad del tratamiento y la cobertura institucional a cargo del Ministerio de Sanidad, sin embargo no permiten la diferencia entre la DM1 y la DM2 tratada con insulina.

Por último, en algunos países se utilizan como fuentes de información los registros centralizados del sistema nacional de salud (Joner G, 1991), las compañías de cobertura sanitaria o incluso las exclusiones del servicio militar obligatorio (Songini M et al, 1993).

En cualquier caso, la utilización de unas fuentes u otras depende de la existencia de las mismas en la zona de estudio, su accesibilidad y su fiabilidad.

c).- Información sobre los casos. Variables de un registro de DM1.

La información necesaria que debe incluirse es la que identifica el caso como tal, mediante los datos elementales de filiación, la zona de residencia en el momento del diagnóstico, la edad, el sexo y la fecha de diagnóstico. Estos datos permiten calcular la incidencia, que se describe en relación a un determinado período de tiempo y población, por grupo de edad y sexo. Además, es preciso disponer de distintas fuentes de información para calcular la exhaustividad del registro mediante el método de captura-recaptura.

La zona de residencia es necesaria para incluir o excluir el caso en la zona de estudio. La edad y sexo sirven para comparar los casos encontrados con los grupos homólogos del censo poblacional. La fecha de diagnóstico nos indica a qué período de incidencia pertenece el caso. (Tabla 2.12 A).

Existe información adicional que puede ser de gran interés para el estudio de la epidemiología, la etiología y patogenia de la DM1 así como el nivel de asistencia médica, el impacto social y sanitario (Tabla 2.12 B). No obstante, es importante señalar que un cuestionario demasiado extenso, laborioso de cumplimentar o que incluya información no disponible en primera instancia para el facultativo o profesional que lo utilice, puede repercutir en una disminución del número de declaraciones. Así, para la instauración de un registro de diabetes se precisa la información básica antes descrita.

TABLA 2.12
INFORMACION A INCLUIR EN UN REGISTRO DE DIABETES TIPO 1

A. Información imprescindible para un registro:

- 1.-Datos de identificación confidenciales. Protegidos.
- 2.-Siglas de identificación codificadas.
- 3.-Lugar de residencia.
- 4.-Fecha de nacimiento.
- 5.-Sexo.
- 6.-Fecha de diagnóstico y primera dosis de insulina.
- 7.-Fuente por la que se ha obtenido la información.

B. Información complementaria que puede incluirse:

- 8.-Situación metabólica al diagnóstico:
 Glucemia, cetosis, acidosis.
 Duración de la clínica previa al diagnóstico.
 Pérdida de peso sufrida.
- 9.-Hospitalización al diagnóstico.
- 10.-Peso, talla, estadio puberal al diagnóstico.
- 11.-Historia familiar de diabetes:
 Diabetes tipo 1, tipo 2, parentesco, otras patologías.
 Número de hermanos. Gemelaridad.
 Edad de los padres.
- 12.-Desencadenante previo al diagnóstico:
 Infección, estrés psíquico, dieta, fármacos.
- 13.-Vacunaciones.
- 14.-Hábitos dietéticos.
- 15.-Test de función beta-pancreática al diagnóstico.
- 16.-Marcadores inmunológicos:
 ICA. anticuerpos antiinsulina;
 otros marcadores: anticuerpos 64k, GAD,
 organoespecíficos.
- 17.-Tipificación del HLA.

Fuente: EURODIAB TIGER

d).- Organización de los registros de DM1

El hecho que la diabetes DM1 es una enfermedad de declaración no obligatoria en España ni en la Comunidad Europea y por tanto pertenece al grupo que la OMS califica con las siglas NCD (*non-communicable-disease*), hace que sea necesario el establecimiento de registros específicos para su conocimiento y control. Este aspecto es importante, ya que las medidas de vigilancia sanitaria son claramente distintas entre las enfermedades de declaración obligatoria y las que no lo son. En las primeras, la competencia es de las organizaciones sanitarias locales o regionales. Por el contrario, las enfermedades NCD precisan del desarrollo específico de registros para su monitorización, que deben ser realizados por investigadores dedicados a la enfermedad en cuestión y voluntariamente, dado que la metodología implica una búsqueda activa de los casos (no se declaran obligatoriamente). La cobertura geográfica debe limitarse a zonas concretas y, finalmente, el coste inicial de los estudios será mayor que para las enfermedades de declaración obligatoria.

El registro debe incluir todos los datos necesarios para la identificación y caracterización de los casos, pero manteniendo la más estricta confidencialidad. En general, la información recogida sólo debe ser utilizada con fines epidemiológicos, para estudiar cifras de incidencia, prevalencia, detectar epidemias, plantear ensayos de prevención de complicaciones, etc. La información sólo puede ser accesible a los facultativos autorizados con el consiguiente control y, de ahí, la necesidad de la oficialidad, estandarización e institucionalización de los registros.

En España, desde 1999 con la publicación de la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre, queda regulada la Protección de Datos de Carácter Personal (LORTAD, Ley Orgánica que Regula el Tratamiento y Administración de Datos personales) que junto con el Real Decreto 994/1999 del 11 de Junio, garantizan la protección de los datos incluidos en los registros de carácter personal y su tratamiento.

Los registros de DM1 en España deben cumplir esta legislación. Debe asignarse un responsable del fichero, un encargado del tratamiento de los datos y a diferencia de otros registros o ficheros de datos sobre salud, no precisan del consentimiento de los afectados por tener como finalidad la utilización en estudios epidemiológicos. También se exigen medidas de protección técnica y organizativa que garanticen la seguridad de los datos y se definen las condiciones para el acceso de terceros o la cesión de datos.

Se considera que los propios médicos que atienden a los pacientes con DM1 deberían contribuir a la realización del registro ya que conocen mejor el problema y tienen el acceso más fácil a los datos. Las administraciones públicas deben promover el registro y sufragar los costes, al ser de su competencia la promoción de la salud en todos sus aspectos. Los resultados que se utilizan en la orientación de investigaciones sobre la etiología y patogenia de la enfermedad, deben comunicarse también a la comunidad científica y a la administración para realizar un control epidemiológico y plantear una correcta administración de los recursos (Figura 2.11).

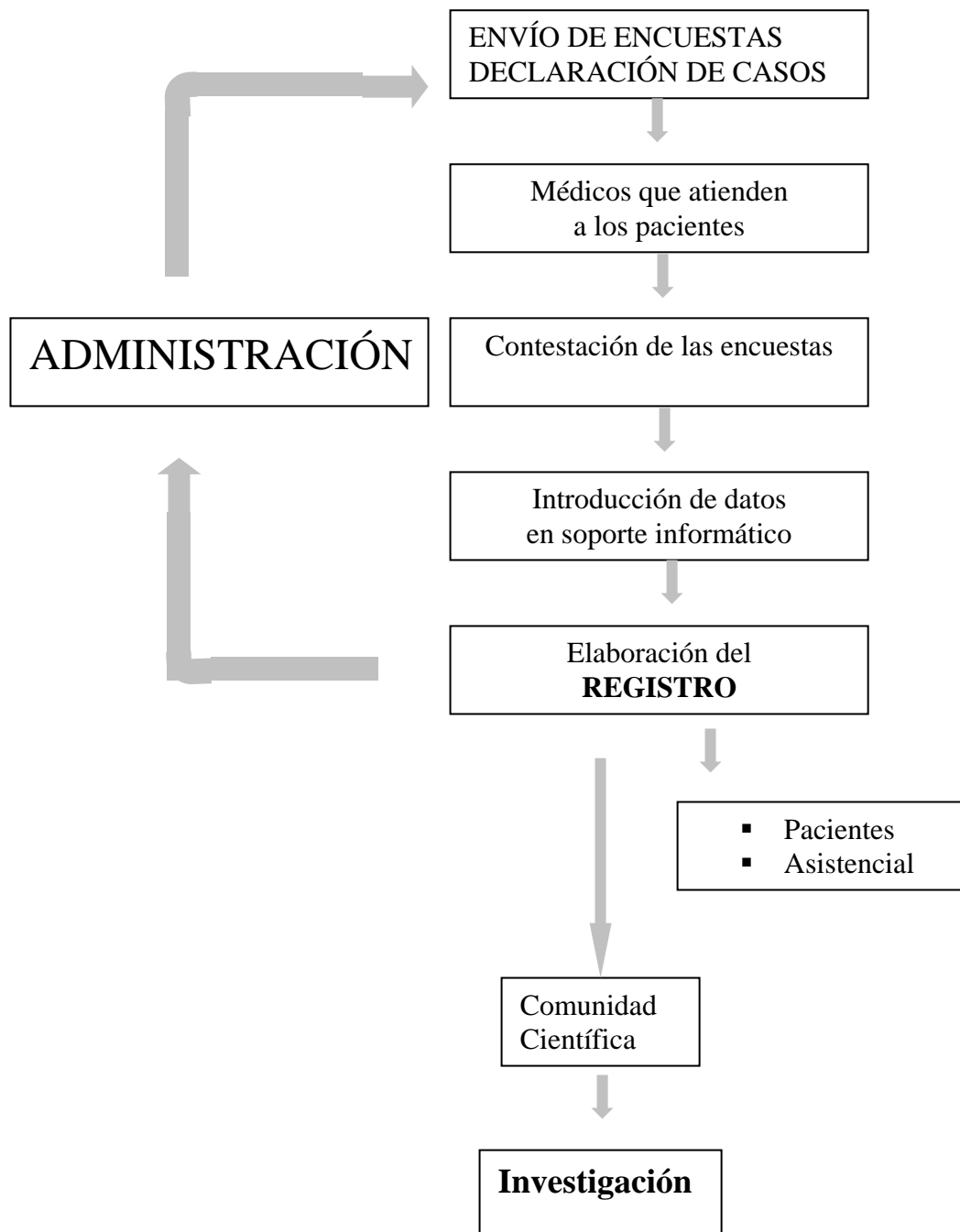
En cuanto al análisis de los datos, el grado de exhaustividad que se alcanza al recoger los casos en los estudios de incidencia y los registros poblacionales es lo que valida o no dichos estudios. Se define como el porcentaje total de casos que ha sido identificado. Un estudio de incidencia o un registro se considerará válido cuando el grado de exhaustividad o certeza alcance o supere el 85% o el 90% (Laporte RE et al, 1985). Para este fin, se utilizan cálculos matemáticos que proporcionan un índice de control de calidad y fiabilidad de la investigación científica realizada.

El método utilizado para el cálculo de los intervalos de confianza de la tasa de incidencia es la distribución de Poisson. Los intervalos de confianza serán tanto más estrechos cuanto mayor sea el denominador (la población de riesgo incluida en el estudio). Por tanto, a mayor población incluida, menor variabilidad de los datos de incidencia y mayor precisión. Sin embargo, la inclusión de un área geográfica o volumen poblacional demasiado extenso

puede plantear problemas de “escape” de casos, por imposibilidad de estudiar detalladamente el total (Godoy A et al, 1993).

En función de todo lo anterior, los registros de DM1 son una necesidad actual que beneficiará a los pacientes afectos de la enfermedad, a los sujetos predispuestos a padecerla (en caso de plantear su prevención) y a los profesionales de la asistencia al paciente diabético. Esta necesidad, a la vez, obliga a establecer y mantener la máxima rigurosidad en la fiabilidad y confidencialidad de los datos.

FIGURA 2.11
ORGANIZACIÓN DE LOS REGISTROS DE DM1



Basado en el cuadro del Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes

2.5.3.- Registros existentes en la actualidad.

El equipo pionero en la puesta en marcha de estudios fue el de Laporte y colaboradores que iniciaron en 1972 un registro de DM1 en Allegheny County, Pensilvania (Fishbein HA et al, 1982). Por otra parte, Finlandia (Christian B et al, 1981; Reunanen A et al, 1982), Suecia (Dalquist G et al, 1985), Noruega (Joner G et al, 1991) y Dinamarca (Green A, 1985) poseen una larga tradición en estudios epidemiológicos sobre DM1, abarcando estos estudios a todo el país. En los últimos años se han publicado estudios realizados en el resto de Europa, incluyendo Reino Unido (Bigley PJ et al, 1989), Austria (Schober E et al, 1988), Francia (Levy-Marchal C et al, 1990), Luxemburgo (Beaufort CE et al, 1988), Holanda (Vaandrager GJ et al, 1984), Italia (Bruno G et al, 1990), Polonia (Rewers M et al, 1989), Lituania y Estonia (Toumillehto J et al, 1991), Eslovaquia (Michalkova DM et al, 1995) y Suiza (Schoenle E et al, 1994).

En España, el primero en realizar un estudio epidemiológico de DM1 fue Serrano-Ríos en 1985 en la Comunidad Autónoma de Madrid (Serrano-Ríos, 1990). Posteriormente, Goday y Castell en la Comunidad Autónoma de Cataluña (Godoy A, Castell C et al, 1992), Calle-Pascual en la provincia de Avila (Calle-Pascual AL et al, 1991), López Sigüero en Málaga (López-Sigüero JP et al, 1992), Chueca en la Comunidad Foral Navarra (Chueca M et al, 1997), Luzuriaga en Cantabria (Luzuriaga C et al, 1999), Morales-Pérez en Badajoz (Morales-Pérez FM et al, 2000) y Soria en Aragón (Soria J et al, 2001) han realizado estudios poblacionales de DM1 en las respectivas áreas, disponiendo actualmente de información estandarizada y validada sobre incidencia de la enfermedad a través de los distintos estudios activos. Todos ellos siguen las recomendaciones de la Conferencia Nacional de Diabetes, celebrada en 1991 por el Ministerio de Sanidad y Consumo, para aplicar las recomendaciones de la Declaración de Saint Vincent en nuestro país (Conferencia Nacional de Diabetes, 1991).

Se han publicado igualmente estudios sobre incidencia de DM1 en Vizcaya, Terrassa, Elda, Asturias, Ciudad Real, Galicia y Canarias (Gutiérrez R et al, 1990); (Verdaguer J); (Aleixandre FA, 1994); (Rivas F); (Giral P et al,

1991); (Cepedano A et al, 2005) (Carrillo Dominguez A et al, 2000), aunque no se ha seguido en todos los casos la metodología epidemiológica recomendada en el nivel de seguridad del registro, la independencia de las fuentes, o la estandarización de los resultados.

El registro de DM1 de Cataluña es el único registro de España que está integrado en el estudio colaborativo europeo EURODIAB. Desde el año 1990 también participa en el proyecto mundial de la diabetes (WHO DiaMond). Los datos enviados contribuyen, junto con los de otros 106 centros de 55 países, a investigar la incidencia y tendencia de la diabetes a nivel mundial.

3. SUJETOS Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo para estudiar la incidencia de DM1 y las características asociadas al diagnóstico, en la población de Cataluña menor de 5 años durante el periodo 1989 hasta 2002.

3.2. Descripción de la zona de estudio

3.2.1.Ámbito geográfico y temporal

El territorio de esta comunidad tiene una superficie de 31.894 km² y comprende 940 municipios y 41 comarcas (fig 3.1). Está situado en el extremo nororiental de la Península Ibérica y puede dividirse en tres grandes zonas geográficas: dos sectores montañosos, *Pirineos* y *Cordilleras Costeras*, y la Depresión Central Catalana. Este complejo relieve da lugar a una gran variedad de paisajes, desde la alta montaña pirenaica a las curiosas formaciones geológicas de *Montserrat* y a los volcanes extinguidos de *La Garrotxa*.

Cataluña presenta un clima templado y un régimen hidrográfico contrastado, desde los ríos de montaña que atraviesan estrechas gargantas, hasta la violencia de las ramblas costeras o el plácido discurrir del tramo final del río Ebro. Un parque nacional y otros muchos espacios protegidos ponen de relieve la riqueza ecológica de esta comunidad.

Cataluña es una tierra de cultura eminentemente mediterránea que, aunque forjó su personalidad histórica en la Edad Media, cuando se promulgaron sus primeras leyes y se crearon sus propias instituciones de gobierno, remonta su origen y cultura a tiempos prehistóricos. Desde entonces hasta hoy ha seguido una constante e importante evolución, siendo en la actualidad una de las comunidades autónomas más dinámicas del estado español.

La evolución demográfica en Cataluña nos muestra que en el siglo XX se ha producido un importante crecimiento de la población. En el censo de 1900, Cataluña contaba con 1.966.382 habitantes; asignando al año 1900 el índice 100 (figura 3.2, tabla 3.1), en el año 1955 se duplica la población (índice 200) y en el año 1981 se triplica (índice 300). A partir de esta fecha la población se

estabiliza y el incremento de la población es poco llamativo. Así en el año 2002 (último año del periodo estudiado) el índice es 330. En el año 1986, los residentes en Cataluña eran 5.978.638. Los datos del censo de 1991 muestran una población de 6.059.494 habitantes y en el año 2002 de 6.506.407 habitantes.

FIGURA 3.1
MAPA COMARCAL DE CATALUÑA. 1991



3.2.2. Población de estudio

La población de niños menores de 5 años en Cataluña ha ido disminuyendo a lo largo de estos años. En 1975 constituían el 8,7 % de la población general, en 1981 el 7,9 %, en 1986 el 5,6 %, en 1991 el 4,6 % hasta llegar al punto más bajo en 1996 con sólo el 4,4% de la población. Actualmente estamos asistiendo aparentemente a una recuperación de la natalidad y esto se refleja en el aumento discreto de la población de menores de 5 años, que en el año 2001 constituye el 4,8%, según datos del Instituto de Estadística de Cataluña.

Tal y como se muestra en la figura 3.3, en la pirámide de población de Cataluña y España en el año 2001, la población menor de 5 años coincide en porcentaje de población en Cataluña y en España y en ambas la proporción de niños (2,4 %) es ligeramente mayor a la de niñas (2,3%).

Para los grupos de edad de 5 a 9 años y de 10 a 14 años el porcentaje de población es menor en Cataluña que en España.

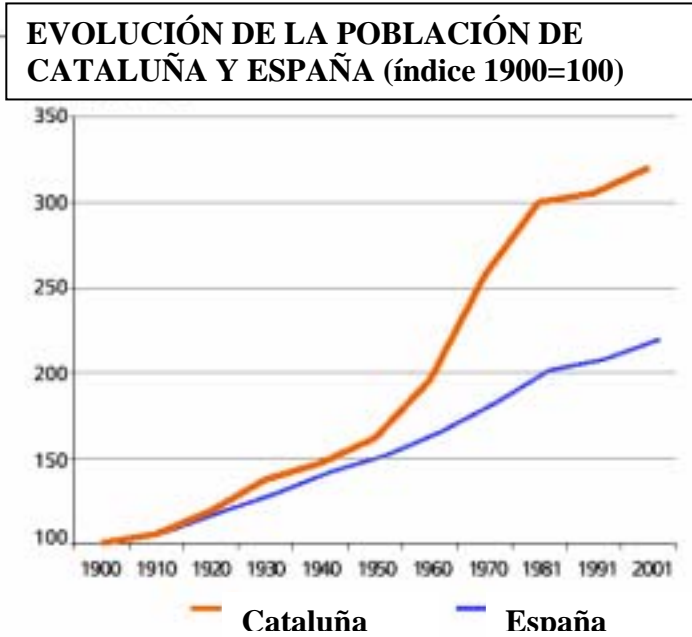
En la tabla 3.2 se observa la población de niños menores de 5 años por sexo, año de estudio y periodo desde 1989 hasta 2002. En 1989 la población global de niños y niñas menores de 5 años era de 296.552 y disminuye hasta el año 1996 que tiene la menor población registrada, 268.425. A partir de este año se asiste a una recuperación lenta y progresiva, de manera que los años 2001 y 2002 superan en población de 0 a 4 años al primer año de estudio (1989).

Durante todos estos años la población de niños es discretamente superior a la de niñas.

A efectos de comparación y análisis, la población de menores de 5 años se ha distribuido en tres periodos: 1989-1993; 1994-1997 y 1998-2002. Se observa que en el segundo periodo la media de población disminuye y se recupera en el tercero que sobrepasa a la población del periodo inicial (Tabla 3.2).

En la tabla 3.3 se refleja la población de niños menores de 5 años distribuidos por comarcas de Cataluña.

FIGURA 3.2



**FIGURA 3.3
ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN DE CATALUÑA Y ESPAÑA, POR GRUPO DE EDAD Y SEXO. AÑO 2001**

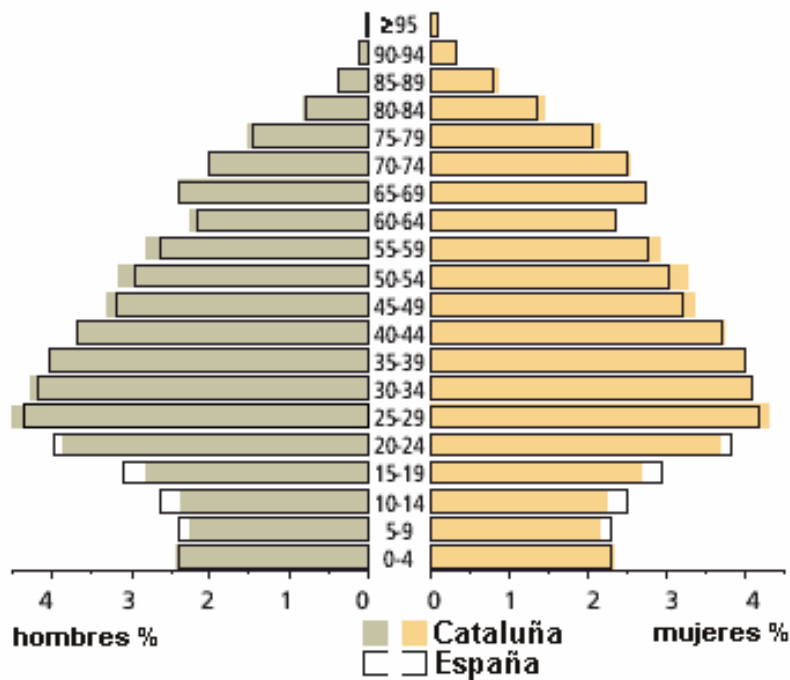


TABLA 3.1**EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN DE CATALUÑA**

Miles de habitantes. índice base 1900=100

AÑOS	1857	1900	1940	1981	1991	1996	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Población	1.625	1.966	2.891	5.956	6.059	6.090	6.148	6.209	6.262	6.361	6.506	6.704
Índice	82,7	100	147	303	308,2	309,8	312,7	315,8	318,5	323,6	330,9	341,0

Fuente: Instituto de Estadística de Cataluña e Instituto Nacional de Estadística

TABLA 3.2a

**POBLACIÓN DE CATALUÑA MENOR DE 5 AÑOS
POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO EN EL PRIMER PERIODO.
CATALUÑA 1989-1993**

AÑOS	1989	1990	1991	1992	1993	Media (89-93)
Niños	152.831	150.168	145.290	144.658	144.395	147.468,4
Niñas	143.721	140.531	134.793	134.120	134.203	137.473,6
TOTAL	296.552	290.699	280.083	278.778	278.598	284.942,0

TABLA 3.2b

**POBLACIÓN DE CATALUÑA MENOR DE 5 AÑOS
POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO EN EL SEGUNDO PERIODO.
CATALUÑA 1994-1997**

AÑOS	1994	1995	1996	1997	Media (94-97)
Niños	144.044	142.052	136.846	137.711	140.163,0
Niñas	134.273	133.043	131.579	131.541	132.609,0
TOTAL	278.317	275.095	268.425	269.252	272.772,0

TABLA 3.2c

**POBLACIÓN DE CATALUÑA MENOR DE 5 AÑOS
POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO EN EL TERCER PERIODO.
CATALUÑA 1998-2002**

AÑOS	1998	1999	2000	2001	2002	Media (98-02)
Niños	145.212	150.680	147.661	155.229	167.231	153.202,6
Niñas	136.247	136.247	138.852	146.669	157.807	143.164,4
TOTAL	281.459	286.927	286.513	301.898	325.038	296.367,0

TABLA 3.3

**POBLACIÓN DE NIÑOS/AS MENORES DE 5 AÑOS
DE CATALUÑA POR COMARCA. Datos del ICE 1996**

COMARCA	POBLACIÓN
Alt Urgell	707
Alta Ribagorça	119
Garrigues	621
Noguera	1.212
Pallars Jussà	397
Pallars Sobirà	183
Pla d'Urgell	1.228
Segarra	815
Segrià	6.551
Urgell	1.267
Val d'Aran	381
Alt Camp	1.459
Baix Camp	6.846
Baix Penedès	2.605
Conca de Barberà	652
Priorat	273
Ribera d'Ebre	783
Tarragonès	8.252
Baix Ebre	2.487
Montsià	2.253
Terra Alta	368
Alt Empordà	4.520
Baix Empordà	4.750
Garrotxa	1.884
Gironès	6.908
Pla de l'Estany	1.310
Ripollès	808
Selva	5.424
Alt Penedès	3.358
Anoia	3.713
Baix Llobregat	32.065
Garraf	4.950
Maresme	16.346
Bages	6.233
Berguedà	1.126
Cerdanya	590
Osona	5.941
Solsonès	488
Vallès Occidental	34.410
Vallès Oriental	15.010
Barcelonès	78.749
Total general	268.042

3.3. Criterios de inclusión de los casos.

Al tratarse de un estudio de incidencia, el objetivo es detectar y recoger todos los nuevos casos de DM1 que aparecen en la población de riesgo, es decir, en niños menores de 5 años de edad en el momento del diagnóstico y residentes en Cataluña.

Por tanto, se han incluido en el estudio todos los pacientes diabéticos diagnosticados entre el 1 de Enero de 1989 y el 31 de Diciembre del 2002, menores de 5 años de edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y residentes en Cataluña como mínimo durante los seis meses previos al diagnóstico. Se han excluido los casos de población transeúnte y los pacientes residentes en provincias limítrofes pero controlados en hospitales de Cataluña.

Se han incluido los casos que cumplen:

1.- Criterios diagnósticos de DM1, de acuerdo con los criterios propuestos por la OMS (WHO, 1985) hasta 1997 y por la AAD a partir de 1997: dependencia de insulina, tendencia a la cetosis, excluyendo otros tipos de diabetes (diabetes secundaria a otras enfermedades, diabetes MODY...).

3.- Edad en el momento del diagnóstico menor a 5 años.

4.- Residencia en el área geográfica definida como zona de estudio, en este caso Cataluña, en los 6 meses anteriores al diagnóstico de la enfermedad.

3.4. Aspectos éticos

En la investigación médica es fundamental garantizar el respeto a los derechos individuales de las personas. Por tanto, es especialmente importante asegurar la confidencialidad y privacidad de los datos cuando se establece un registro sanitario (B.O.E. Ley Orgánica 5/1992, 29 de Octubre de 1992 de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal y B.O.E. Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal, conocida como LOTARD).

El hecho de disponer de datos de filiación, por otra parte imprescindibles para la identificación de casos y para evitar duplicidades, podría vulnerar el derecho a la intimidad de los pacientes. El registro de diabetes de Cataluña

cumple una serie de requisitos cuya finalidad es garantizar la confidencialidad de todos los datos:

a) Institucionalización del registro.- El registro está ubicado en el Departamento de Sanidad. Se promulgó una legislación a este respecto por Orden de la Comisión Asesora para el tratamiento de la información confidencial del Departamento de Sanidad y Seguridad Social y los organismos que dependen de él (DOGC 1608, 17/2/92). Esta comisión tiene que velar por la protección de la confidencialidad de los datos registrados y contenidos en el banco de datos de la Administración Sanitaria de la Generalitat, y para que la transmisión sea en beneficio de los mismos ciudadanos y/o entidades públicas y/o privadas registradas con finalidades de investigación y estudio.

b) Mantenimiento de la base de datos.- Bajo medidas de protección física e informática.

c) Normas de acceso a la información del registro.- La Comisión Asesora tiene que conocer las solicitudes de comunicación de datos individualizados que se dirijan a la Administración, efectuadas por ciudadanos y/o entidades públicas y/o privadas e informar sobre ellas. Para este efecto las solicitudes deben ajustarse a un modelo donde se especifica la identificación del solicitante, la información requerida, el objetivo de la solicitud, y el carácter periódico o no periódico de la información requerida.

3.5. Recogida de los datos

En Cataluña se inició un registro de Diabetes Mellitus tipo 1 en el año 1987 que, a partir de 1989, fue incluido en el estudio EURODIAB.

Para poder validar internacionalmente el estudio y poder comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios internacionales, se tuvieron en cuenta las recomendaciones propuestas por la OMS y la IDF (Federación Internacional de Diabetes). Esta metodología posteriormente ha sido recogida por el grupo de trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes. También se han tenido en cuenta las consideraciones de los estudios multicéntricos EURODIAB (Green A et al, 2001), DIAMOND (WHO Diamond, 1990) y DERI (DERI, 1998).

Para cada caso que se declara se rellena una hoja de recogida de datos (anexo) por parte de los profesionales sanitarios del centro donde se realiza el diagnóstico de la diabetes:

Datos de filiación personal:

-Nombre y apellidos, sexo, fecha, lugar de nacimiento, origen étnico, población habitual de residencia, tipo de residencia.

Datos clínicos sobre el debut:

-Edad en el momento del diagnóstico, fecha del diagnóstico clínico (fecha de la primera inyección de insulina), duración de los síntomas previos al diagnóstico, necesidad de hospitalización, presencia de cetosis, acidosis y glicemia al diagnóstico.

Datos optativos:

-Presencia de antecedentes familiares de DM1 y DM2 en la primera generación (padres, hermanos o hijos) y/o en la segunda (abuelos, tíos o primos), número de hermanos, talla, peso, pérdida de peso, presencia de otras enfermedades, estadio puberal, lactancia materna, duración de la lactancia materna y existencia de algún desencadenante previo al diagnóstico.

Posteriormente se añadió a la hoja de recogida de datos la hemoglobina glicosilada en el momento del diagnóstico y los valores de normalidad del laboratorio.

Finalmente se solicita que se informe como declaración negativa si no se ha observado ningún caso nuevo durante el periodo indicado.

En cada hoja hay que consignar el centro y la persona que ha rellenado el cuestionario de cara a posteriores aclaraciones.

3.5.1. Fuentes de obtención de la información

a) Fuente principal

La fuente principal de información ha sido la declaración de los nuevos casos de diabetes observados por los equipos sanitarios (médicos y enfermeras) implicados en la atención del niño diabético en Cataluña, que se encargan de rellenar el formulario y enviarlo al Consejo Asesor sobre la Diabetes. En total han participado 25 centros de Cataluña, la mayoría son servicios de pediatría hospitalarios. La lista de los centros se encuentra en el apartado de anexos.

b) Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias de declaración de casos, independientes de la principal, que han servido para la validación del registro han sido:

*** Colonias de niños diabéticos.**

Desde el año 1979 se realizan colonias de verano para niños diabéticos de 8 a 17 años, en cuatro turnos según la edad. Están organizadas por la Asociación de Diabéticos de Cataluña (ADC) y por el Consejo Asesor sobre la Diabetes de Cataluña. Se desarrollan durante una quincena de días, en los meses estivales, en distintas localidades de esta comunidad. A ellas asisten entre 80 y 100 niños de toda Cataluña, priorizando la asistencia de los niños que han sido diagnosticados recientemente, ya que el principal objetivo de estas colonias es aprender conceptos de tipo educativo y de convivencia, de gran importancia en los primeros años de la enfermedad. Las colonias cuentan con personal especializado en diabetes, endocrinólogos, enfermeras y dietistas y también monitores de actividades de ocio. Cada año la ADC facilita a los responsables del registro de DM1 un listado con todos los niños y niñas debutantes, que se

compara con los datos obtenidos de la fuente principal y que ayuda a completar dicha fuente.

* Las nuevas afiliaciones a las Asociaciones de Diabéticos

En Cataluña existen 22 delegaciones de la ADC distribuidas por todo el territorio de Cataluña. Cada año la ADC declara, de entre las nuevas afiliaciones, las que corresponden a casos nuevos de personas con diabetes menores de 30 años.

* Laboratorios farmacéuticos

Algunos laboratorios facilitan a los diabéticos un reflectómetro previo relleno y envío de un cuestionario preestablecido. El cuestionario se envía al Consejo Asesor sobre la Diabetes y los datos son debidamente revisados y confrontados.

* Otras fuentes

En el diseño del estudio se contempló la opción de utilizar otras posibles fuentes de información y validación, que se han demostrado de utilidad en algunos estudios como son las prescripciones de insulina y el carnet del diabético.

3.5.2. Metodología operativa

En el año 1987 se inició la recogida de todos los casos nuevos de DM1 para conocer la incidencia de esta enfermedad en Cataluña en la población menor de 30 años.

Se invitó a participar en el estudio de diabetes a todos los endocrinólogos de adultos y pediátricos y a las enfermeras educadoras de los hospitales, de los Centros de Atención Primaria de la red pública y de los centros de diabetología privados de Cataluña. El Servicio Catalán de la Salud cubre el 99% de la población de Cataluña y los pacientes que pueden ser atendidos privadamente tienen que acudir al servicio público para la obtención de recetas de insulina y de tiras reactivas de glucemia. Esta forma de provisión de servicios de salud contribuye a evitar posibles pérdidas de pacientes.

Los pacientes diabéticos en edad pediátrica, ante la sospecha del diagnóstico de la enfermedad, siempre son remitidos al hospital de referencia para confirmar la diabetes, instaurar el tratamiento e iniciar la educación diabetológica siendo posteriormente controlados en consultas del hospital. Los niños diabéticos pequeños siempre se ingresan en el momento del diagnóstico independientemente del estado clínico inicial. En los hospitales, un profesional sanitario se responsabiliza de hacer la declaración.

Teniendo como base a todos los profesionales implicados en la asistencia de la DM1 se constituyó el Grupo Catalán para el Estudio de la Epidemiología de la Diabetes, que participa activamente en la declaración de los casos y en la elaboración del formato de recogida de datos.

En el año 1989, coincidiendo con la participación de Cataluña en el estudio EURODIAB, se aprovechó para dar mayor difusión al registro y destacar la importancia del cumplimiento de la declaración con la finalidad de conseguir la máxima cobertura.

La metodología que se sigue es la siguiente: trimestralmente el Consejo Asesor de la Diabetes envía a los participantes una carta con hojas de recogida de datos, recordando la necesidad de hacer la declaración de los casos nuevos diagnosticados durante el trimestre. Igualmente se solicita rellenar la declaración negativa si no ha habido ningún caso nuevo. Al final del año el Consejo envía a cada centro un listado de todos los casos declarados por el centro para comprobar la coincidencia. El Consejo Asesor sobre la Diabetes mantiene un contacto telefónico con los centros para completar datos, reclamar casos y hacer aclaraciones en general.

3.6. Análisis de los datos

3.6.1. Evaluación del grado de exhaustividad.

Como un paso previo al análisis de los datos, se procedió a la comparación de los datos de la fuente principal y de las secundarias para obtener una estimación del grado de exhaustividad de la declaración o cobertura del registro, entendiendo como tal la proporción de todos los casos de DM1 de la población de riesgo incluidos en el registro (Goldberg J et al, 1980). Cuando el número de casos detectados es superior al 85%, se considera que el grado de declaración es correcto y que el registro tiene fiabilidad (La Porte RE et al, 1985).

Así para poder calcular el grado de exhaustividad de la declaración de los casos y para conocer el número real de casos incidentes en la población se ha utilizado el método de captura-marcaje-recaptura (Cochi SL et al, 1989). Este método fue ideado en los años setenta para evaluar la tendencia temporal de la incidencia de la rubéola congénita en Estados Unidos, modificándose posteriormente para estudios epidemiológicos.

Este método es el propuesto y utilizado por los estudios colaborativos internacionales más conocidos (EURODIAB, DERI y DIAMOND). Consiste en combinar la detección de casos por dos o más fuentes de información claramente independientes. Esta metodología calcula, según los casos identificados simultáneamente por ambas fuentes, los identificados por la primera pero no por la segunda y los identificados por la segunda pero no por la primera para, de esta forma, poder calcular el número de casos no identificados por ninguna de las dos (Lilienfeld AM, 1980; Bruno G, 1994).

La estimación del total real de los casos se hace según la fórmula:

$$N = \frac{(M+1)(n-1)}{(m+1)} - 1$$

$$Var(N) = \frac{(M+1)(n+1)(M-n)(n-m)}{(m+1)^2(m+2)}$$

$$Intervalo\ de\ confianza\ del\ 95\% = N \pm 1,96\sqrt{Var(N)}$$

N: número de casos estimado.

M: número de casos identificados por la primera fuente (captura inicial)

n: número de casos identificados por la/s fuente/s secundarias (recaptura)

m: número de casos identificados por las fuentes primaria y secundaria.

Var (N): varianza de N

En este estudio se ha utilizado una variante del método captura-recaptura descrito por Bishop y cols (Bishop, 1974) que calcula el grado de exhaustividad en porcentajes de la siguiente forma:

Exhaustividad de la fuente principal: $E_a = (a+c) / N \times 100$

Exhaustividad de la fuente secundaria: $E_b = (a+b) / N \times 100$

Probabilidad de escapar de ambas fuentes: $X / N = (1-E_a) (1-E_b)$

Exhaustividad de ambas fuentes conjuntamente: $E_{ab} (\%) = (1-X/N) \times 100$

Donde:

a: casos identificados por la fuente primaria y también por la secundaria

b: casos identificados por la fuente secundaria pero no por la primaria.

c: casos identificados por la fuente primaria pero no por la secundaria

X: número de casos no identificados ni por la fuente primaria ni por la secundaria.

Es decir, la exhaustividad de la fuente principal se calcula con la proporción de pacientes identificados por las fuentes secundarias y la fuente principal, en relación a todos los identificados por las fuentes secundarias.

3.6.2. Tasa bruta de incidencia.

La tasa bruta de incidencia se ha calculado utilizando como numerador la cifra de casos estimados de DM1 y como denominador el censo de la población de Cataluña menor a 5 años.

Se ha utilizado para el cálculo de la incidencia de los tres periodos la media de la población de cada periodo, y para el cálculo de la incidencia global de 1989-2002 la media de toda la población de niños menores de 5 años.

El intervalo de confianza al 95% para las tasas de incidencia se ha calculado utilizando la distribución de Poisson para enfermedades poco frecuentes (Lilienfeld AM, 1980). Cuando la incidencia de la enfermedad que se está estudiando es baja los estadísticos recomiendan utilizar la distribución de Poisson en vez de la normal (o de Gauss).

3.7. Tratamiento estadístico

La descripción de las variables cualitativas se ha hecho atendiendo a la distribución de sus frecuencias. Para las variables cuantitativas, se han utilizado los estadísticos de tendencia central (media, mediana y moda), los estadísticos de dispersión (varianza y desviación típica) y la distribución de frecuencias agrupadas.

El grado de asociación o independencia entre las variables cualitativas se ha estudiado utilizando el test de la Chi cuadrado (X^2), aplicándose la corrección de Yates cuando la casuística de las variables era menor de cinco en alguna de sus celdas.

Para conocer la relación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa, se ha empleado la “t” de Student, previa comprobación de la normalidad de la variable por medio del test de Kolmogorov-Smirnov.

La relación entre la incidencia y los años de estudio (tendencia temporal) se ha estudiado con el test de Chi cuadrado (X^2) para tendencia lineal.

Para estudiar la asociación entre DM1 y posibles factores de riesgo se han utilizado el riesgo relativo (RR) o la odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Los programas estadísticos utilizados han sido el SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) y el EpiInfo.

Para la redacción, composición y posterior impresión del texto, se ha utilizado el entorno “Windows XP” y los procesadores de Office 2000 profesional.

4. RESULTADOS

4.1. Incidencia de DM1 en menores de 5 años en Cataluña en el periodo 1989-2002. Descripción de los casos observados

4.1.1. Distribución de los casos e incidencia según año de estudio. Tendencia de la incidencia.

El número de casos observados de DM1 menores de 5 años en Cataluña desde el 1 de Enero de 1989 hasta el 31 de Diciembre del año 2002 ha sido de 251. Estos datos se corresponden con una tasa de incidencia media anual para todo el periodo de 6,28 nuevos casos por 100.000 habitantes/año (IC 95%: 5,53-7,11).

En la tabla 4.1 se describe la distribución del número de casos y la incidencia por años de estudio.

En la figura 4.1, mediante un diagrama de barras se muestra la distribución por año del número de casos e incidencia global en ambos sexos. Destaca el año 97 con 33 casos y una incidencia de 12,2 casos por 100.000/año, el doble de la media observada durante este periodo, siendo similar en niños y niñas.

La tendencia de la incidencia de DM1 en menores de 5 años durante todo el periodo nos muestra una línea creciente, como se puede observar en la figura 4.2. Este incremento en la tendencia representa un aumento promedio anual del 3%.

TABLA 4.1
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1 < 5 A
E INCIDENCIA POR AÑO. CATALUÑA 1989-2002

AÑO	CASOS	INCIDENCIA (IC 95%)
1989	10	3,37 (1,61 - 6,23)
1990	17	5,84 (3,66 - 9,81)
1991	13	4,64 (2,46 - 7,96)
1992	14	5,02 (2,22 - 7,82)
1993	11	3,95 (1,96 - 7,09)
1994	17	6,11 (3,55 - 9,80)
1995	18	6,54 (3,87 - 10,36)
1996	22	8,20 (5,13 - 12,43)
1997	33	12,26 (8,43 - 17,23)
1998	20	7,10 (4,01 - 10,19)
1999	18	6,27 (3,71 - 9,93)
2000	18	6,27 (3,71 - 9,93)
2001	18	5,96 (3,53 - 9,44)
2002	22	6,77 (4,24 - 10,26)
89-02	251	6,28 (5,53 - 7,11)

FIGURA 4.1
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS E
INCIDENCIA DE DM 1 EN MENORES DE 5 AÑOS
POR AÑO. CATALUÑA 1989-2002

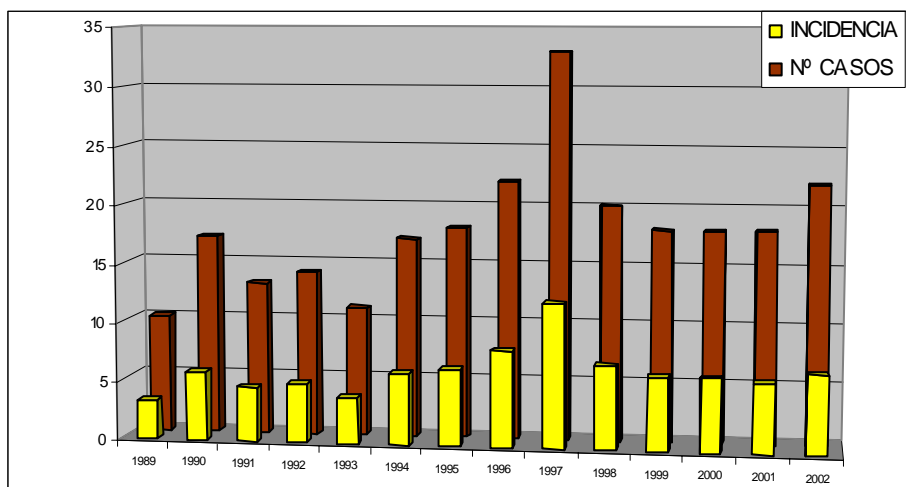
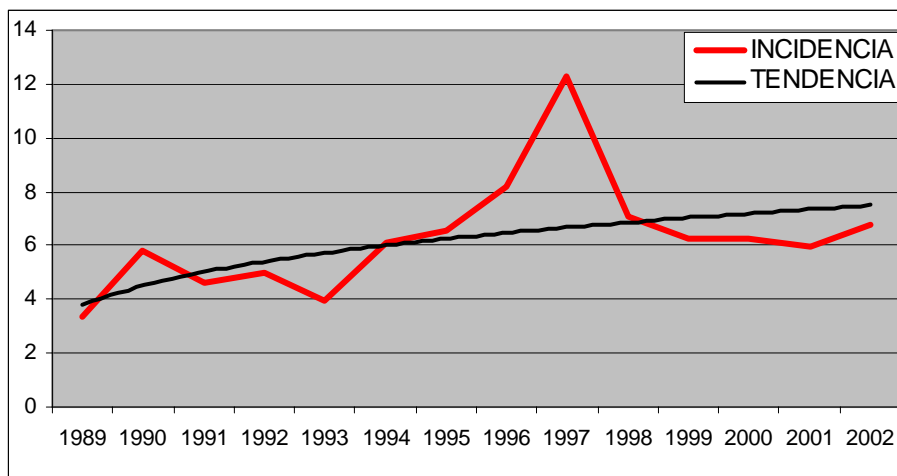


FIGURA 4.2
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y TENDENCIA
DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de los casos e incidencia por periodo.

El periodo 1989-2002 se ha dividido en tres.

Durante el primer periodo, correspondiente a los años 1989-1993, se han registrado 65 casos, durante el segundo, correspondiente a los años 1994-1997, 90 y durante el periodo 1998-2002, 96 casos. Estos datos se corresponden con una tasa de incidencia media de 4,56/100.000/año (IC 95%: 3,50-5,82) para el primer periodo; de 8,25/100.000/año (IC 95%: 6,63-10,14) para el segundo, y de 6,48/100.000/año (IC 95%: 5,25-7,91) en el tercer periodo (Tabla 4.2).

Tal como muestra la comparación de los intervalos de confianza solo se observan diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia del primer y segundo periodo.

TABLA 4.2
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1
EN MENORES DE 5 AÑOS POR PERIODO.

PERIODO	INCIDENCIA IC 95%
1989-1993	4,56 (3,50 - 5,82)
1994-1997	8,25 (6,63 - 10,14)
1998-2002	6,48 (5,25 - 7,91)
1989-2002	6,28 (5,53 - 7,11)

4.1.3. Distribución del número de casos e incidencia por sexo.

De los 251 casos observados, el número absoluto de niños es de 130 (51%) y el de niñas de 121 (49%). (Figura 4.3) .

La incidencia anual media durante el periodo de estudio en niños es de 6,30 nuevos casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 5,26-7,48) y en las niñas de 6,26 (IC 95%: 5,19-7,48). No se observan por tanto diferencias significativas en la distribución de casos por sexo.

En la tabla 4.3 se expone la distribución de los casos y la incidencia por año de estudio y sexo correspondiente a todo el periodo 1989-2002.

La figura 4.4 refleja la distribución de la incidencia por año y sexo.

Durante los primeros años la incidencia es más elevada en los niños pero inconstante con altibajos, mientras que el ascenso de incidencia en las niñas es más progresivo. El año 1997 muestra un pico de incidencia similar en ambos sexos. Durante los tres últimos años registrados la incidencia en ambos sexos es alternante y globalmente similar.

FIGURA 4.3
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN
MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO. CATALUÑA 1989-2002

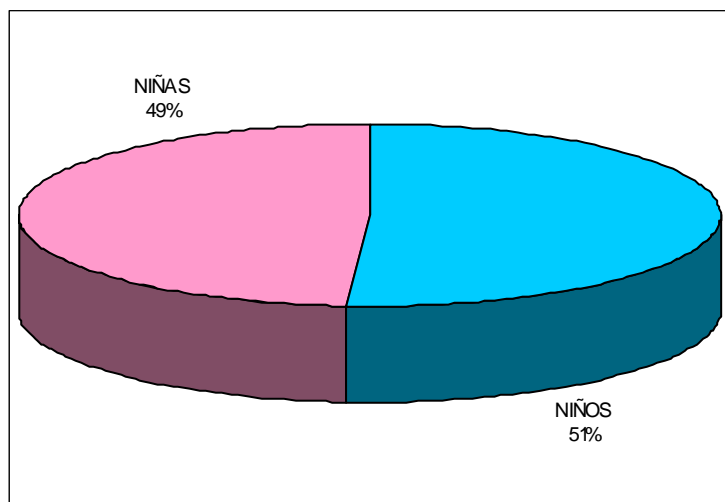
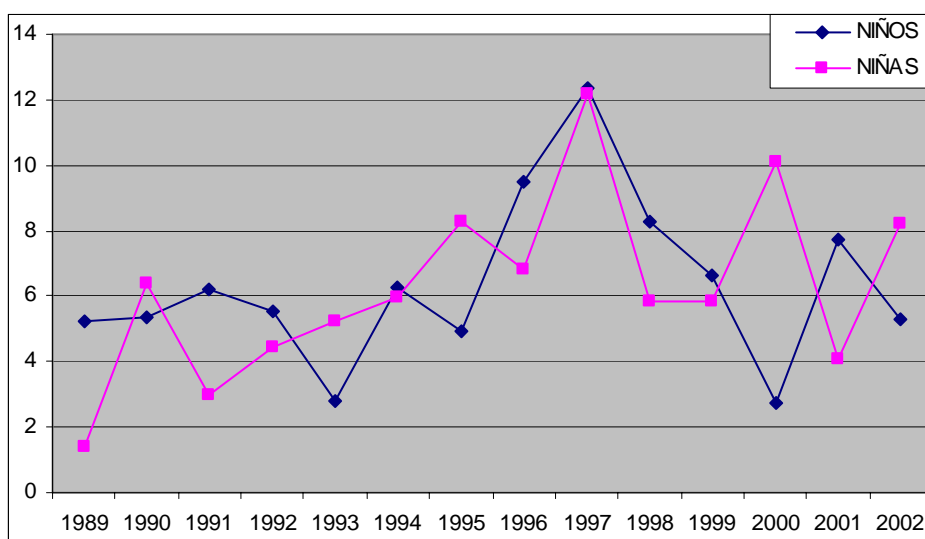


TABLA 4.3
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS E INCIDENCIA DE DM1
EN MENORES DE 5 AÑOS POR AÑO DE ESTUDIO Y SEXO.
CATALUÑA 1989-2002.

AÑO	NIÑOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑAS	INCIDENCIA IC 95%	TOTAL	INCIDENCIA IC 95 %
1989	8	5,23 (2,24-10,36)	2	1,39 (0,13-5,12)	10	3,37 (1,61-6,23)
1990	8	5,33 (2,72-11,43)	9	6,40 (2,90-12,21)	17	5,84 (3,66-9,81)
1991	9	6,19 (2,81-11,81)	4	2,97 (0,77-7,67)	13	4,64 (2,46-7,96)
1992	8	5,53 (2,36-10,95)	6	4,47 (2,07-9,97)	14	5,02 (2,22-7,82)
1993	4	2,77 (0,72-7,16)	7	5,22 (2,07-10,81)	11	3,95 (1,96-7,09)
1994	9	6,25 (2,83-11,91)	8	5,96 (2,54-11,80)	17	6,11 (3,55-9,80)
1995	7	4,93 (1,95-10,21)	11	8,27 (4,10-14,84)	18	6,54 (3,87-10,36)
1996	13	9,5 (5,04-10,29)	9	6,84 (3,10-13,04)	22	8,20 (5,13-12,43)
1997	17	12,34 (7,17-19,81)	16	12,16 (6,93-19,80)	33	12,26 (8,43-17,23)
1998	12	8,26 (3,31-13,16)	8	5,87 (2,80-11,30)	20	7,10 (4,01-10,19)
1999	10	6,64 (3,16-12,25)	8	5,87 (2,99-12,59)	18	6,27 (3,71-9,93)
2000	4	2,71 (0,70-7,00)	14	10,08 (5,49-16,96)	18	6,28 (3,72-9,95)
2001	12	7,73 (3,98-13,55)	6	4,09 (1,47-8,96)	18	5,96 (3,53-9,44)
2002	9	5,38 (2,44-10,26)	13	8,24 (4,37- 14,13)	22	6,77 (4,24-10,26)
89-02	130	6,30 (5,26-7,48)	121	6,26 (5,19-7,48)	251	6,28 (5,53-7,11)

FIGURA 4.4
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN
MENORES DE 5 AÑOS POR AÑO DE ESTUDIO Y
SEXO. CATALUÑA 1989-2002.



4.1.4. Distribución del número de casos e incidencia por sexo y periodo

Durante el periodo 1989-93, del total de 65 casos se observaron 37 casos en los niños, que corresponde a una incidencia anual media de 5,02/100.000/año (IC 95%: 3,53-6,92) y 28 casos en las niñas, incidencia de 4,07/100.000/año (IC 95%: 2,70-5,89).

De los 90 casos registrados en el periodo 1994-97, 46 correspondieron a niños (incidencia anual media de 8,20/100.000/año (IC 95%: 6,00-10,95)) y 44 casos a niñas, con una incidencia anual media de 8,30/100.000/año (IC 95%: 6,03-11,14).

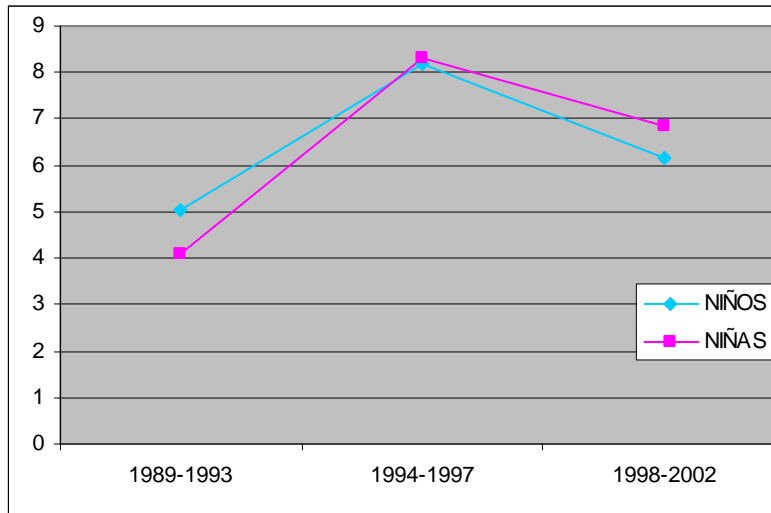
Durante el periodo 1998-02, de los 96 casos observados, se registraron 47 niños que corresponde a una incidencia anual media de 6,14/100.000/año (IC 95%: 4,51-8,16) y 49 niñas, con incidencia anual media de 6,85/100.000/año (IC 95%: 5,06-9,06).

Tal y como observamos en la figura 4.5 y en la tabla 4.4, en el primer periodo la incidencia es ligeramente mayor en niños mientras que en el tercer periodo ocurre lo contrario. La incidencia, en el segundo periodo respecto al primero, incrementa en ambos sexos. En el caso de las niñas casi se duplica la incidencia en el segundo periodo, siendo este aumento estadísticamente significativo.

TABLA 4.4
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1
EN MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

PERIODO	INCIDENCIA NIÑOS IC 95%	INCIDENCIA NIÑAS IC 95%	INCIDENCIA GLOBAL IC 95%
1989-1993	5,02 (3,53-6,92)	4,07 (2,70-5,89)	4,56 (3,50-5,82)
1994-1997	8,20 (6,00-10,95)	8,30 (6,03-11,14)	8,25 (6,63-10,14)
1998-2002	6,14 (4,51-8,16)	6,85 (5,06-9,06)	6,48 (5,25- 7,91)
1989-2002	6,30 (5,26-7,48)	6,26 (5,19-7,48)	6,28 (5,33-7,11)

FIGURA 4.5
EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN
MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002.



4.1.5. Distribución del número de casos e incidencia de DM1 en menores de 5 años por región sanitaria.

El territorio de la Comunidad Autónoma de Cataluña comprende 41 comarcas distribuidas en 8 regiones sanitarias. La media de la población de niños menores de 5 años de Cataluña durante el periodo 1989-2002 es de 285.545,29.

En el anexo se expone las tablas de la 1 a la 8 correspondientes a la población de menores de 5 años de cada región sanitaria: Población total y por comarcas.

La figura 4.6 muestra el mapa de Cataluña distribuido en las 8 regiones sanitarias, diferenciadas por color, y el número de casos de DM1 de cada región registrados en el periodo 1989-2002.

En la tabla 4.5 se observa la distribución del número de casos y la incidencia de DM1 de menores de 5 años por región sanitaria. Existen 3 casos de los que no se dispone de información sobre su procedencia.

La figura 4.7 representa el número de casos de DM1 en menores de cinco años de cada región sanitaria de Cataluña. Las regiones sanitarias de Centre, Barcelona Ciutat y Costa de Ponent son las regiones con mayor número de casos: 72, 48 y 46 respectivamente.

En la figura 4.8 se representa las incidencias e intervalo de confianza de DM1 en las diferentes regiones sanitarias. Se observa que comparativamente con la incidencia global de Cataluña 6,28/100.000/año (IC 95%: 5,53-7,11) en la mayoría de regiones la incidencia no es estadísticamente diferente de la tasa de Cataluña a excepción de Lleida con incidencia anual media de 12,19/100.000 (IC 95%: 7,71-18,31) significativamente superior y Girona con incidencia anual media de 2,79/100.000 (IC 95%: 1,33-5,15) significativamente inferior.

FIGURA 4.6
MAPA DE CATALUÑA DISTRIBUIDO POR REGIONES SANITARIAS.
NÚMERO DE CASOS DE DM1 MENORES DE 5 AÑOS. 1989-2002.

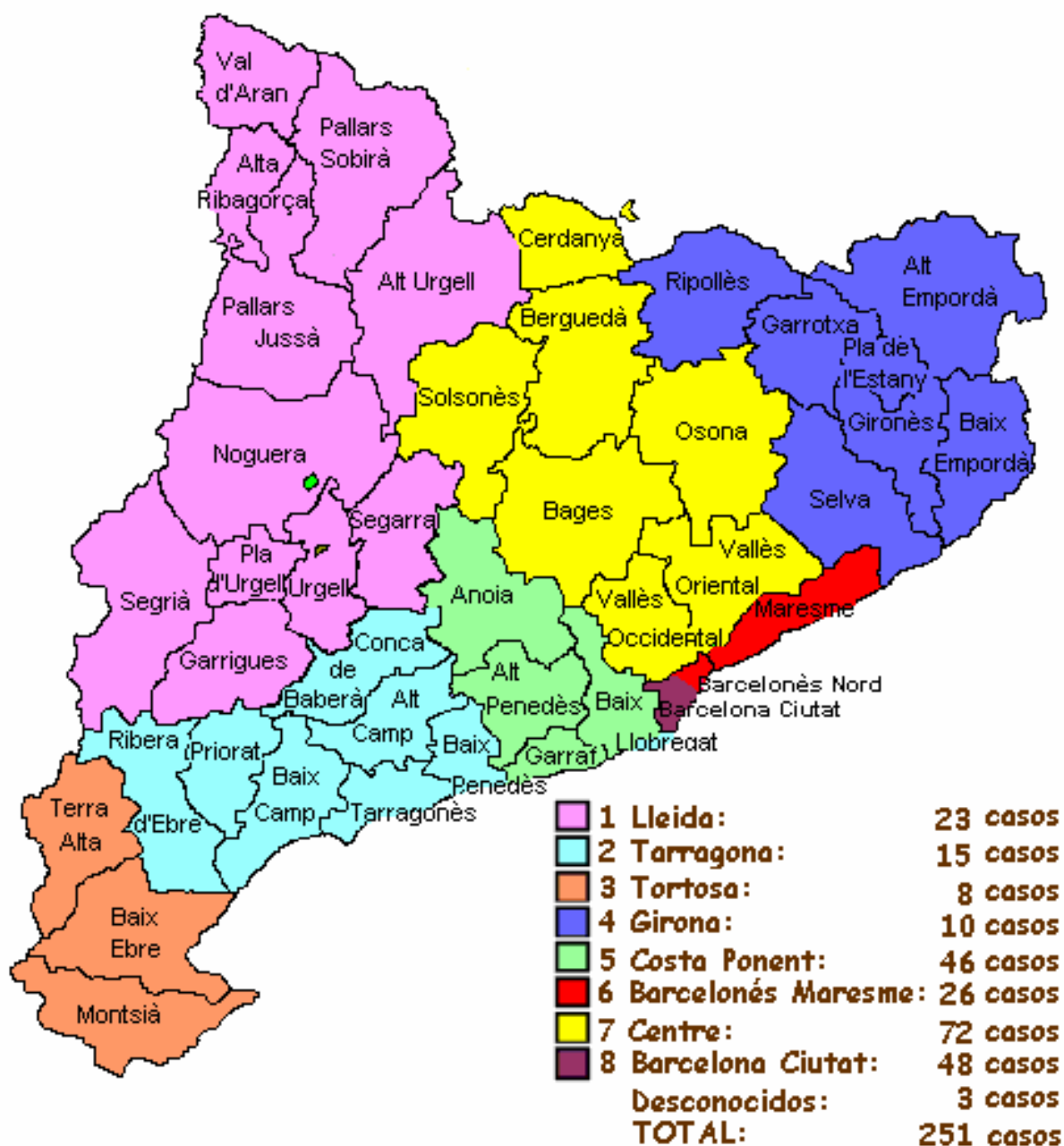


TABLA 4.5
NÚMERO DE CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS E
INCIDENCIA /100.000/ AÑO POR REGIÓN SANITARIA .
CATALUÑA 1989-2002

REGIÓN SANITARIA	CASOS	INCIDENCIA
LLEIDA	23	12,19 (7,71-18,31)
TARRAGONA	15	5,13 (2,86-8,49)
TORTOSA	8	11,19 (4,78-22,15)
GIRONA	10	2,79 (1,33-5,15)
COSTA PONENT	46	6,20 (4,54-8,27)
BARCELONES NORD I MARESME	26	4,72(3,08-6,92)
CENTRE	72	8,06 (6,31-10,16)
BARCELONA CIUTAT	48	7,32 (5,40-9,72)
DESCONOCIDOS	3	-
CATALUÑA	251	6,28 (5,53-7,11)

FIGURA 4.7
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1 MENORES DE
5 AÑOS POR REGIÓN SANITARIA. CATALUÑA 1989-2002

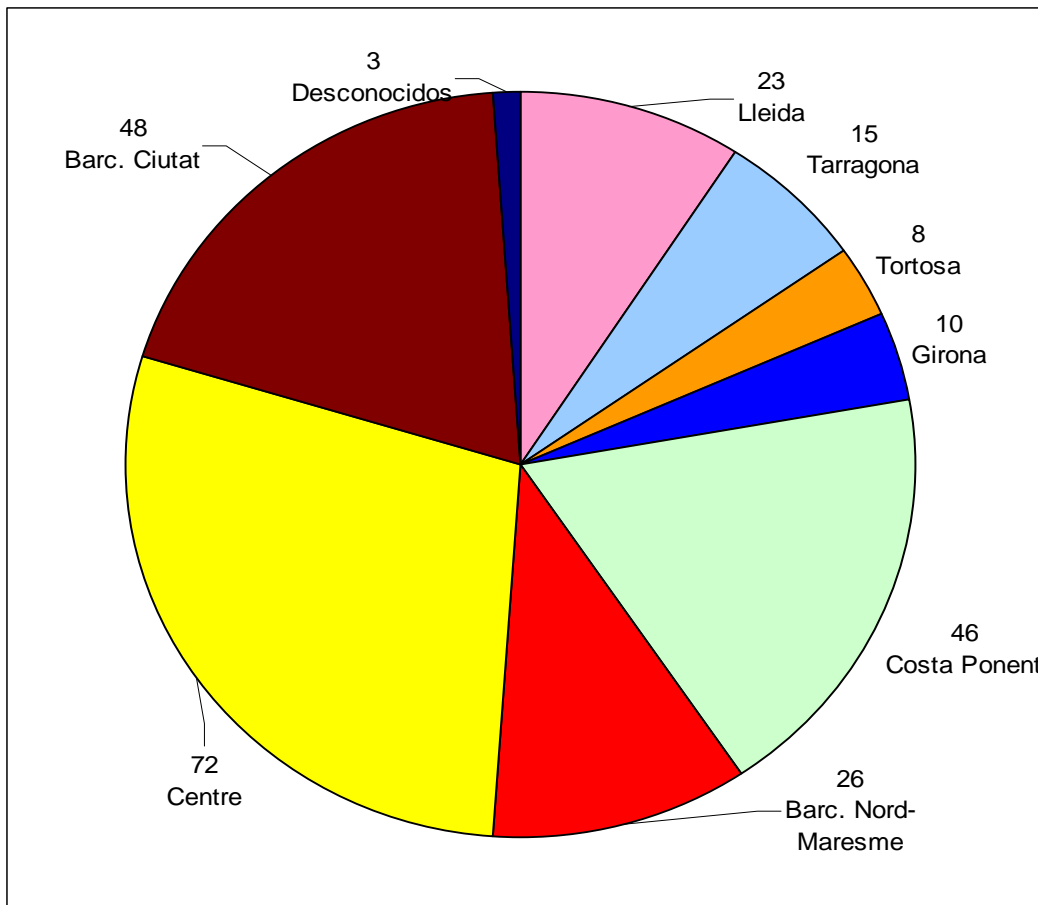
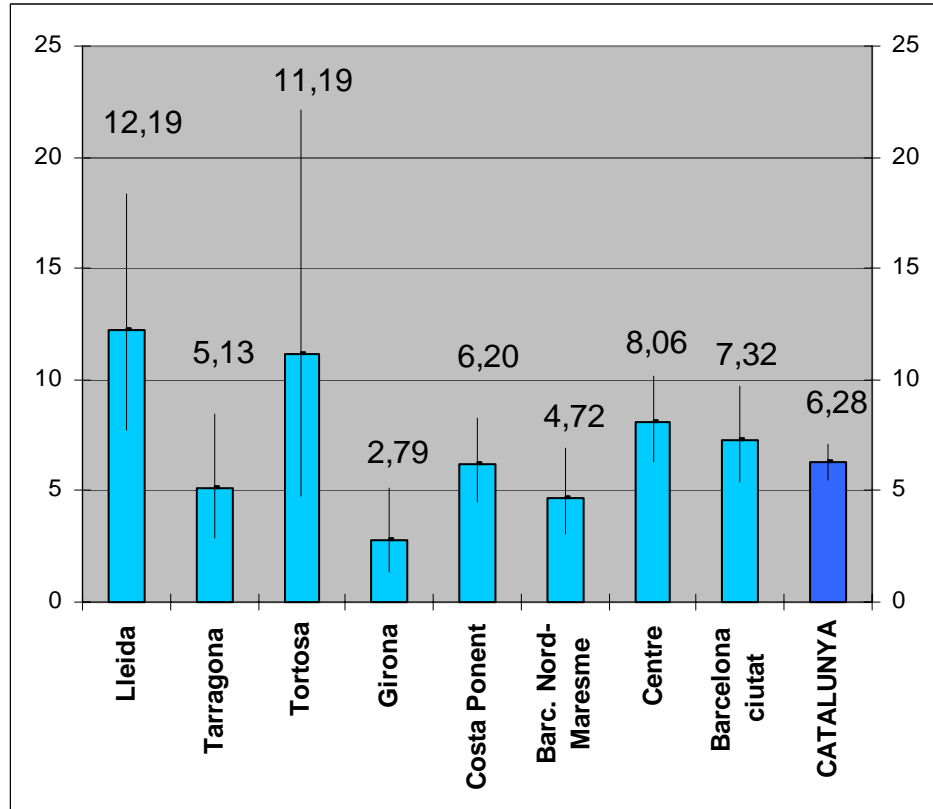


FIGURA 4.8
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA (IC 95%) DE DM1
EN MENORES DE 5 AÑOS POR REGIÓN SANITARIA.
CATALUÑA 1989-2002



4.2. Comparación de la incidencia de DM1 de los menores de 5 años con otros grupos de edad. Cataluña 1989-2002

Se ha estimado la incidencia de DM1 en otros grupos de edad pediátrica: 5 a 9 años, 10 a 14 años y la incidencia global de 0 a 14 años, durante los años 1989-2002 y en los tres periodos citados, con la finalidad de comparar la evolución de la incidencia y la tendencia de esta, con el grupo de edad de 0 a 4 años.

4.2.1. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 5 a 9 años de edad.

a) Distribución de los casos e incidencia por año de estudio.

Durante el periodo 1989-02 se han registrado 577 nuevos casos de DM1 entre 5 y 9 años, esto corresponde a una incidencia anual media de 13,64/100.000 (IC 95%: 12,55-14,80).

La distribución por sexo es la siguiente: 284 niños con una incidencia de 13,04/100.000/año (IC 95%:11,57-14,65) y 293 niñas con una incidencia ligeramente superior 14,26/100.000/año (IC 95%: 12,68-16,00).

En la tabla 4.6 queda reflejada la distribución del número de casos y la incidencia por año de estudio y por sexo en el citado periodo.

Como se puede observar, el año 2002 es el de mayor incidencia: 20,12 casos/100.000 habitantes. Esta elevada incidencia de diabetes se registra en ambos sexos: en los niños, 22 casos e incidencia de 18,22 y en las niñas 31 casos con incidencia de 22,13.

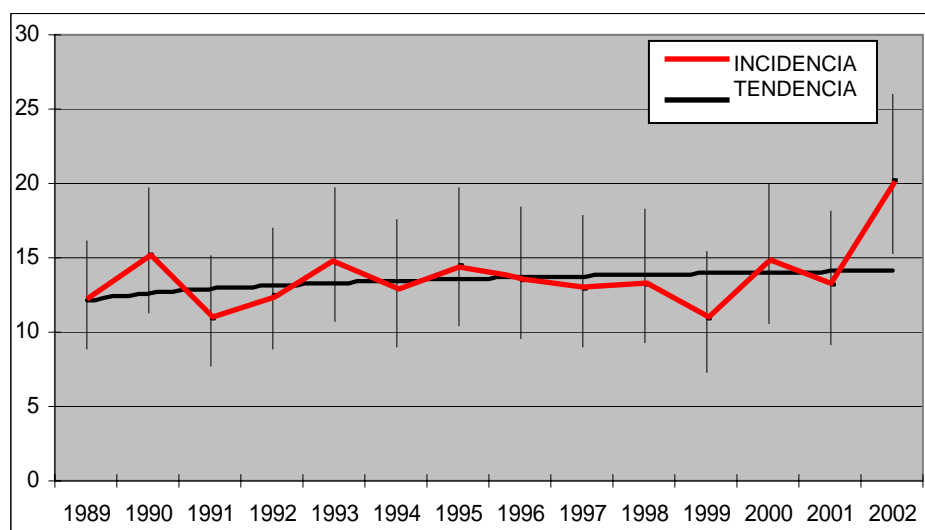
En la figura 4.9 se observa como la incidencia de la DM1 en este grupo de edad, se mantiene entre 10 y 15 casos/100.000/año a lo largo del periodo, a excepción del último año registrado como se ha citado anteriormente. La tendencia de la DM1 en esta edad se muestra ligeramente ascendente, a expensas del incremento de incidencia en el último periodo. En promedio este incremento representa un 0,8% anual.

TABLA 4.6

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS E INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO DE 5 A 9 AÑOS POR AÑO DE ESTUDIO Y SEXO. CATALUÑA 1989-2002.

AÑO	CASOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑAS	INCIDENCIA IC 95 %
1989	45	12,07 (8,80-16,16)	20	10,44 (6,37-16,15)	25	13,80 (8,92-20,39)
1990	53	15,10 (11,31-19,76)	29	16,09 (10,76-23,13)	24	14,06 (9,00-20,95)
1991	37	10,95 (7,71-15,11)	18	10,30 (6,09-16,31)	19	11,65 (7,00-18,23)
1992	40	12,46 (8,90-16,98)	20	12,06 (7,36-18,66)	20	12,89 (7,86-19,94)
1993	45	14,64 (10,68-19,61)	28	17,64 (11,71-25,52)	17	11,45 (6,65-18,37)
1994	38	12,81 (9,06-17,59)	13	8,47 (4,49-14,53)	25	17,45 (11,28-25,79)
1995	42	14,54 (10,47-19,66)	23	15,38 (9,73-23,10)	19	13,63 (8,19-21,33)
1996	38	13,45 (9,51-18,47)	17	11,77 (6,84-18,89)	21	15,20 (9,39-23,27)
1997	36	12,91 (9,04-17,89)	15	10,53 (5,88-17,41)	21	15,41 (9,52-29,59)
1998	37	13,25 (9,33-18,28)	18	12,47 (7,37-19,75)	19	14,09 (8,47-22,05)
1999	31	10,81 (7,29-15,45)	17	11,86 (6,89-19,09)	14	9,68 (5,13-16,60)
2000	41	14,95 (10,72-20,29)	22	15,73 (9,84-23,85)	19	14,13 (8,49-22,11)
2001	36	13,09 (9,16-18,13)	17	12,11 (7,03-19,42)	19	14,11 (8,48-22,08)
2002	58	20,12 (15,27-26,02)	27	18,22 (11,99-26,54)	31	22,13 (15,02-31,44)
89-02	577	13,64 (12,55-14,80)	284	13,04 (11,57-14,65)	293	14,26 (12,68-16,00)

FIGURA 4.9
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y TENDENCIA DE
DM1 EN EL GRUPO DE 5 A 9 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la incidencia por periodo.

Durante el periodo 1989-1993 se han registrado 220 nuevos casos de DM1 entre 5 y 9 años de edad: 115 niños y 105 niñas. Esto corresponde a una incidencia anual media de 13,02/100.000 (IC 95%: 11,36-14,86); en niños 13,20/100.000 (IC 95%: 10,90-15,85) y en niñas 12,83/100.000 (IC 95%: 10,49-15,53).

La distribución de casos de DM1 en el periodo 1994-1997 es de 154: 68 niños y 86 niñas, siendo la incidencia anual media de 13,43 (IC 95% 11,39-15,72) casos por 100.000 habitantes: 11,53 (IC 95% 8,95-14,62) en niños y 15,44 (IC 95% 12,35-19,07) en niñas.

Durante el periodo 1998-02 se han registrado 203 nuevos casos de DM1: 101 niños y 102 niñas. Esto corresponde a una incidencia anual media de 14,56/100.000 (IC 95%: 12,62-16,71); en niños 14,10/100.000 (IC 95%:11,49-17,14) y en niñas 15,04 /100.000 (IC 95%: 12,26-18,26).

Se observa, como se expone en la tabla 4.7, una incidencia similar en los dos primeros periodos y ligeramente superior en el tercero, no siendo las diferencias estadísticamente significativas.

**TABLA 4.7
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO
DE 5 A 9 AÑOS POR SEXO Y PERIODO. CATALUÑA 1989-2002**

PERIODO	INCIDENCIA GLOBAL IC 95%	INCIDENCIA NIÑOS IC 95%	INCIDENCIA NIÑAS IC 95%
1989-1993	13,02 (11,36-14,86)	13,20 (10,90-15,85)	12,83 (10,49-15,53)
1994-1997	13,43 (11,39-15,72)	11,53 (8,95-14,62)	15,44 (12,35-19,07)
1998-2002	14,56 (12,62-16,61)	14,10 (11,49-17,14)	15,04 (12,26-18,26)
1989-2002	13,64 (12,55-14,80)	13,04 (11,57-14,65)	14,26 (12,68-16,00)

4.2.2. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 10 a 14 años de edad.

a) Distribución de los casos e incidencia por año de estudio.

Durante el periodo 1989-02 se han registrado 955 nuevos casos de DM1 entre 10 y 14 años; esto corresponde a una incidencia anual media de 18,62/100.000 (IC 95%: 17,46-19,84).

La distribución por sexos es la siguiente: 520 niños e incidencia de 19,67/100.000/año (IC 95%:18,02-21,44) y 435 niñas con incidencia de 17,50/100.000/año (IC 95%:15,90-19,23). En la tabla 4.8 queda reflejada la distribución del número de casos y la incidencia por año de estudio y por sexo en el citado periodo.

El año 2002 es el que tiene la incidencia más elevada 25,07. Esta mayor incidencia de DM1 ocurre en ambos sexos.

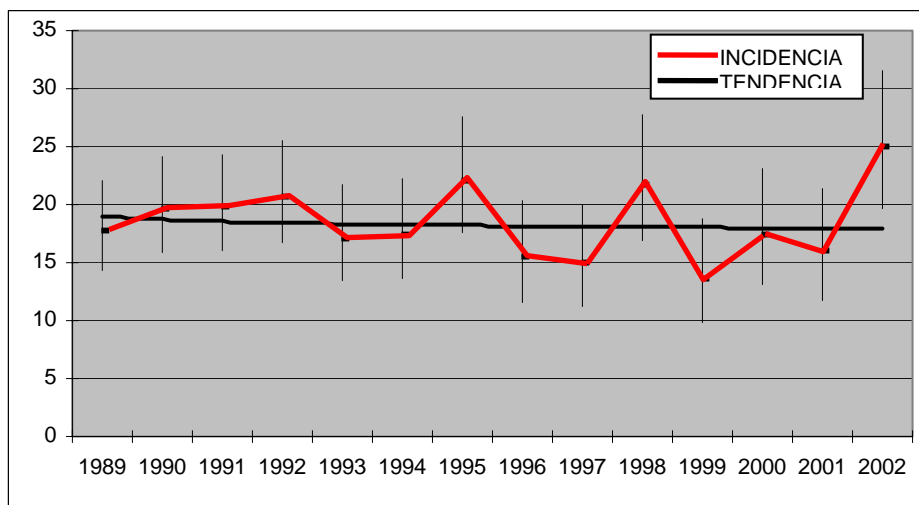
Destaca el año 1999 con 40 casos (casi la mitad que el promedio de casos del resto de años) e incidencia de 13,74/100.000/año; esta disminución de incidencia es a expensas del grupo de niñas con solo 11 casos e incidencia de 7,83. En el caso de los niños la incidencia se mantiene.

La figura 4.10 muestra la distribución de la incidencia y la tendencia de DM1 en niños de 10 a 14 años. Se observan picos de mayor incidencia correspondientes a los años 1995, 1998 y 2002 con incidencias de 22,19; 21,82 y 25,07/100.000/año respectivamente. La tendencia muestra una línea decreciente, cuyo decremento promedio anual es de 0,09%.

TABLA 4.8
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS E INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO
DE 10 A 14 AÑOS POR AÑO DE ESTUDIO Y SEXO. CATALUÑA 1989-2002.

AÑO	CASOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑAS	INCIDENCIA IC 95 %
1989	87	17,88 (14,32-22,06)	46	18,35 (13,43-24,50)	41	17,37 (12,46-23,59)
1990	92	19,65 (15,84-24,11)	43	17,84 (12,91-24,05)	49	21,58 (15,96-28,54)
1991	91	19,85 (15,98-24,38)	49	20,65 (15,27-27,31)	42	19,00 (13,69-25,70)
1992	90	20,76 (16,70-25,53)	40	17,81 (12,72-24,27)	50	23,94 (17,76-31,58)
1993	70	17,17 (13,38-21,70)	41	19,41 (13,92-26,35)	29	14,77 (9,88-21,23)
1994	67	17,50 (13,56-22,23)	40	20,17 (14,40-27,48)	27	14,63 (9,63-21,32)
1995	80	22,19 (17,53-27,63)	41	21,97 (15,76-29,83)	39	22,43 (15,94-30,69)
1996	53	15,52 (11,63-20,32)	29	16,65 (11,14-23,93)	24	14,36 (9,19-21,39)
1997	49	15,07 (11,15-19,94)	29	17,51 (11,71-25,17)	20	12,55 (7,65-19,41)
1998	65	21,82 (16,84-27,82)	33	21,47 (14,77-30,18)	32	22,19 (15,17-31,36)
1999	40	13,76 (9,82-18,75)	29	19,30 (12,92-27,76)	11	7,83 (3,89-14,05)
2000	51	17,42 (12,97-22,92)	31	20,66 (14,03-29,36)	20	14,01 (8,55-21,68)
2001	46	15,99 (11,71-21,35)	29	19,66 (13,16-28,27)	17	12,13 (7,05-19,46)
2002	74	25,07 (19,69-31,49)	40	26,34 (18,81-35,89)	34	23,73 (16,43-33,20)
89-02	955	18,62 (17,46-19,84)	520	19,67 (18,02-21,44)	434	17,50 (15,90-19,23)

FIGURA 4.10
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y TENDENCIA DE DM1 EN
EL GRUPO DE 10 A 14 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la incidencia por periodo.

Durante el periodo 1989-1993 se han registrado 430 nuevos casos de DM1, 219 niños y 211 niñas. Esto corresponde a una incidencia anual media de 19,08/100.000 (IC 95%:17,32-20,97): en niños 18,80/100.000 (IC 95%:16,39-21,47) y en niñas 19,3/100.000 (IC 95%: 16,84-22,17).

La distribución de casos de DM1 en el periodo 1994-1997 es de 249: 139 niños y 110 niñas, siendo la incidencia media de 17,65/100.000/año (IC 95%: 15,54-20,00): en niños 19,1/100.000/año (IC 95%:16,12-22,65) y 16,06/100.000/año (IC 95%: 13,20-19,36) en niñas.

Durante el último periodo correspondiente a los años 1989-1993 se han observado 276 nuevos casos de DM1: 162 niños y 114 niñas. Corresponde a una incidencia media de 18,85/100.000/año (IC 95%:16,69-21,21): en niños 21,50/100.000/año (IC 95%: 18,32-25,09) y en niñas 16,04/100.000/año (IC 95%: 13,23-19,27).

Se observa en la tabla 4.9 una menor incidencia global en el segundo periodo respecto al primero con posterior ascenso en el último periodo. Es llamativo el aumento de incidencia en los niños a lo largo de los tres periodos, mientras que, en el caso de las niñas ocurre lo contrario. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

**TABLA 4.9
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO
DE 10 A 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO. CATALUÑA 1989-2002**

PERIODO	INCIDENCIA GLOBAL IC 95%	INCIDENCIA NIÑOS IC 95%	INCIDENCIA NIÑAS IC 95%
1989-1993	19,08 (17,32-20,97)	18,80 (16,39-21,47)	19,37 (16,84-22,17)
1994-1997	17,66 (15,54-20,00)	19,18 (16,12-22,17)	16,06 (13,20-19,36)
1998-2002	18,85 (16,69-21,21)	21,50 (18,32-25,09)	16,04 (13,23-19,27)
1989-2002	18,62 (17,46-19,84)	19,67 (18,02-21,44)	17,50 (15,90-19,23)

4.2.3. Distribución de la incidencia de DM1 en el grupo de 0 a 14 años de edad. Cataluña 1989-2002.

a) Distribución de los casos e incidencia por año de estudio.

Durante el periodo 1989-2002 se han registrado 1783 nuevos casos de DM1 menores de 15 años, esto corresponde a una incidencia anual media de 13,35/100.000 (IC 95%: 12,74-13,98).

La distribución por sexos es la siguiente: 934 niños con incidencia de 13,57/100.000/año (IC 95%:12,71-14,47) y 849 niñas con incidencia de 13,12/100.000/año (IC 95%: 12,25-14,03).

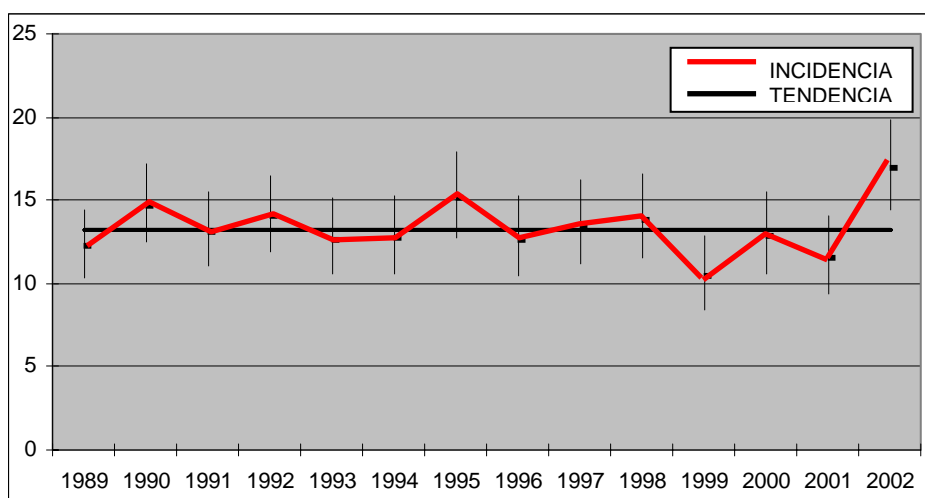
En la tabla 4.10 queda reflejada la distribución del número de casos y la incidencia por año de estudio y por sexo en el citado periodo. La incidencia media es de 13,35/100.000/año con un rango desde 10,41 hasta 16,95.

La figura 4.11 muestra la incidencia y la tendencia de DM1 en menores de 15 años. La incidencia se mantiene entre 12 y 15/100.000/año durante todo el periodo sin picos, a excepción del año 2002 con incremento de incidencia próxima a 17. La tendencia muestra una línea prácticamente recta durante todo el periodo con un decremento promedio anual de 0,04%.

TABLA 4.10
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS E INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO
DE 0 A 14 AÑOS POR AÑO DE ESTUDIO Y POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002

AÑO	CASOS	INCIDENCIA IC 95 %	NIÑOS	INCIDENCIA NIÑOS IC 95%	NIÑAS	INCIDENCIA NIÑAS IC 95%
1989	142	12,28 (10,35-14,48)	74	12,44 (9,76-15,62)	68	12,12 (9,41-15,37)
1990	163	14,69 (12,52-17,13)	81	14,17 (11,26-17,62)	82	15,29 (12,11-18,91)
1991	141	13,10 (11,03-15,45)	76	13,64 (10,74-17,07)	65	12,53 (9,67-15,97)
1992	145	14,03 (11,84-16,52)	68	12,71 (9,87-16,12)	77	15,46 (12,20-19,33)
1993	126	12,68 (10,56-15,10)	73	14,19 (11,12-17,85)	53	11,06 (8,28-14,48)
1994	122	12,74 (10,58-15,21)	62	12,50 (9,59-16,04)	60	12,99 (9,91-16,72)
1995	140	15,14 (12,74-17,87)	71	14,85 (11,59-18,73)	69	15,46 (12,03-19,57)
1996	113	12,66 (10,44-15,23)	59	12,95 (9,86-16,72)	54	12,36 (9,28-16,13)
1997	118	13,52 (11,19-16,19)	61	13,68 (10,46-17,58)	57	13,34 (10,10-17,29)
1998	119	13,86 (11,48-16,59)	61	13,76 (10,52-17,68)	58	13,97 (10,60-18,06)
1999	89	10,41 (8,36-12,81)	56	12,61 (9,52-16,38)	33	8,03 (5,52-11,29)
2000	110	12,89 (10,59-15,54)	57	13,03 (9,86-16,89)	53	12,74 (9,54-16,67)
2001	100	11,57 (9,41-14,07)	58	13,09 (9,94-16,93)	42	9,97 (7,18-13,48)
2002	154	16,95 (14,38-19,85)	76	16,26 (12,81-20,36)	78	17,68 (13,97-22,07)
89-02	1783	13,35 (12,74-13,98)	934	13,57 (12,71-14,47)	849	13,12 (12,25-14,03)

FIGURA 4.11
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y TENDENCIA DE DM1
EN EL GRUPO DE 0 A 14 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la incidencia por periodo.

Durante el periodo 1989-93 se han registrado 715 nuevos casos de DM1, 371 niños y 344 niñas. Esto corresponde a una incidencia media de 13,32/100.000/año (IC 95%:12,36-14,33): 13,38/100.000/año (IC 95%: 12,05-14,81) en niños y 13,25/100.000/año (IC 95%: 11,89-14,73) en niñas.

La distribución de casos de DM1 en periodo 1994-97 es de 493: 253 niños y 240 niñas, siendo la incidencia media de 13,51/100.000/año (IC 95% 12,35-14,76): en niños 13,49/100.000/año (IC 95%: 11,88-15,26) y en niñas 13,54/100.000/año (IC 95%:11,88-15,37).

Durante el último periodo correspondiente a los años 1989-93 se han registrado 575 nuevos casos de DM1, 310 niños y 265 niñas que corresponde a una incidencia media de 13,25/100.000/año (IC 95%:12,19-14,38): en niños 13,87/100.000/año (IC 95%:12,37-15,50) y 12,5/100.000/año (IC 95%: 11,12-14,20) en niñas.

Se observa, en la tabla 4.11, que la incidencia por periodo se mantiene constante, sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

**TABLA 4.11
DISTRIBUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DM1 EN EL GRUPO
DE 0 A 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO. CATALUÑA 1989-2002.**

PERIODO	INCIDENC. GLOBAL IC 95%	INCIDENC. NIÑOS IC 95%	INCIDENCIA NIÑAS IC 95%
1989-1993	13,32 (12,36-14,33)	13,38 (12,05-14,81)	13,25 (11,89-14,73)
1994-1997	13,51 (12,35-14,76)	13,49 (11,88-15,26)	13,54 (11,88-15,37)
1998-2002	13,25 (12,19-14,38)	13,87 (12,37-15,50)	12,59 (11,12-14,20)
1989-2002	13,35 (12,74-13,98)	13,57 (12,71-14,47)	13,12 (12,25-14,03)

4.3. Características clínicas de los niños menores de 5 años en el diagnóstico de la diabetes. Cataluña 1989-2002.

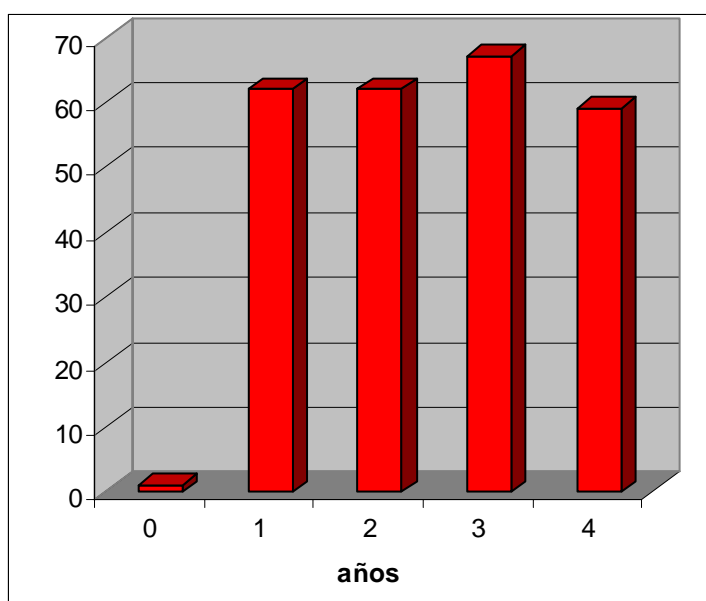
4.3.1. Distribución de la DM1 en menores de 5 años por edad en el diagnóstico

Los 251 niños diabéticos menores de 5 años registrados durante el periodo 1989 y 2002 se distribuyen por edades con un porcentaje muy similar, entre 24% y 26 %, como puede observarse en la tabla y figura anexas, a excepción de los menores de 1 año en los que la diabetes es mucho menos frecuente, con sólo un diagnóstico de DM1 durante todos estos años.

TABLA 4.12
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS POR EDAD AL DIAGNÓSTICO. CATALUÑA 1989-2002.

Edad (años)	Nº Casos	%
0-1	1	0,4
>1 y \leq 2	62	24,7
>2 y \leq 3	62	24,7
>3 y \leq 4	67	26,7
>4 \leq 5	59	23,5
0-5	251	100

FIGURA 4.12
DISTRIBUCIÓN DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS POR EDAD EN EL DIAGNÓSTICO. CATALUÑA 1989-2002



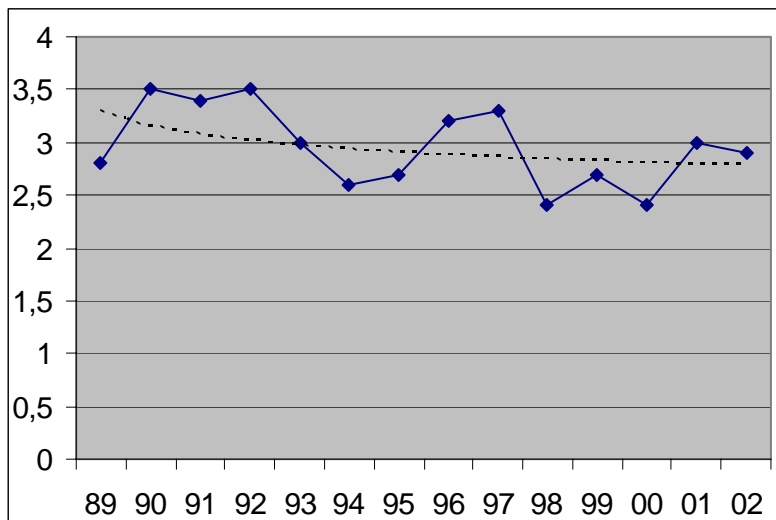
a) Distribución de la DM1 en menores de 5 años por edad y año de estudio. Cataluña 1989-2002.

En la tabla 4.13 y figura 4.13 se muestra la media de edad en el diagnóstico, de los niños con DM1 menores de 5 años por año de estudio, desde 1989 al 2002. La media de edad de todos los casos es de 3,2 años, siendo mayor durante los primeros años del estudio respecto a los últimos. Es decir, hay una tendencia decreciente de la edad al diagnóstico de la DM1.

TABLA 4.13
NÚMERO DE CASOS Y EDAD MEDIA EN EL DIAGNÓSTICO POR AÑO DE ESTUDIO DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002.

AÑO DEBUT	Nº CASOS	EDAD MEDIA
1989	10	2,8
1990	17	3,5
1991	13	3,4
1992	14	3,5
1993	11	3,0
1994	17	2,6
1995	18	2,7
1996	22	3,2
1997	33	3,3
1998	20	2,4
1999	18	2,7
2000	18	2,4
2001	18	3,0
2002	22	2,9
89-02	251	3,2

FIGURA 4.13
DISTRIBUCIÓN DE LA MEDIA DE EDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE DM1 POR AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002

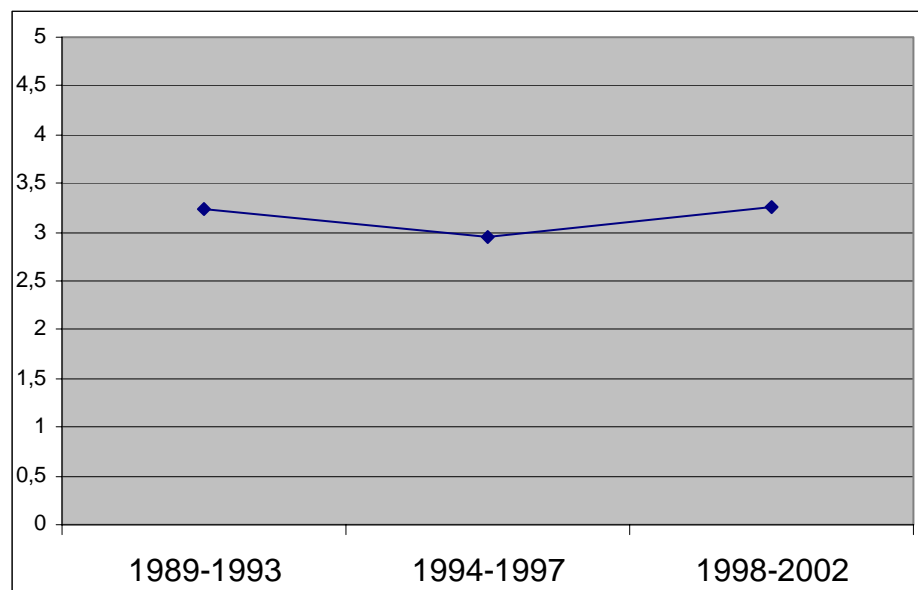


b) Distribución de la DM1 en menores de 5 años por edad y periodo. Cataluña 1989-2002.

En el periodo 1989-1993 la edad media en el diagnóstico de DM1 es de 3,2 años, en el periodo 1994-1997 la edad media es de 2,9 años y en el último periodo de 3,2 años.

Se observa, en la figura 4.14, una disminución en la media de edad de los niños diagnosticados de DM1 durante el periodo 1994-1997 respecto al anterior periodo. Durante el último periodo, la edad media en el diagnóstico de DM1 es similar al primero.

FIGURA 4.14
EVOLUCIÓN DE LA EDAD MEDIA EN EL DIAGNOSTICO DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS POR PERIODO. CATALUÑA 1989-2002



4.3.2. Distribución de la DM1 en menores de 5 años según la existencia de factores desencadenantes en el diagnóstico de la DM1.

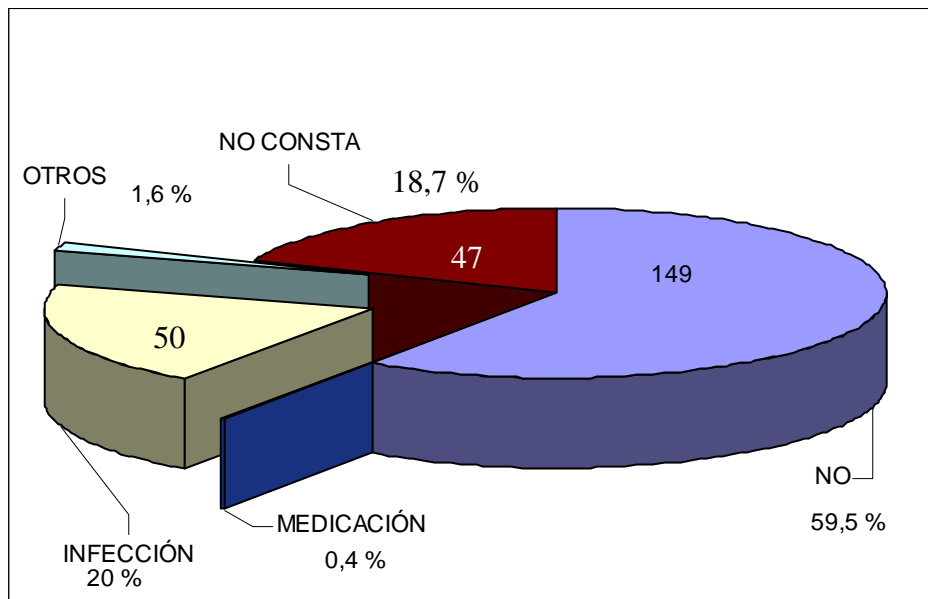
En la hoja de recogida de datos del registro se solicita información sobre si las familias consideran que ha existido algún factor desencadenante de la DM1 infección, stress, pubertad, medicación...etc.

En 55 casos (22%) se registró la existencia de un suceso desencadenante del diagnóstico de DM1, atribuido en 50 de los casos (20 %) a un proceso infeccioso; en 1 caso a la administración de una medicación y en 4 casos a otras situaciones no especificadas.

En 149 casos (59,4 %), no se consideró que existiera ningún factor desencadenante de la DM1. No se dispone de datos en 47 casos (figura 4.15).

FIGURA 4.15

FACTORES DESENCADENANTES EN EL DIAGNÓSTICO DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



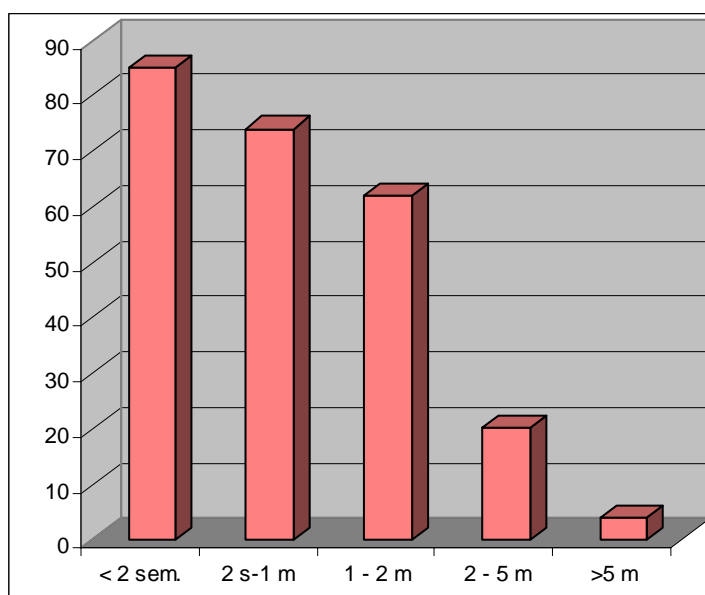
4.3.3. Distribución de la DM1 según la duración de los síntomas previos al diagnóstico.

Se solicitó información a los padres sobre la duración de los síntomas típicos de DM1 (poliuria, polidipsia, polifagia etc.), que presentaban los niños antes del diagnóstico.

El 64% de los niños fueron diagnosticados con una duración de síntomas previos al diagnóstico menor a un mes. En la tabla 4.14 y figura 4.16 se muestran los datos obtenidos. En 6 casos no se dispone de información.

TABLA 4.14 Y FIGURA 4.16
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PREVIOS AL
DIAGNOSTICO. CATALUÑA 1989-2002

TIEMPO	CASOS	%
< 2 sem	85	33,8
≥ 2 s - 1 m	74	29,5
≥ 1 m - 2 m	62	24,7
≥ 2 m - 5 m	20	8,0
> 5 m	4	1,6
No consta	6	2,4
Total	251	100



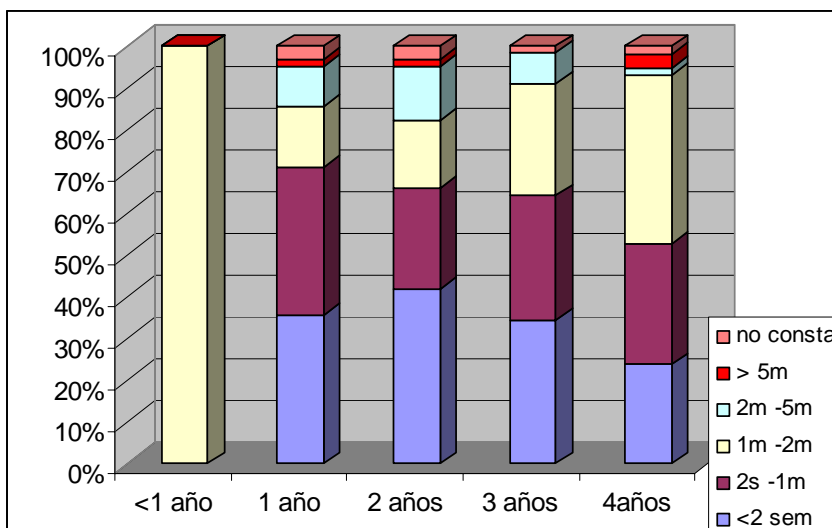
a) Distribución de la DM1 según la duración de los síntomas previos al diagnóstico por edad.

Se ha analizado la duración de los síntomas previos al diagnóstico de la DM1 por edad.

Se observa que los niños de menor edad se diagnostican antes. El 73% de niños menores de 2 años son diagnosticados antes del mes de iniciados los síntomas relacionados con la diabetes, mientras que en el caso de los niños de 4 años sólo la mitad son diagnosticados antes del mes.

**TABLA 4.15 Y FIGURA 4.17
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 MENORES DE 5 AÑOS POR EDAD Y DURACIÓN DE SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO. CATALUÑA 1989-2002.**

	< 2 sem	≥ 2s - <1m	≥1m - < 2m	≥2m - <5m	> 5m	No consta	TOTAL
<1 año	0	0	1	0	0		1
1 año	22	22	9	6	1	2	62
2 años	26	15	10	8	1	2	62
3 años	23	20	18	5	0	1	67
4 años	14	17	24	1	2	1	59
TOTAL	85	74	62	20	4	6	251



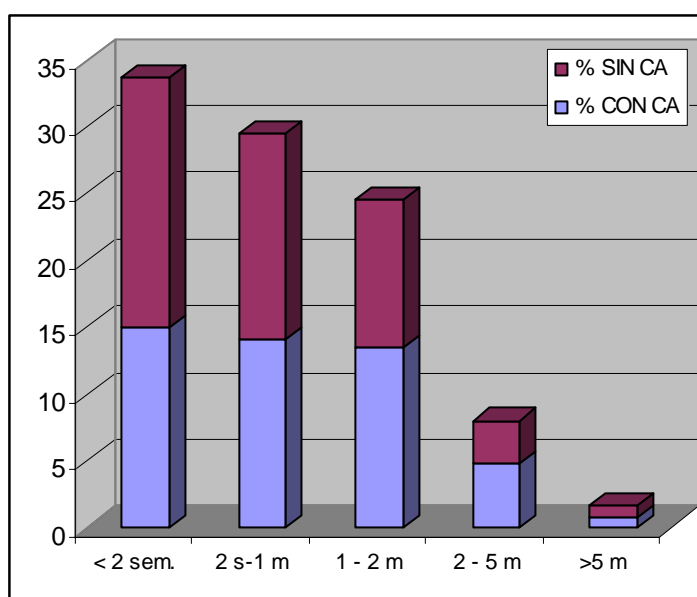
b) Distribución de la duración de los síntomas previos al diagnóstico de la DM1 según la presencia de cetoacidosis.

Se asoció el tiempo durante el cual los niños manifestaron síntomas relacionados con la diabetes, según los padres, con la presencia o no de cetoacidosis en el diagnóstico.

Como se muestra en la tabla 4.16 y figura 4.18, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre un diagnóstico más precoz o tardío de la diabetes y la presentación con o sin cetoacidosis.

**TABLA 4.16 Y FIGURA 4.18
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PREVIOS AL
DIAGNOSTICO. CATALUÑA 1989-2002**

TIEMPO	% TOTAL	% CON CA	% SIN CA
< 2 sem	33,8	15,1	18,7
≥ 2 s - 1 m	29,5	14,0	15,5
≥ 1 m - 2 m	24,7	13,5	11,2
≥ 2 m - 5 m	8,0	4,8	3,2
> 5 m	1,6	0,8	0,8
No consta	2,4	1,8	0,6
Total	100	50	50



4.3.4. Distribución de la DM1 según el valor de la glucemia en el diagnóstico.

La sospecha inicial del diagnóstico de DM1 viene dada por el valor de la glucemia en el momento del debut.

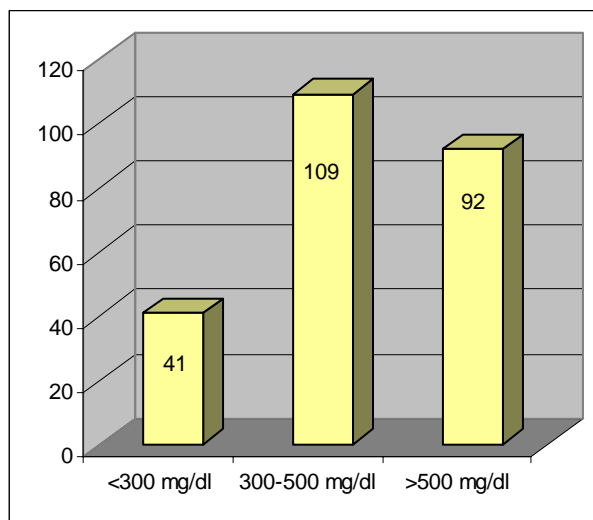
Se ha catalogado como hiperglucemia leve a un valor de glucemia en el diagnóstico menor a 300 mg/dl, moderada a un valor de glucemia entre 300 y 500 mg/dl y elevada, mayor a 500 mg/dl.

En la tabla 4.17 y figura 4.19 se muestra la distribución de casos en función del nivel de glucemia. En 9 casos no se dispone del dato.

Se observa que en casi la mitad de los casos (44%) la glucemia en el diagnóstico era moderada.

TABLA 4.17 Y FIGURA 4.19
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN EL VALOR DE LA GLUCEMIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1.

VALOR DE GLUCEMIA	Nº CASOS	%
Leve <300 mg/dl	41	16,3
Moderado ≥ 300- < 500 mg/dl	109	43.4
Elevado ≥500 mg/dl	92	36,6
No consta	9	3,5
Total	251	100



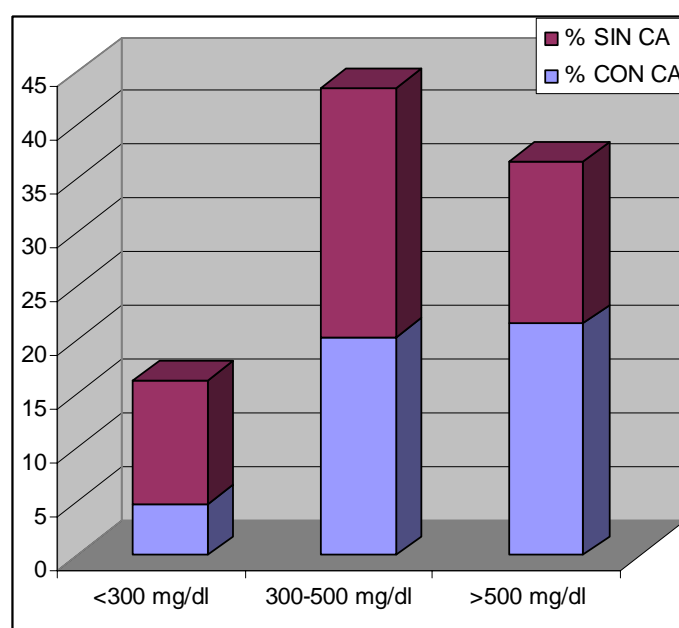
a) Distribución del valor de la glucemia en el diagnóstico de la DM1 según la presencia de cetoacidosis.

Se registró la presencia o ausencia de cetoacidosis (CA) en los casos de hiperglucemia leve, moderada o elevada en el diagnóstico.

Se observa, que los casos que fueron diagnosticados con valores de glucemia inferiores a 300 mg/dl, se asociaron con menor frecuencia de CA, y aquellos que presentaron niveles superiores a 500 mg/dl presentaron CA con mayor frecuencia (tabla 4.18; figura 4.20).

**TABLA 4.18 FIGURA 4.20
PORCENTAJE DE DM1 CON CETOACIDOSIS SEGÚN EL VALOR DE LA GLUCEMIA EN EL DIAGNÓSTICO.**

VALOR DE GLUCEMIA	%	% CA SI	% CA NO
Leve <300 mg/dl	16,4	4,9	11,5
Moderado ≥ 300- < 500 mg/dl	43,4	20,3	23,1
Elevado ≥500 mg/dl	36,6	21,5	15,1
No consta	3,6	3,3	0,3
Total	100	50	50



4.3.5. Distribución de la DM1 según la pérdida de peso en el diagnóstico.

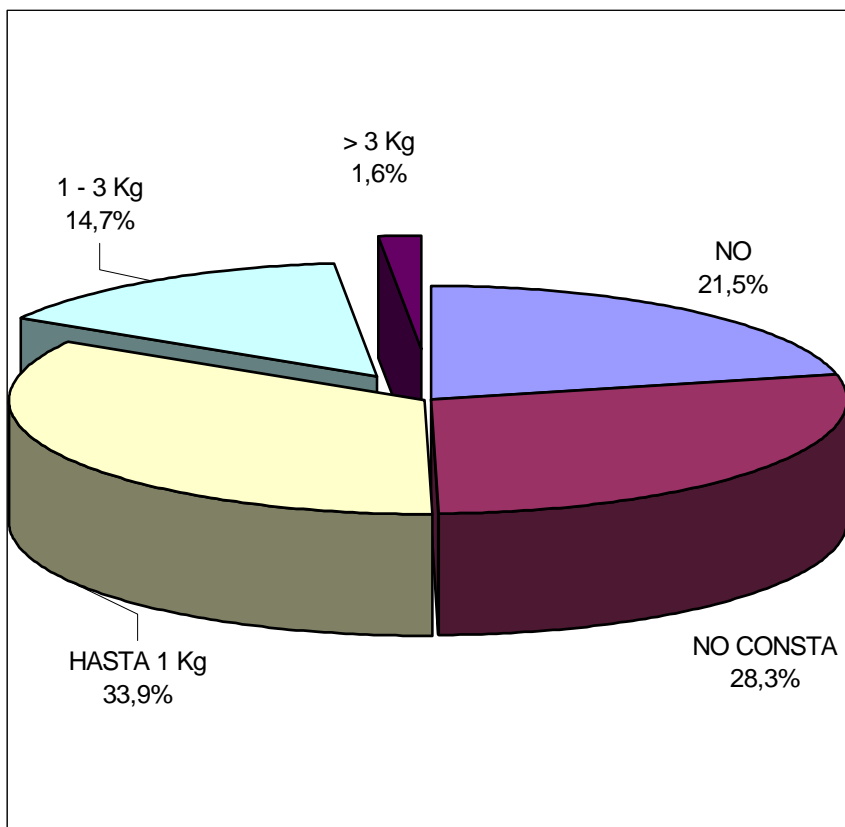
Pérdida de peso valorada por kilogramos (kg) de peso perdido.

Se estimó la pérdida de peso del niño en el diagnóstico referida por los padres. En 71 de los pacientes no se notificó este dato.

En la tabla 4.19 y figura 4.21 se observa el número de casos en los que se notificó el dato y la pérdida de peso: en 54 casos no se observó pérdida de peso, en 85 pérdida de hasta 1 kg, en 37 casos de 1 a 3 kg y en 4 casos más de 3 kg.

TABLA 4.19 Y FIGURA 4.21
DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y PORCENTAJE DE DM1 MENORES DE 5 AÑOS SEGÚN LA PÉRDIDA DE PESO EN KG AL DIAGNÓSTICO.

PÉRDIDA PESO	CASOS	%
0 Kg	54	21,5
0- 1 Kg	85	33,9
$\geq 1y < 3$ Kg	37	14,7
≥ 3 Kg	4	1,6
No consta	71	28,3
Total	251	100



4.3.6. Distribución de la DM1 según la presencia de antecedentes familiares de diabetes.

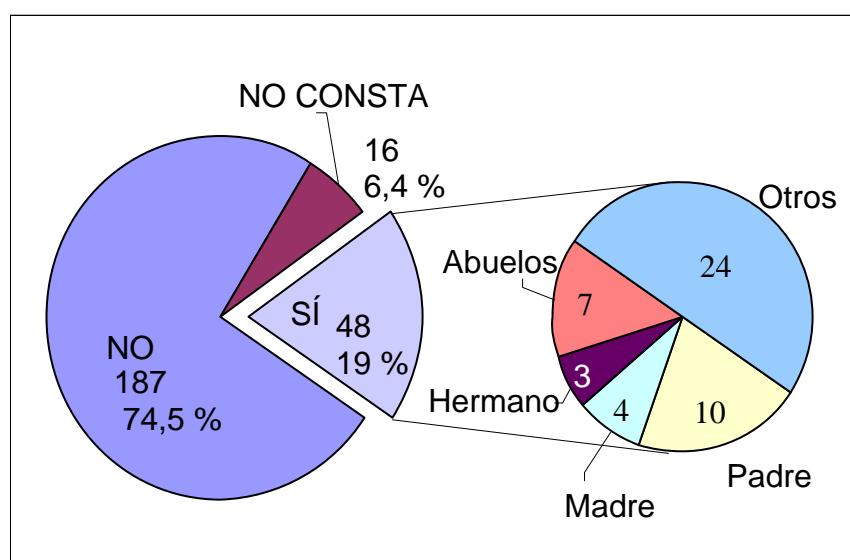
Se diferenció entre DM1 y DM2. A su vez, cuando existían antecedentes familiares de diabetes, se agruparon en dos categorías: familiares de primer grado (padres y/o hermanos) y familiares de segundo grado (abuelos, tíos y primos).

a) Distribución de los casos según antecedentes familiares de DM1.

En la figura 4.22 se representa la distribución de los casos según la presencia o no de antecedentes familiares de DM1 y el grado de familiaridad. En 48 casos (19%) existían antecedentes familiares de DM1 en la familia del niño diagnosticado: en 10 casos era el padre el afectado, en 4 la madre, en 3 el hermano, en 7 los abuelos y en 24 casos otros familiares (tíos, primos...).

No había historia familiar de diabetes tipo 1 en 187 (74,5%) de los niños con DM1 menores de 5 años y en 16 casos (6,4%) no se notificó el dato.

FIGURA 4.22
DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN ANTECEDENTES DE DM1 EN LA FAMILIA.

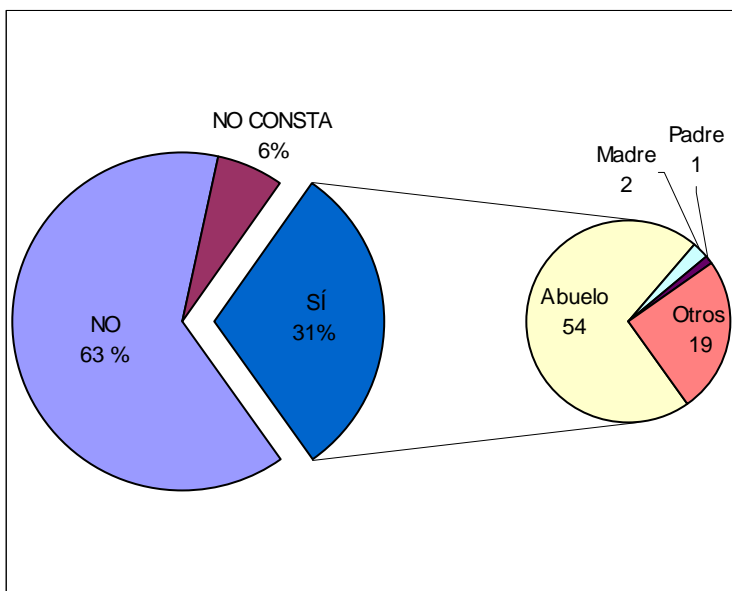


b) Distribución de los casos según antecedentes familiares de DM2.

En 78 casos (31%) existían antecedentes familiares de DM2 en la familia y en 157 casos (63%) no había historia familiar. No consta este dato en 16 casos (6%).

Entre los antecedentes familiares de DM2, el abuelo fue el pariente afectado con mayor frecuencia (54 casos), seguido de la madre (2 casos), el padre y otros familiares.

FIGURA 4.23
DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM2



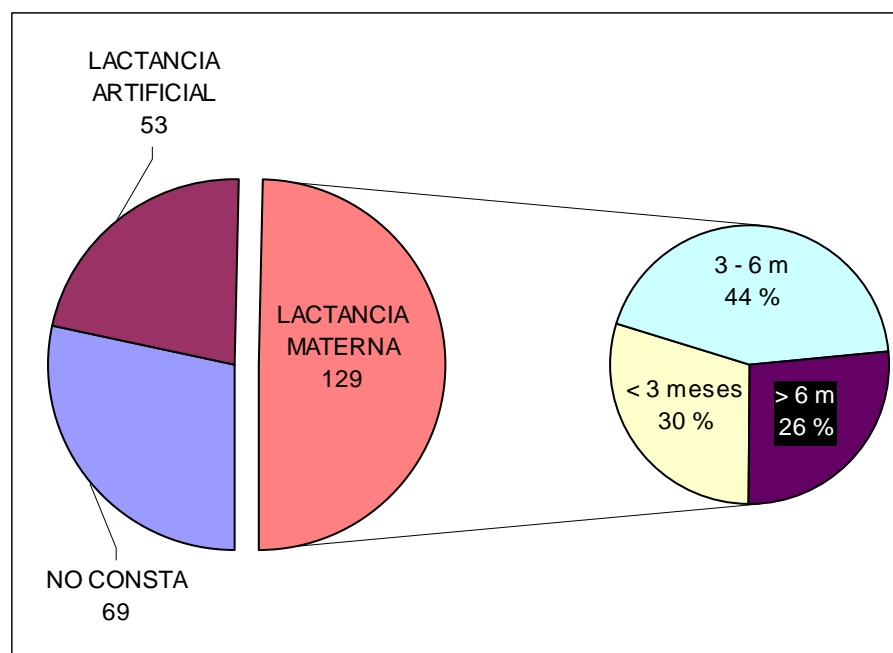
4.3.7. Distribución de la DM1 según el tipo y duración de lactancia.

Se registró en el momento del diagnóstico de la diabetes el antecedente sobre el tipo de lactancia recibida: materna, artificial o mixta. En el caso de haber lactado con leche materna también se recogió información sobre la duración de la lactancia.

Entre los 182 casos con información sobre lactancia, 129 niños (70,8%) habían recibido lactancia materna frente a 53 de ellos (29%), que fueron alimentados con lactancia artificial.

De los niños con DM1 que se habían lactado, como se observa en la figura 4.24, 36 niños (30%), recibieron lactancia materna por un periodo menor a 3 meses, 53 (44%) entre 3 y 6 meses, y 32 (26%) fueron lactados durante más de 6 meses. En 8 casos no consta información sobre la duración de la lactancia.

FIGURA 4.24
DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN EL TIPO DE LACTANCIA Y DURACIÓN DE LA
LACTANCIA MATERNA. CATALUÑA 1989-2002.



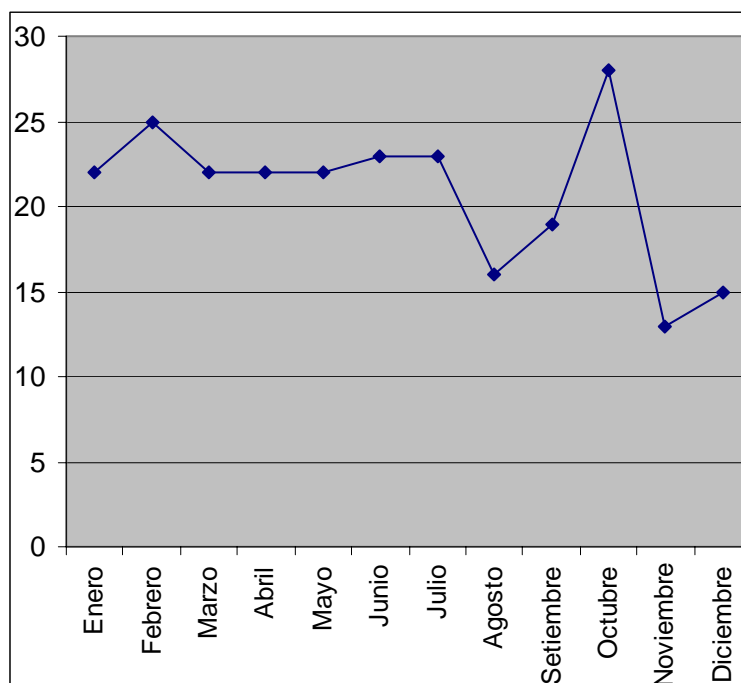
4.3.8. Distribución de los casos de DM1 según el mes de diagnóstico.

En la figura 4.25 se representa los casos de DM1 diagnosticados en Cataluña según el mes de diagnóstico durante el periodo 1989-2002.

Se registró un número de casos de DM1 muy similar desde Enero a Julio (22-25 casos), se observó una disminución de diagnósticos en Agosto con recuperación en los meses siguientes. El mes de Octubre fue el de mayor incidencia con 28 casos diagnosticados, y Noviembre y Diciembre los de menor incidencia con 13 y 15 casos respectivamente.

El patrón de distribución de los casos de DM1, según el mes de diagnóstico, no sugiere variación estacional en el debut de la DM1 en este grupo de edad.

FIGURA 4.25
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS
SEGÚN EL MES DE DIAGNÓSTICO. CATALUÑA 1989-2002



4.3.9. Distribución de los casos de DM1 según el mes de nacimiento.

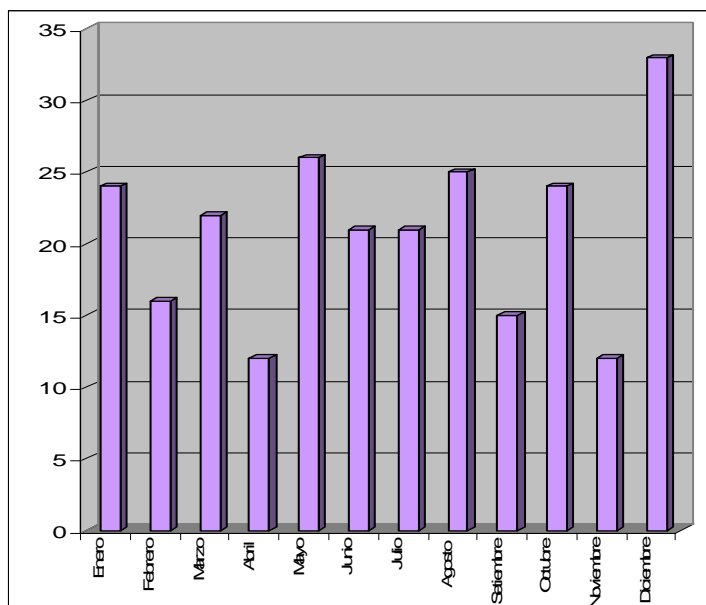
Se ha analizado el mes de nacimiento del niño con diagnóstico de DM1 antes de los 5 años durante el periodo de estudio, buscando alguna asociación entre el mes de nacimiento y la frecuencia de DM1.

El mes de nacimiento de mayor incidencia fue Diciembre, seguido de Mayo, Agosto, Enero y Octubre, agrupando entre los cinco el 52,5% de los casos totales.

El patrón de distribución de los casos de DM1, según el mes de nacimiento, no sugiere variación estacional en el debut de la DM1 en este grupo de edad.

TABLA 4.20 FIGURA 4.26
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS SEGÚN EL MES DE NACIMIENTO. CATALUÑA 1989-2002

Mes	Casos
Enero	24
Febrero	16
Marzo	22
Abril	12
Mayo	26
Junio	21
Julio	21
Agosto	25
Septiembre	15
Octubre	24
Noviembre	12
Diciembre	33

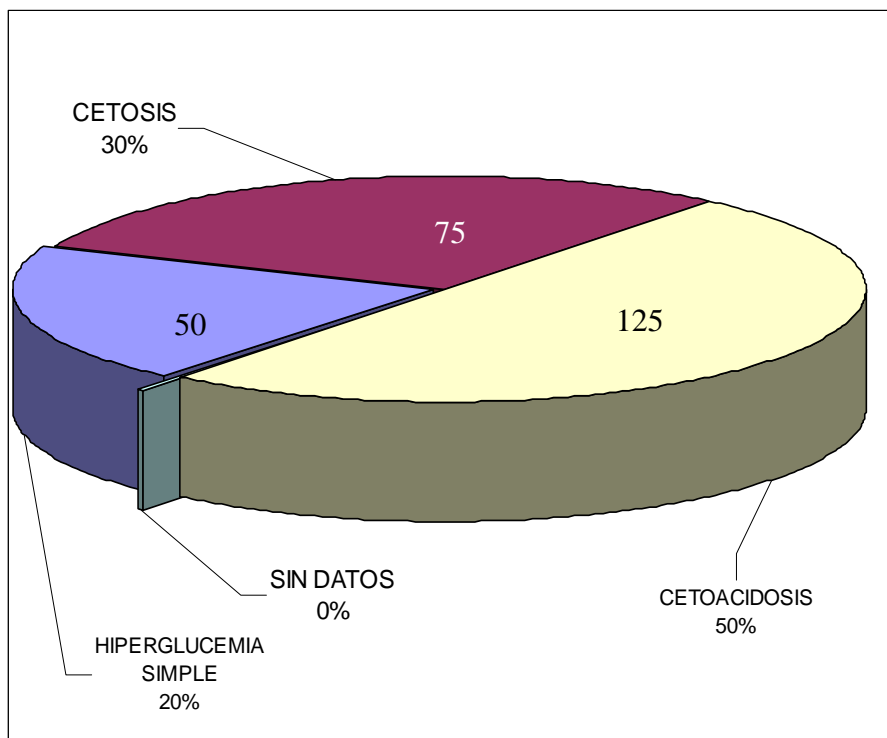


4.4. Distribución de la Cetoacidosis (CA) en la DM1 en menores de 5 años. Cataluña 1989-2002:

Se analizó la forma de presentación de la diabetes en el momento del diagnóstico según que ésta se presentase con hiperglucemia simple, cetosis o cetoacidosis (CA), entendiendo como CA: $\text{ph} < 7,30$, y/o bicarbonato < 15 meq/l)

De los 251 niños menores de 5 años diagnosticados de DM1 durante este periodo, 201 casos (80%) presentaron cetosis en el debut, de estos, 125 (50%) además presentaban cetoacidosis, por tanto, en 75 casos (28%) cetosis aislada sin CA. En 50 casos (20%) la forma de presentación fue hiperglucemia simple. En 1 caso no disponemos de datos. (Figura 4.27)

FIGURA 4.27
FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS.
CATALUÑA 1989-2002



4.4.1. Distribución de la CA en menores de 5 años por año de estudio.

Durante los años 1989-2002 se diagnosticaron 251 casos de DM1 menores de 5 años. Se dispone información sobre CA en 250 casos.

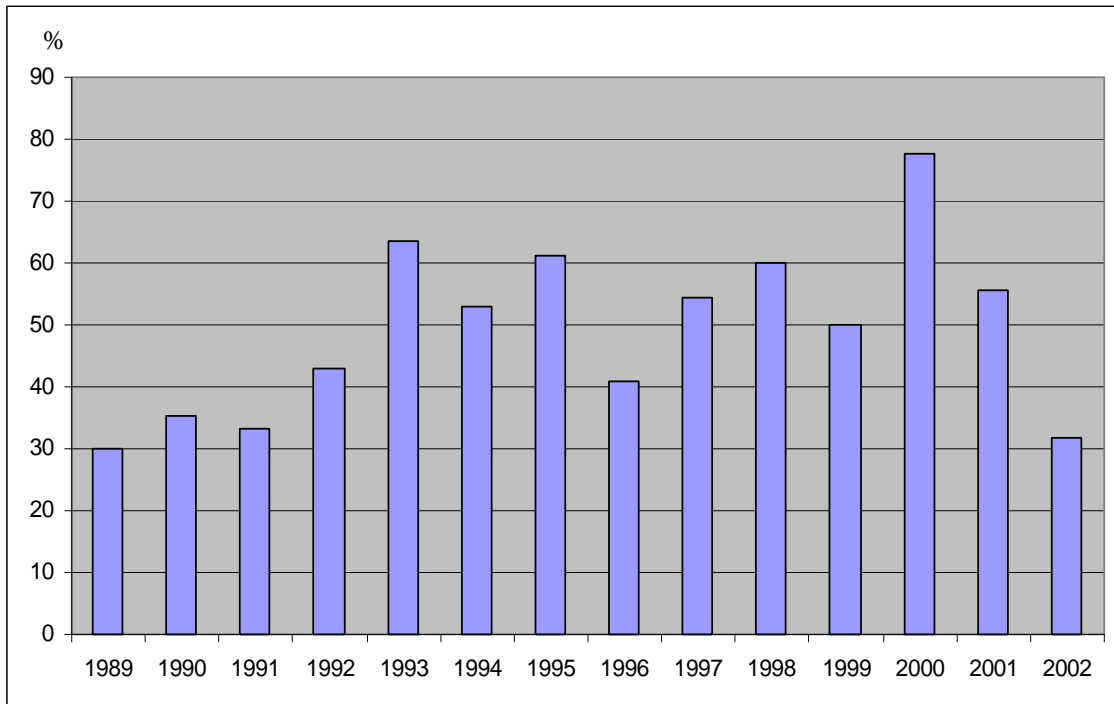
Se ha analizado el número y el porcentaje de estos casos que presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 por año de estudio, tal como se muestra en la tabla 4.21 y figura 4.28. Durante los primeros años de estudio el porcentaje de DM1 con CA fue menor que el que se observa en los últimos años, a excepción del año 2002 (31,8% de CA).

Esta tendencia creciente de la frecuencia de CA en el debut considerando año por año, es estadísticamente significativa ($p = 0,014$).

TABLA 4.21
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA EN MENORES DE 5
AÑOS CON DM1 POR AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002

Año	Casos DM1	Casos CA	%
1989	10	3	30,0
1990	17	6	35,3
1991	12	4	33,3
1992	14	6	42,9
1993	11	7	63,6
1994	17	9	52,9
1995	18	11	61,1
1996	22	9	40,9
1997	33	18	54,5
1998	20	12	60,0
1999	18	9	50,0
2000	18	14	77,8
2001	18	10	55,6
2002	22	7	31,8
89-02	250	125	50,0

FIGURA 4.28
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN MENORES DE 5 AÑOS EN
PORCENTAJE POR AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002



4.4.2. Distribución de la CA en menores de 5 años por periodo.

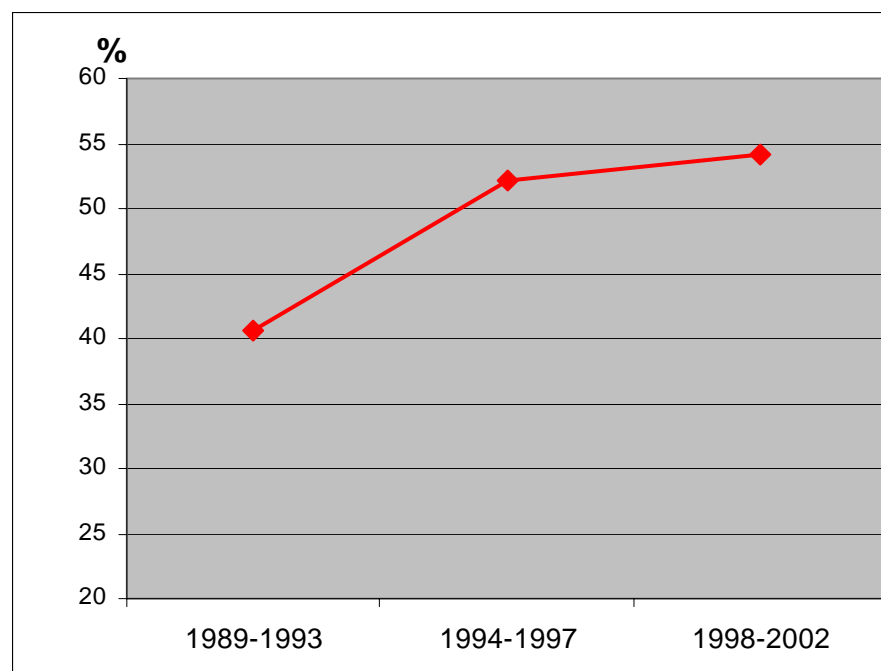
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 65 casos de DM1 en menores de 5 años. De estos, 26 casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 40 %.

Durante el periodo 1994-1997 el número de casos registrados de DM1 en menores de 5 años fue de 90, 47 de los casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 52,4 %.

Durante el último periodo 1998-2002 se registraron 96 casos, 52 de ellos, 54%, presentaron CA en el diagnóstico.

Se observa, figura 4.29, una tendencia creciente en la frecuencia de CA en el diagnóstico por periodos, aunque no es estadísticamente significativa, ($p = 0,014$).

FIGURA 4.29
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1,
EN MENORES DE 5 AÑOS POR PERIODO. CATALUÑA 1989-2002

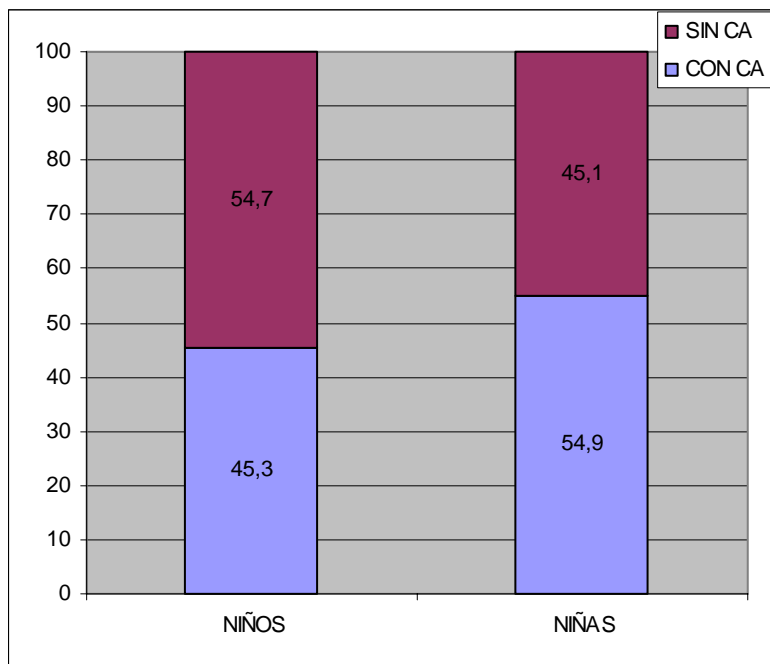


4.4.3. Distribución de la CA en menores de 5 años por sexo

Durante el periodo 1989 y 2002 se registraron 125 casos de DM1 con presentación de CA en el diagnóstico: 58 niños y 67 niñas que corresponden el 45,3% y 54,9% respectivamente.

En la figura 4.30 se representa el porcentaje de CA en ambos sexos al diagnóstico.

FIGURA 4.30
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO
DE LA DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



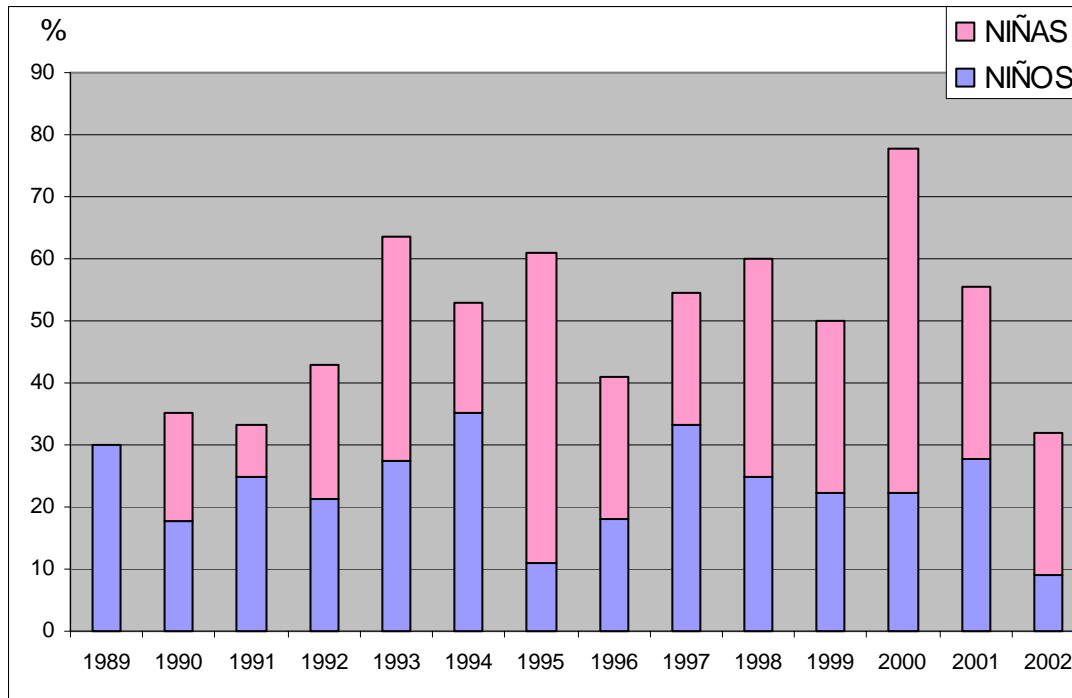
a) Distribución de la CA en menores de 5 años por sexo y año de estudio.

Durante los primeros años estudiados la proporción de CA es mayor en los niños, siendo muy llamativo el año 1989 en el cual no se registró ninguna niña con CA en el diagnóstico. A diferencia de esto, en los últimos años se ha observado una mayor proporción de niñas con CA al inicio de la diabetes, así, en el año 2000 la frecuencia de CA en niñas fue de 55,6% frente al 22% de niños, y en el año 2002 la proporción de CA en niñas fue de 22,7% siendo en los niños mucho menor 9%, como puede observarse en la tabla 4.22 y la figura 4.31.

TABLA 4.22
PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN
MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002

	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
1989	30,0	30,0	0,0
1990	35,3	17,6	17,6
1991	30,8	25,0	8,3
1992	42,9	21,4	21,4
1993	63,6	27,3	36,4
1994	52,9	35,3	17,6
1995	61,1	11,1	50,0
1996	40,9	18,2	22,7
1997	54,5	33,3	21,2
1998	60,0	25,0	35,0
1999	50,0	22,2	27,8
2000	77,8	22,2	55,6
2001	55,6	27,8	27,8
2002	31,8	9,1	22,7
1989-2002	50,0	45,3	54,9

FIGURA 4.31
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN PORCENTAJE AL DIAGNÓSTICO DE LA
DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS, POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la CA en menores de 5 años por sexo y periodo.

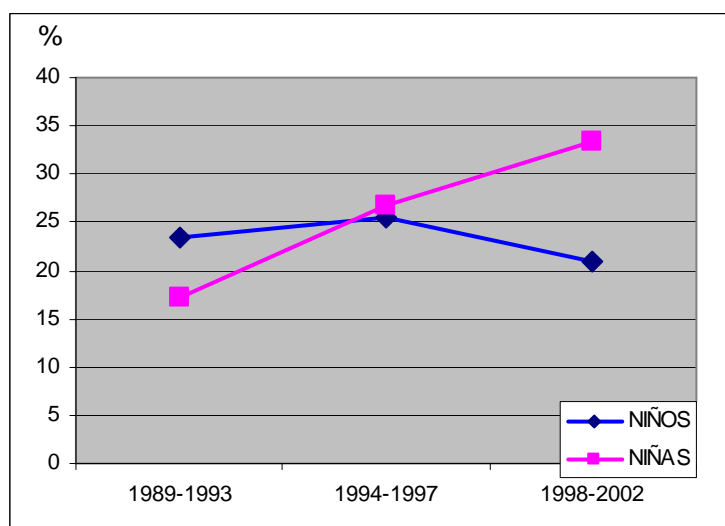
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 26 casos de DM1 con CA en el debut: 15 niños y 11 niñas, que corresponde a un porcentaje de 23,4% y 17,2%, sobre el total de niños y niñas registrados durante este periodo y con información sobre CA. Durante el periodo 1994-1997, el número de casos de CA registrado fue de 47, muy similar en niños 23 casos (25,6%) que en niñas 24 casos (26,7%), mientras que en el periodo final, 1998-2002, se observaron 52 casos: 20 niños y 32 niñas con proporción de CA, 20,8% y 33,3% respectivamente (tabla 4.23).

Se observa, en la figura 4.32, como la proporción de CA en los niños tiende a disminuir y la de las niñas a aumentar, manteniendo una proporción de CA igual en la mitad del periodo estudiado.

TABLA 4.23
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

PERIODO	Niños	% Niños	Niñas	% Niñas	% Total
1989-1993	15	23,4	11	17,2	40,6
1994-1997	23	25,6	24	26,7	52,2
1998-2002	20	20,8	32	33,3	54,2
1989-2002	58	45,3	67	54,9	50,0

FIGURA 4.32
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002



4.5. Comparación de la distribución de la CA en menores de 5 años con otros grupos de edad.

Se ha estimado la presentación de la diabetes con CA en otros grupos de edad pediátrica: 5 a 9 años, 10 a 14 años y la global de 0 a 14 años durante los años 1989-2002 y en los tres periodos citados, con la finalidad de comparar la evolución de la CA y la tendencia de ésta, con el grupo de edad de 0 a 4 años.

4.5.1. Distribución de la CA en el grupo de 5 a 9 años de edad

a) Distribución de la CA en el grupo de 5 a 9 años por año de estudio.

Durante los años 1989-2002 se diagnosticaron 577 casos de DM1 entre 5 y 9 años de edad. Se dispone información, sobre CA, en 573 casos.

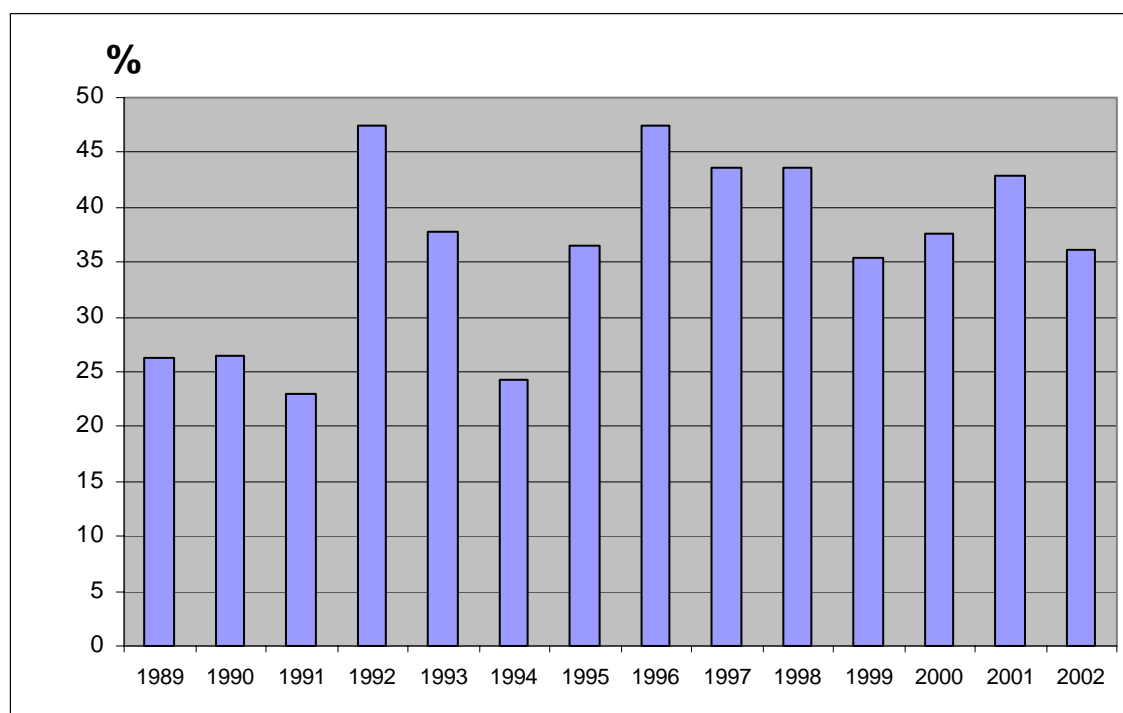
Se ha analizado el número y el porcentaje de casos, entre 5 y 9 años, que presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 por año de estudio, tal como se muestra en la tabla 4.24 y figura 4.33.

Durante los tres primeros años de estudio, el porcentaje de DM1 con CA fue menor que la media de CA de todo el periodo. A partir del año 1992 la proporción de CA por año fue muy similar.

TABLA 4.24
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA POR AÑO DE ESTUDIO EN EL GRUPO DE 5 A 9 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002

Año	Casos DM	Casos CA	%
1989	42	11	26,4
1990	49	13	26,5
1991	39	9	23,1
1992	40	19	47,5
1993	45	17	37,8
1994	37	9	24,3
1995	41	15	36,6
1996	38	18	47,4
1997	39	17	43,6
1998	39	17	43,6
1999	31	11	35,5
2000	40	15	37,5
2001	35	15	42,9
2002	58	21	36,2
89-02	573	207	36,1

FIGURA 4.33
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN PORCENTAJE, EN EL GRUPO DE 5 A 9 AÑOS, POR AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la CA en el grupo de 5 a 9 años por periodo.

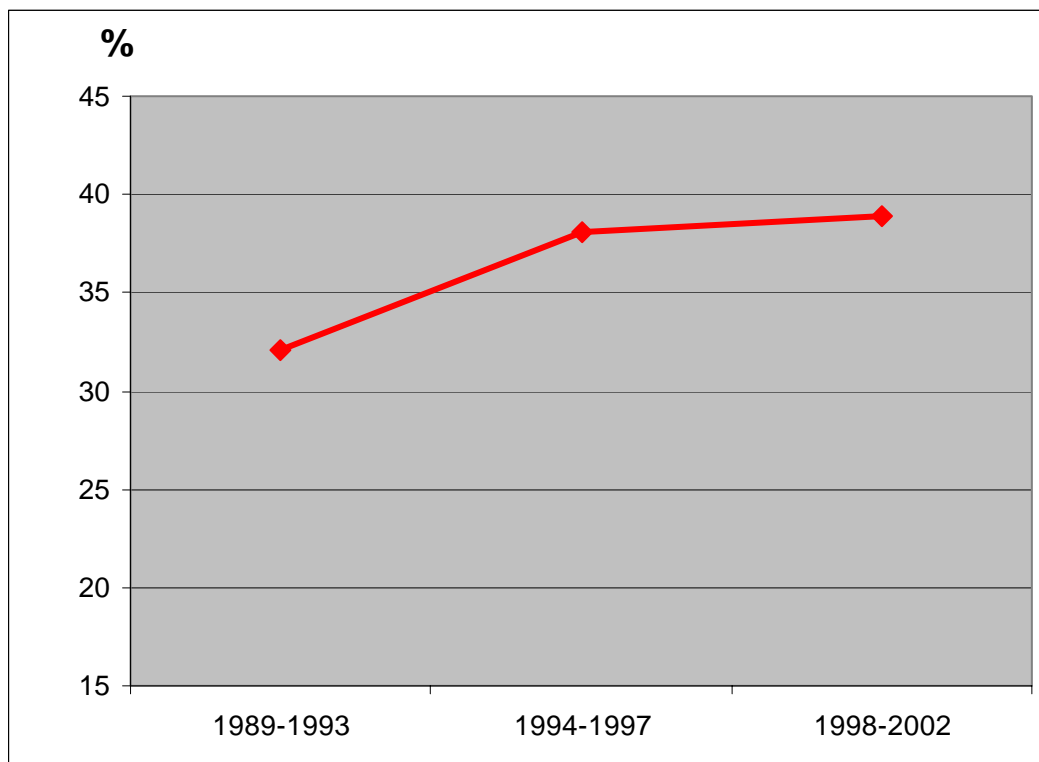
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 215 casos de DM1 en el grupo de 5 a 9 años con información sobre CA. De estos, 69 casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 32,1 %.

Durante el periodo 1994-1997 el número de casos registrados de DM1 entre 5 y 9 años con información sobre CA fue 154, 59 de los casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 38,1 %.

Durante el último periodo, 1998-2002, se registraron 203 casos con información sobre CA, 79 de ellos, 38,9%, presentaron CA en el diagnóstico.

Se observa, figura 4.34, una tendencia creciente en la frecuencia de CA en el diagnóstico por periodo.

FIGURA 4.34
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1,
EN ELGRUPO DE 5 A 9 AÑOS, POR PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

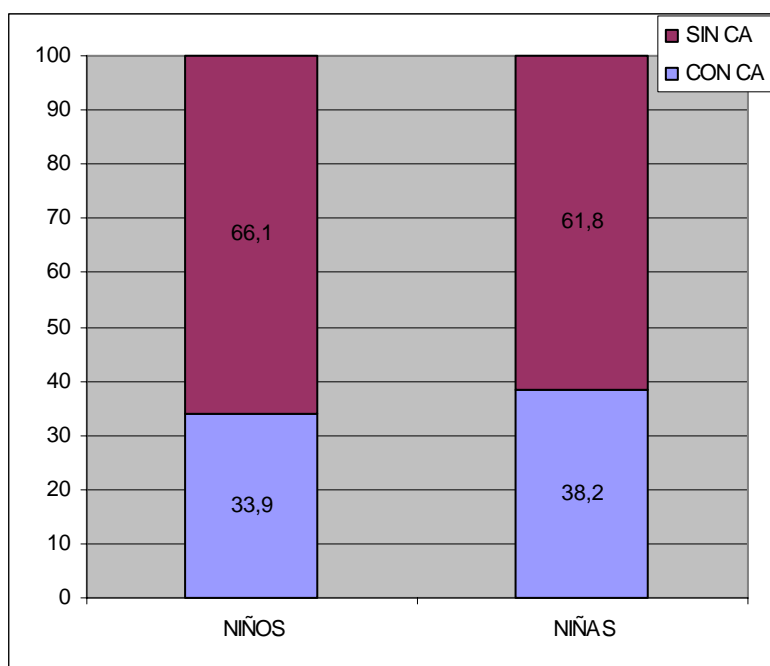


c) Distribución de la CA en el grupo entre 5 y 9 años por sexo

Durante el periodo 1989 y 2002 se registraron 207 casos de DM1 con presentación de CA en el diagnóstico: 95 niños y 112 niñas, que corresponden al 33,9% y 38,2% respectivamente.

En la figura 4.35 se representa el porcentaje de CA en ambos sexos al diagnóstico.

FIGURA 4.35
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN EL GRUPO ENTRE 5 Y 9 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



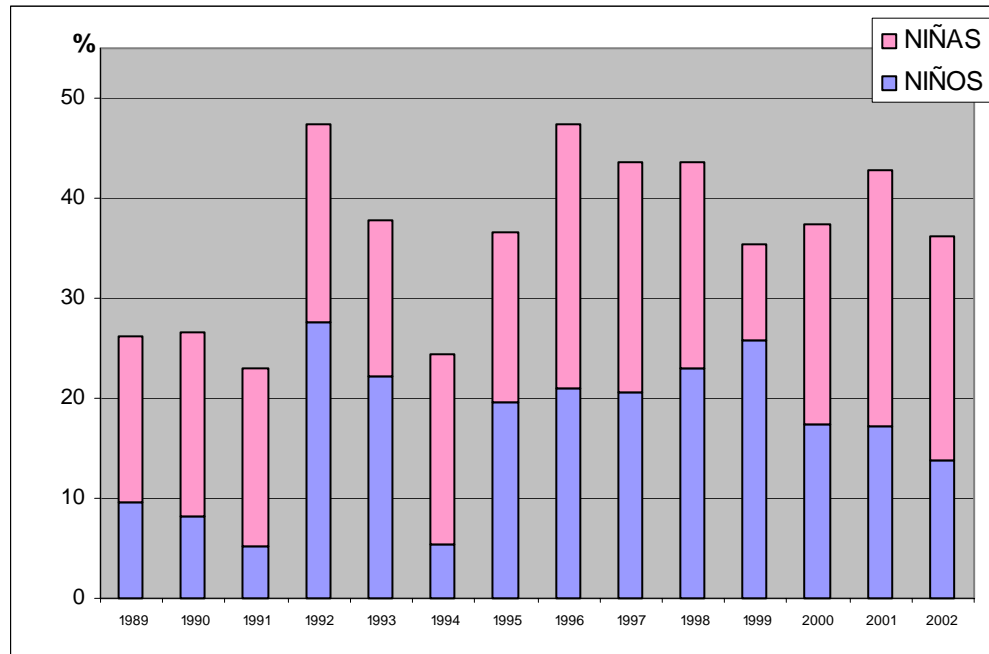
c.1) Distribución de la CA en el grupo entre 5 y 9 años por sexo y año de estudio.

Durante los tres primeros y los tres últimos años estudiados la proporción de CA registrada ha sido mayor en las niñas, siendo muy llamativo el año 1991 en el cual sólo se registraron 2 casos de CA en niños, en el diagnóstico de la DM1, como puede observarse en la tabla 4.25 y la figura 4.36.

**TABLA 4.25
PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL
GRUPO ENTRE 5 Y 9 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002**

	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
1989	26,2	9,5	16,7
1990	26,5	8,2	18,4
1991	23,1	5,1	17,9
1992	47,5	27,5	20,0
1993	37,8	22,2	15,6
1994	24,3	5,4	18,9
1995	36,6	19,5	17,1
1996	47,4	21,1	26,3
1997	43,6	20,5	23,1
1998	43,6	23,1	20,5
1999	35,5	25,8	9,7
2000	37,5	17,5	20,0
2001	42,9	17,1	25,7
2002	36,2	13,8	22,4
1989-2002	36,1	33,9	38,2

FIGURA 4.36
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN
EL GRUPO ENTRE 5 Y 9 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002



c.2) Distribución de la CA en el grupo entre 5 y 9 años por sexo y periodo.

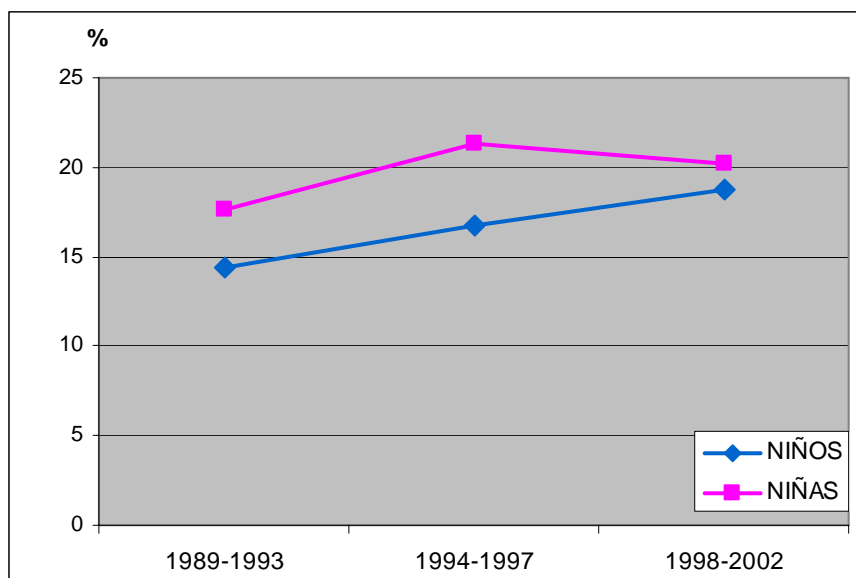
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 69 casos de DM1 con CA en el debut: 31 niños y 38 niñas, que corresponde a un porcentaje de 14,4% y 17,7% sobre el total de niños y niñas registrados durante este periodo y con información sobre CA. Durante el periodo 1994-1997 el número de casos de CA registrado fue de 59: 26 casos en niños (16,8%) y 33 (21,3%) en niñas, mientras que en el periodo final 1998-2002, se observaron 79 casos: 38 niños y 41 niñas con proporción de CA, 18,7% y 20,2%, respectivamente (tabla 4.26).

Se observa, en la figura 4.37, que en los niños la proporción de CA tiende a aumentar a lo largo de todo el periodo, mientras que en las niñas se estabiliza a partir del segundo. La proporción de CA en las niñas es mayor que en los niños en los distintos periodos observados.

TABLA 4.26
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL GRUPO ENTRE 5 Y 9 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

PERIODO	Niños	% Niños	Niñas	% Niñas	% Total
1989-1993	31	14,4	38	17,7	31,1
1994-1997	26	16,8	33	21,3	36,2
1998-2002	38	18,7	41	20,2	38,9
1989-2002	95	33,9	112	38,2	36,1

FIGURA 4.37
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN EL GRUPO ENTRE 5 Y 9 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002



4.5.2. Distribución de la CA en el grupo de 10 a 14 años de edad.

a) Distribución de la CA en el grupo de 10 a 14 años por año de estudio.

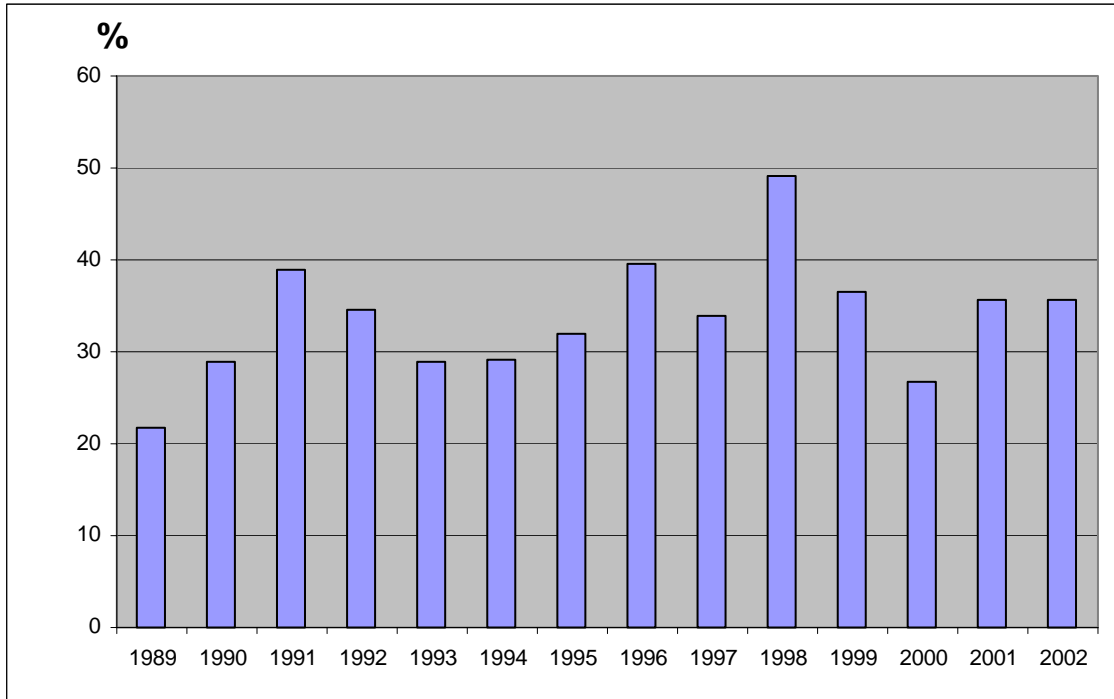
Durante los años 1989-2002 se diagnosticaron 955 casos de DM1 entre 10 y 14 años. Se dispone información sobre CA en 921 casos.

Se ha analizado el número y el porcentaje de casos entre 10 y 14 años que presentaron CA en el diagnóstico de la diabetes por año de estudio, tal como se muestra en la tabla 4.27 y figura 4.38. Exceptuando algún año del registro, la proporción de CA ha ido incrementando a lo largo del periodo global.

TABLA 4.27
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA POR AÑO
DE ESTUDIO EN EL GRUPO DE 10 A 14 AÑOS.
CATALUÑA 1989-2002

Año	Casos DM	Casos CA	%
1989	78	17	21,8
1990	90	26	28,9
1991	85	33	38,8
1992	87	30	34,5
1993	69	20	29,0
1994	62	18	29,0
1995	78	35	32,1
1996	53	21	39,6
1997	50	17	34,0
1998	65	32	49,2
1999	41	15	36,6
2000	45	12	26,7
2001	45	16	35,6
2002	73	26	35,6
89-02	921	308	33,4

FIGURA 4.38
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN PORCENTAJE, EN EL GRUPO DE 10 A 14 AÑOS, POR AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la CA en el grupo de 10 a 14 años por periodo.

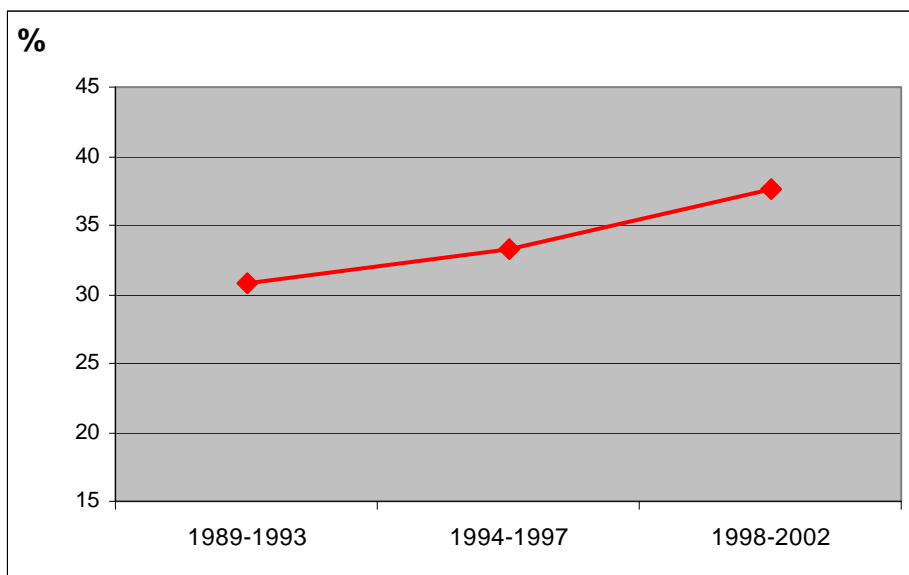
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 409 casos de DM1, con información sobre CA, en el grupo de 10 a 14 años. De estos, 126 casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA de 30,8 %.

Durante el periodo 1994-1997 el número de casos registrados de DM1 entre 10 y 14 años fue de 243, de los cuales 81 presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 33,3 %.

Durante el último periodo 1998-2002 se registraron 269 casos, 101 de ellos, 37,5%, presentaron CA en el diagnóstico.

Se observa, figura 4.39, una tendencia creciente en la frecuencia de CA en el diagnóstico por periodo.

FIGURA 4.39
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN ELGRUPO DE 10 A 14 AÑOS POR PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

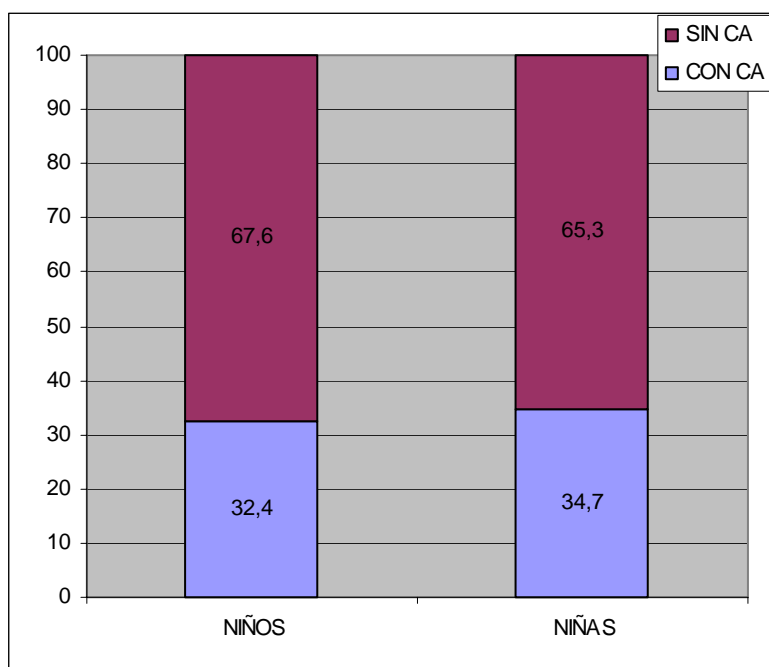


c) Distribución de la CA en el grupo entre 10 y 14 años por sexo

Durante el periodo 1989 y 2002 se registraron 308 casos de DM1 con presentación de CA en el diagnóstico: 164 niños y 144 niñas, que corresponden al 32,4% y 34,7% respectivamente de los casos.

En la figura 4.40 se representa el porcentaje de CA en ambos sexos al diagnóstico.

FIGURA 4.40
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN EL GRUPO ENTRE 10 Y 14 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



c.1) Distribución de la CA en el grupo entre 10 y 14 años por sexo y año de estudio.

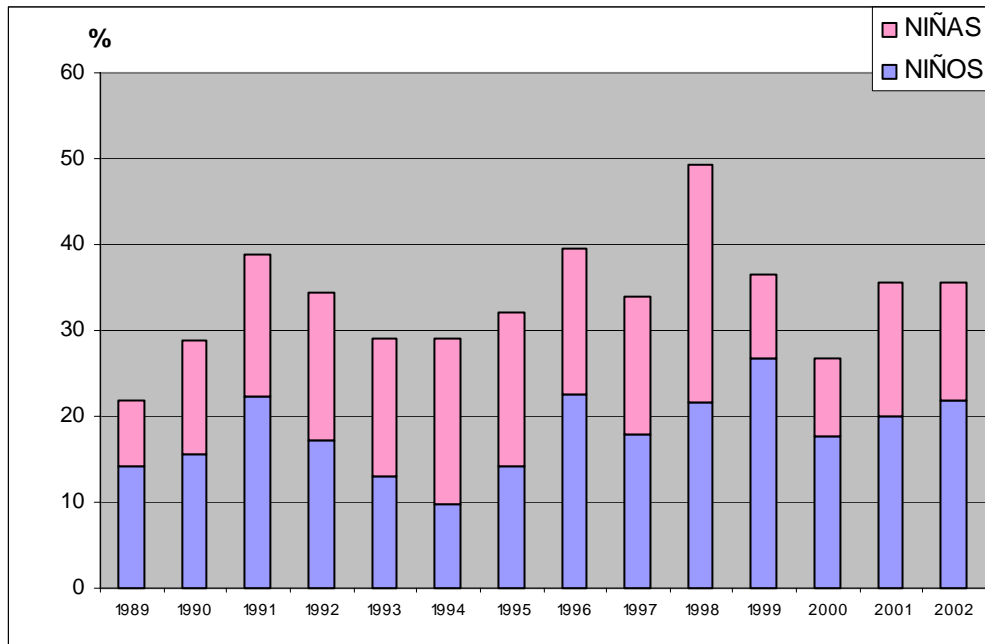
Durante los tres primeros años estudiados la proporción de CA registrada fue mayor en los niños, en el año 1992 se igualó mientras que en los siguientes tres años se invirtió, siendo mayor el porcentaje de niñas con diagnóstico de CA. respecto a los niños. Durante los últimos cuatro años del estudio la frecuencia de CA vuelve a ser superior en los niños, como al inicio.

De esta forma, globalmente, el porcentaje de CA es semejante en ambos sexos, como puede observarse en la tabla 4.28 y la figura 4.41.

**TABLA 4.28
PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL
GRUPO ENTRE 10 Y 14 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002**

	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
1989	21,8	14,1	7,7
1990	28,9	15,6	13,3
1991	38,8	22,4	16,5
1992	34,5	17,2	17,2
1993	29,0	13,0	15,9
1994	29,0	9,7	19,4
1995	32,1	14,1	17,9
1996	39,6	22,6	17,0
1997	34,0	18,0	16,0
1998	49,2	21,5	27,7
1999	36,6	26,8	9,8
2000	26,7	17,8	8,9
2001	35,6	20,0	15,6
2002	35,6	21,9	13,7
1989-2002	33,4	32,4	34,7

FIGURA 4.41
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL
GRUPO ENTRE 10 Y 14 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002



c.2) Distribución de la CA en el grupo entre 10 y 14 años por sexo y periodo.

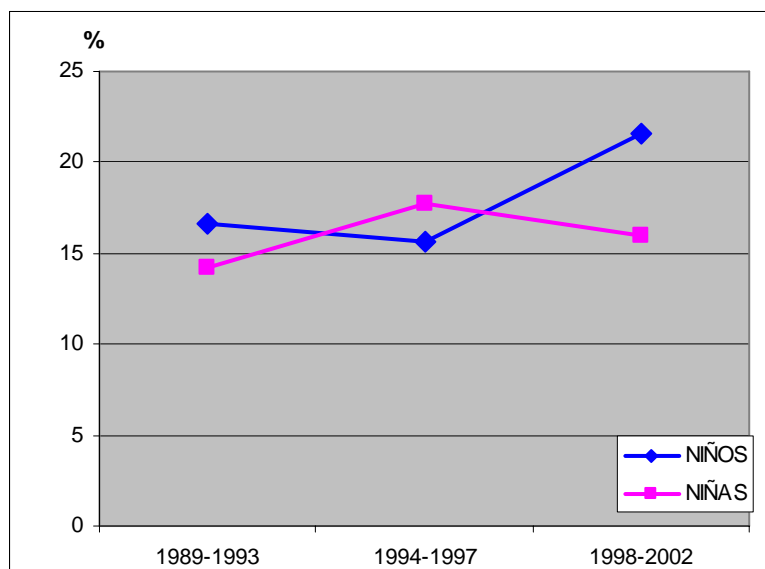
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 126 casos de DM1 con CA en el debut: 68 niños y 58 niñas, que corresponde a un porcentaje de 16,6% y 14,2% sobre el total de niños y niñas observados durante este periodo y con información sobre CA. Durante el periodo 1994-1997 el número de casos de CA registrado fue de 81: 38 casos de niños (15,6%) y 43 (17,7%) de niñas, mientras que en el periodo final 1998-2002 se observaron 101 casos: 58 niños y 43 niñas con proporción de CA de 21,6% y 16,0% respectivamente (tabla 4.29).

Se observa, en la figura 4.42, como la proporción de CA en los niños es mayor al inicio y final del periodo estudiado, mientras que las niñas presentan mayor proporción de CA a mitad del periodo.

TABLA 4.29
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL GRUPO ENTRE 10 Y 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO. CATALUÑA 1989-2002

PERIODO	Niños	% Niños	Niñas	% Niñas	% Total
1989-1993	68	16,6	58	14,2	30,0
1994-1997	38	15,6	43	17,7	33,3
1998-2002	58	21,6	43	16,0	37,5
1989-2002	164	32,4	144	34,7	33,4

FIGURA 4.42
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL GRUPO ENTRE 10 Y 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO. CATALUÑA 1989-2002



4.5.3. Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años de edad.

a) Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años por año de estudio.

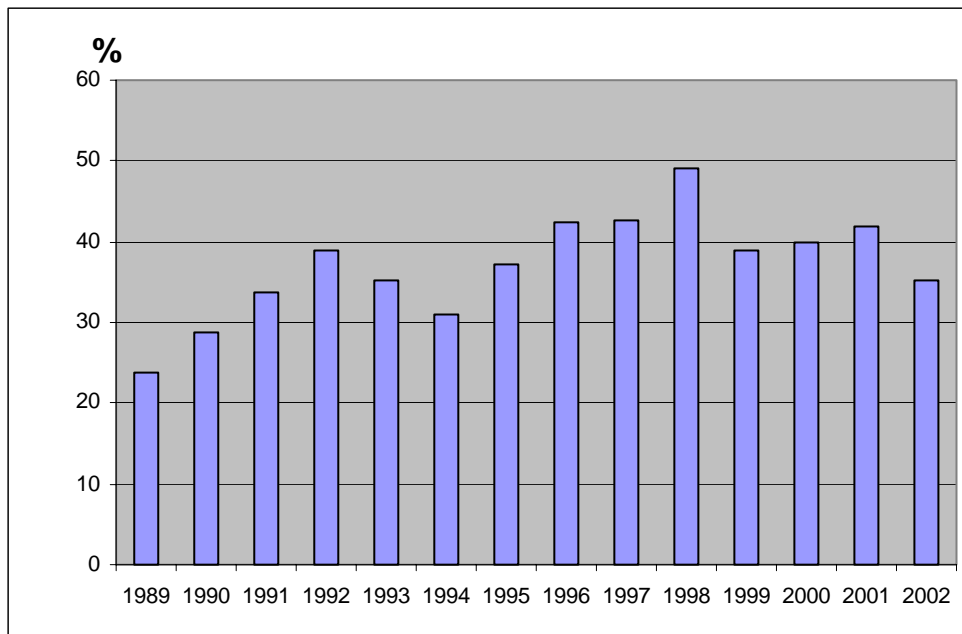
Durante los años 1989-2002 se diagnosticaron 1783 casos de DM1 menores de 15 años. Se dispone información sobre CA en 1744 casos.

Se ha analizado el número y el porcentaje de estos casos entre 0 y 14 años que presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 por año de estudio, tal como se muestra en la tabla 4.30 y figura 4.43. Se observa que, durante los primeros seis años de estudio, la proporción de casos de DM1 con CA fue menor que la media de CA de todo el periodo, a excepción del año 1992. A partir del año 1995 tiende a aumentar, siendo el porcentaje de CA de los siguientes años estudiados superior a la media de CA del periodo, exceptuando el último año.

TABLA 4.30
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA POR AÑO DE ESTUDIO EN EL GRUPO DE 0 A 14 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002

Año	Casos DM	Casos CA	%
1989	130	31	23,8
1990	156	45	28,8
1991	136	46	33,8
1992	141	55	39,0
1993	125	44	35,2
1994	116	36	31,0
1995	137	51	37,2
1996	113	48	42,5
1997	122	52	42,6
1998	124	61	49,2
1999	90	35	38,9
2000	103	41	39,8
2001	98	41	41,8
2002	153	54	35,3
89-02	1744	640	36,7

FIGURA 4.41
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL GRUPO DE 0 A 14 AÑOS EN
PORCENTAJE SEGÚN AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002



b) Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años por periodo.

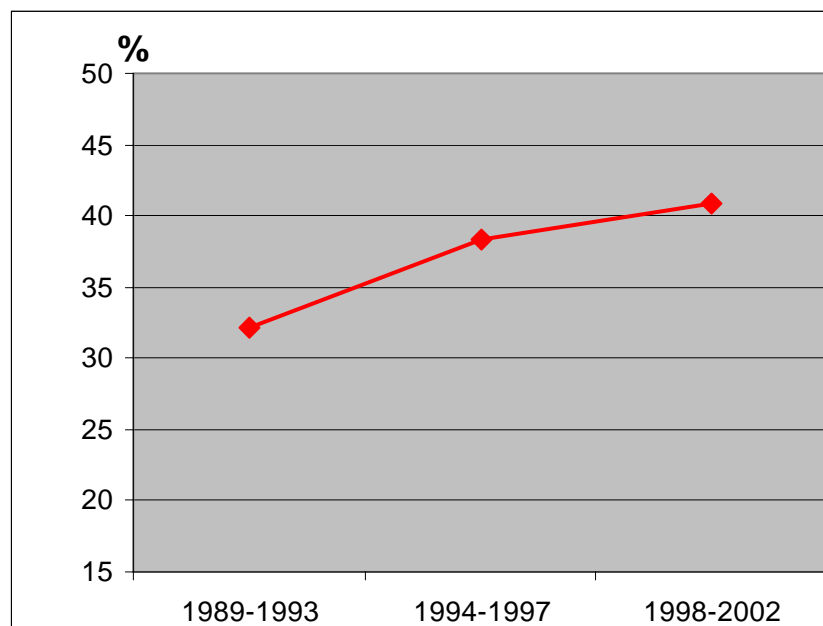
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 688 casos de DM1 en el grupo de 0 a 14 años con información sobre CA. De estos, 221 casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 32,1 %.

Durante el periodo 1994-1997 el número de casos registrados de DM1 con información sobre CA entre 0 y 14 años fue de 488, 187 de los casos presentaron CA en el diagnóstico. Esto corresponde a una proporción de CA del 38,3 %.

Durante el último periodo 1998-2002 se registraron 568 casos, de ellos, 232 (40,8%) presentaron CA en el diagnóstico.

Se observa, figura 4.44, una tendencia creciente en la frecuencia de CA en el diagnóstico por periodo estadísticamente significativa, $p=0,001$.

FIGURA 4.44
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN ELGRUPO DE 0 A 14 AÑOS POR PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

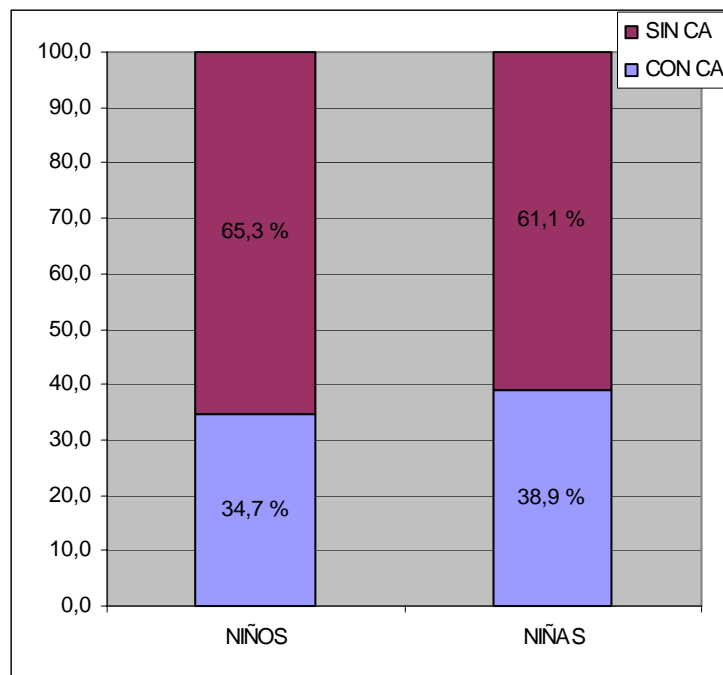


c) Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años por sexo

Durante el periodo 1989 y 2002 se registraron 640 casos de DM1 con presentación de CA en el diagnóstico: 317 niños y 323 niñas, que corresponde al 34,7% y 38,9% respectivamente. La proporción de CA global por sexo es superior en las niñas.

En la figura 4.45 se representa el porcentaje de CA en ambos sexos en el diagnóstico de la DM1.

FIGURA 4.45
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN EL GRUPO DE 0 A 14 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



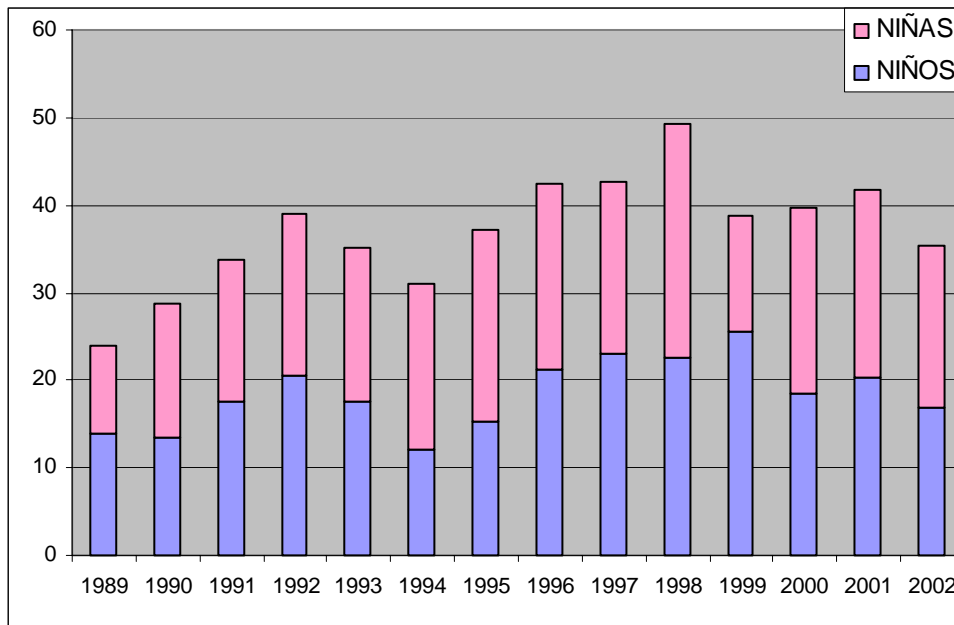
c.1) Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años por sexo y año de estudio.

La proporción de CA por sexo no presenta grandes diferencias cuando se observa por año de estudio. En general, durante los primeros años del periodo estudiado, es algo mayor en los niños, en cambio los años de mitad del periodo es superior en las niñas. Durante los últimos tres años estudiados, la proporción de CA observada es similar en ambos sexos, como se puede observar en la tabla 4.31 y la figura 4.46.

**TABLA 4.31
PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL
GRUPO ENTRE 0 Y 14 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002**

	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
1989	23,8	13,8	10,0
1990	28,8	13,5	15,4
1991	33,8	17,6	16,2
1992	39,0	20,6	18,4
1993	35,2	17,6	17,6
1994	31,0	12,1	19,0
1995	37,2	15,3	21,9
1996	42,5	21,2	21,2
1997	42,6	23,0	19,7
1998	49,2	22,6	26,6
1999	38,9	25,6	13,3
2000	39,8	18,4	21,4
2001	41,8	20,4	21,4
2002	41,8	20,4	21,4
89-02	36,7	34,7	38,9

FIGURA 4.46
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN
EL GRUPO ENTRE 0 Y 14 AÑOS POR SEXO Y AÑO DE ESTUDIO.
CATALUÑA 1989-2002



c.2) Distribución de la CA en el grupo de 0 a 14 años por sexo y periodo.

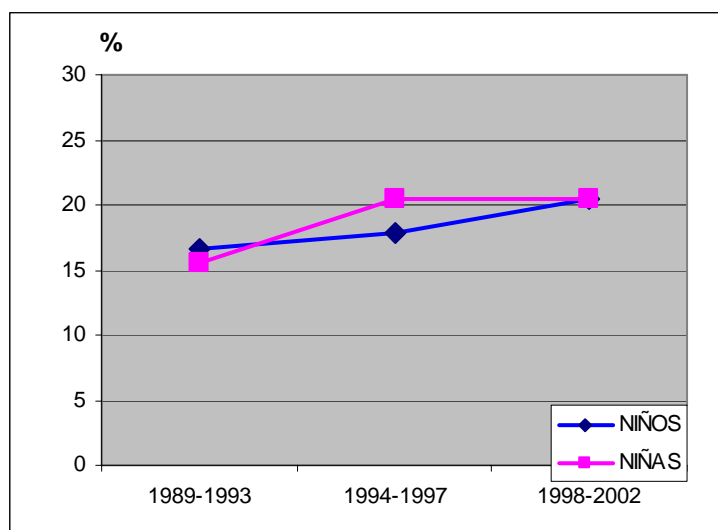
Durante el periodo 1989-1993 se registraron 221 casos de DM1 con CA en el debut: 114 niños y 107 niñas que corresponde a un porcentaje de 16,6% y 15,6% sobre el total de niños y niñas registrados durante este periodo y con información sobre CA. Durante el periodo 1994-1997 el número de casos de CA registrado fue de 187: 87 casos en niños (17,8%) y 100 (20,5%) en niñas, mientras que en el periodo final, 1998-2002, se observaron 232 casos: 116 niños y 116 niñas con igual proporción de CA de 20,4%, tabla 4.32.

Se observa, en la figura 4.47, como en ambos sexos la proporción de CA prácticamente coincide al inicio y final del periodo, mientras que en la mitad del periodo la proporción de niñas es superior a la de niños. La tendencia de la CA en los niños por periodo es ascendente, en cambio, en las niñas aumenta del primero al segundo y posteriormente se estabiliza.

TABLA 4.32
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE
LA DM1 EN EL GRUPO DE 0 A 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002

PERIODO	Niños	% Niños	Niñas	% Niñas	% Total
1989-1993	114	16,6	107	15,6	32,2
1994-1997	87	17,8	100	20,5	38,3
1998-2002	116	20,4	116	20,4	40,8
1989-2002	317	34,7	323	38,9	36,7

FIGURA 4.47
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EL
GRUPO DE 0 A 14 AÑOS POR SEXO Y PERIODO.
CATALUÑA 1989-2002



4.6. Asociación entre CA y presencia de antecedentes familiares en niños con DM1 menores de 5 años. Cataluña 1989-2002.

Se ha estimado la presentación de la diabetes con CA asociada a la existencia de antecedentes familiares con DM1 y DM2 con la finalidad de comparar si existen diferencias en la forma de presentación de la CA.

4.6.1. Distribución de la CA según antecedentes familiares de DM1.

Durante el periodo 1989 y 2002 se diagnosticaron 251 niños menores de 5 años con DM1. De ellos, 48 casos tenían antecedentes familiares de DM1 y en 187 no se refirieron antecedentes. En 16 casos no se dispone de información.

Entre los niños que tenían antecedentes familiares de DM1, 19 (39,6%), fueron diagnosticados con CA, y 29 niños (60,4%) sin CA. Entre los que no tenían antecedentes familiares de DM1, 99 (53,2%) presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 y 87 niños no. La proporción de CA en el diagnóstico de la DM1 fue mayor en el grupo que no tenía antecedentes familiares de DM1.

Se observa, en la tabla 4.33, la distribución del número de casos según la presencia de CA y antecedentes familiares de DM1.

TABLA 4.33
DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE MENORES DE 5
AÑOS CON DM1 SEGÚN LA PRESENCIA DE CA
Y ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM1.
CATALUÑA 1989-2002.

	CA +	CA -	NC	TOTAL
AF DM1 +	19	29	0	48
AF DM1 -	99	87	1	187
NC	7	9	0	16
TOTAL	125	125	1	251

El riesgo de desarrollar CA en los niños menores de 5 años con antecedentes familiares de DM1 es un 26% inferior al riesgo que presentan los que no tienen dichos antecedentes $RR = 0,74$; IC 95% (0,51 – 1,08); $p = 0,093$. Es decir, la presencia de antecedentes familiares de DM1 parece proteger frente al diagnóstico de la diabetes con CA, cuando se comparan estos niños con los que no tienen dichos antecedentes, aunque esta asociación no alcanza la significación estadística ($P > 0,05$).

4.6.2. Distribución de la CA según antecedentes familiares de la DM2.

De los 251 niños menores de 5 años diagnosticados con DM1, 77 tenían antecedentes familiares de DM2 y en 158 no se refirieron antecedentes. En 16 casos no se dispone de información sobre este dato.

Entre los niños que tenían antecedentes familiares de DM2, 34 fueron diagnosticados con CA (44,1%), y 43 niños sin CA. Entre los que no tenían antecedentes familiares de DM2, 85 (54,2%), presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 y 72 niños no. La proporción de CA en el diagnóstico de la DM1 fue semejante en ambos grupos con y sin antecedentes familiares de DM2.

Se observa en la tabla 4.34 la distribución del número de casos según la presencia de CA y antecedentes familiares de DM2.

TABLA 4.34
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS CON DM1 SEGÚN LA PRESENCIA
DE CA Y ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM2.
CATALUÑA 1989-2002

	CA +	CA -	NC	TOTAL
AF DM2 +	34	43	0	77
AF DM2 -	85	72	1	158
NC	6	10	0	16
TOTAL	125	125	1	251

El riesgo de desarrollar CA en los niños menores de 5 años con antecedentes familiares de DM2 es muy poco inferior, (18%), al riesgo que presentan los que no tienen dichos antecedentes RR = 0,82; IC 95% (0,61 – 1,09); p = 0,152.

Los niños con DM1 menores de 5 años con antecedentes familiares de DM2 están menos protegidos frente al diagnóstico de la DM1 con CA, que los que tienen antecedentes familiares de DM1.

4.7. Distribución del peso al nacer en los niños con DM1 menores de 5 años. Cataluña 1989-2002.

Se ha analizado el peso al nacer de los niños que desarrollaron DM1 antes de los 5 años. Como esta variable no está incluida en la hoja del registro de diabetes, se han utilizado como fuente de información los datos del registro de Salud Maternoinfantil de Cataluña, iniciado en 1993.

De los 251 niños con DM1 menores de 5 años se conoce el peso al nacer de 120 niños nacidos entre los años 1993 y 2001: 65 niños y 55 niñas.

Se ha clasificado el peso al nacer según las recomendaciones de Styne (Styne DM, 1998) en: bajo peso para la edad gestacional (BPEG): peso < P10; peso adecuado para la edad gestacional (PAEG): peso \geq P10 y \leq P90 y peso elevado para la edad gestacional (PEEG): peso > P90.

De los 120 niños de los que se dispone de datos, 11 (9,2%), nacieron con BPEG: 6 niños y 5 niñas; 83 (69,2%), con PAEG: 50 niños y 33 niñas y 16 (13,3%), con PEEG. En 10 casos (8,3%), no se dispone de información completa, tabla 4.35.

TABLA 4.35
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DEL PESO AL NACER DE LOS NIÑOS CON DM1 MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO.

	NIÑOS	%	NIÑAS	%	TOTAL	%
BPEG	6	9,2	5	9	11	9,2
PAEG	50	77	33	60	83	69,2
PEEG	5	7,7	11	20	16	13,3
NC	4	6,1	6	11	10	8,3
TOTAL	65	100	55	100	120	100

Se ha comparado el peso al nacer de la población de niños con DM1 con la población de nacidos en Cataluña durante los años 2000-2002. Para ello se han utilizado los patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término de Barcelona (tablas de Carrascosa y col, 2004). En la tabla 4.36, se expone la distribución del número de casos y del porcentaje del peso al nacer de los niños con DM1 y de la población general de Cataluña.

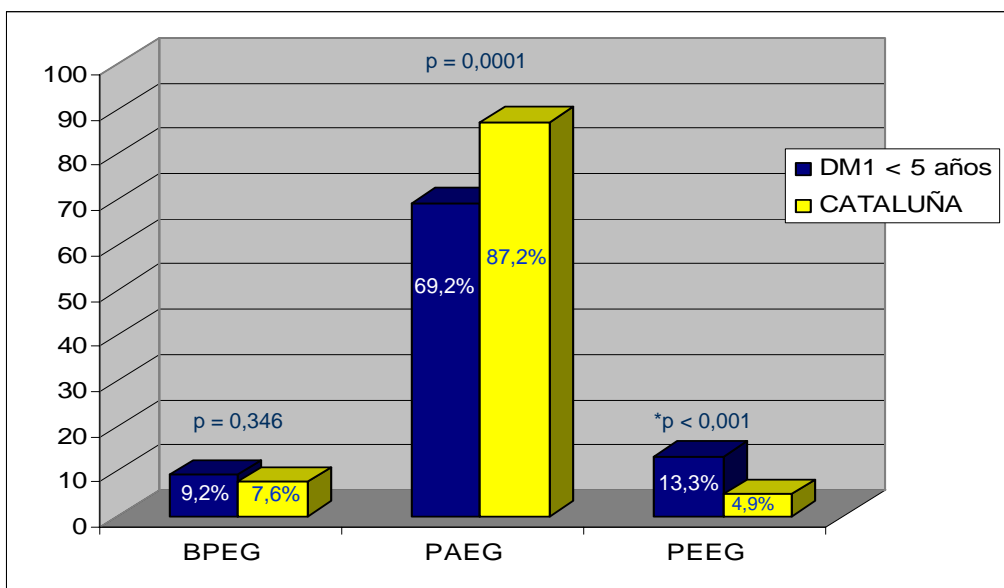
TABLA 4.36
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DEL PESO AL NACER DE LOS NIÑOS CON DM1 MENORES DE 5 AÑOS Y DE LA POBLACIÓN DE CATALUÑA.

	CON DM1		CATALUÑA		P
	N	%	N	%	
BPEG	11	9,2	14.946	7,6	0,346
PAEG	83	69,2	171.640	87,2	0,0001
PEEG	16	13,3	9.711	4,9	<0,001
NC	10	8,3	556	0,3	
TOTAL	120	100	196.853	100	

El análisis estadístico, test de comparación de proporciones Chi cuadrado y Odds Ratio con intervalo de confianza al 95%, se ha realizado con los 110 niños con DM1 y los 196.297 de la población general de los que se disponía de información completa.

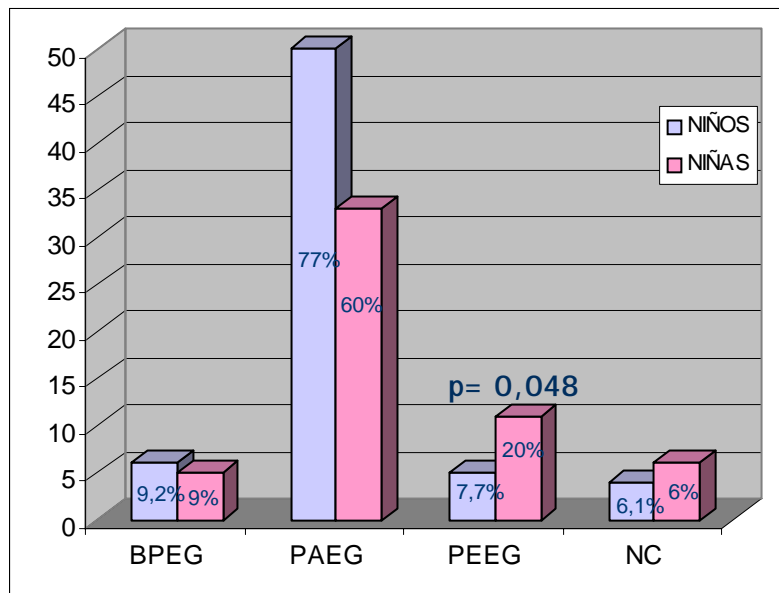
El riesgo de desarrollar DM1 en los niños que presentaron peso elevado al nacer es el triple del que presentan los niños con normo y bajo peso en conjunto; OR = 3,27; IC 95% (1,85 - 5,69); $p < 0,0001$, figura 4.48.

FIGURA 4.48
COMPARACIÓN DEL PESO AL NACER DE LOS NIÑOS CON DM1 MENORES DE 5 AÑOS Y DE LA POBLACIÓN DE CATALUÑA



La población de niños con DM1 menores de 5 años se ha distribuido por sexo según el peso al nacer, (tabla 4.35). El análisis estadístico muestra que entre los niños con DM1, el riesgo de haber presentado PEEG es tres veces superior en las niñas que en los niños; OR = 3,00; IC 95% (0,88 - 11,72); $p = 0,048$, aunque esta asociación se halla en el límite de la significación estadística, figura 4.49.

FIGURA 4.49
DISTRIBUCIÓN DEL PESO AL NACER DE LOS NIÑOS
CON DM1 MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO



4.8. DM1 en emigrantes menores de 5 años. Cataluña 1989-2002.

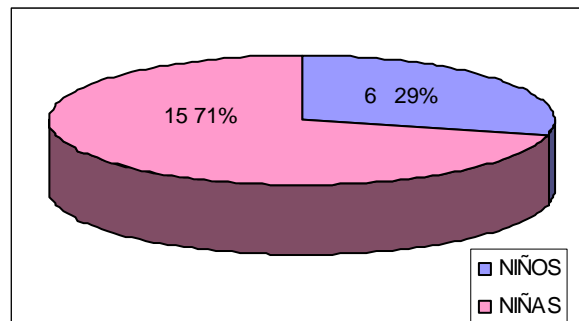
Descripción de los casos observados.

Se ha examinado el diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años en la población emigrante. Se han considerado emigrantes a los niños que han nacido en otros países y han emigrado a Cataluña, y a los hijos de padres emigrantes nacidos en Cataluña.

4.8.1. Distribución del número de casos de DM1 en emigrantes menores de 5 años según sexo, año de estudio y periodo.

De los 251 niños diagnosticados de DM1 antes de los 5 años en Cataluña entre el 1 de Enero de 1989 y el 31 de Diciembre de 2002, se han registrado 21 casos de niños de procedencia emigrante: 6 niños y 15 niñas que corresponden al 29% y 71% respectivamente, como se refleja en la figura 4.50.

FIGURA 4.50
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1
EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



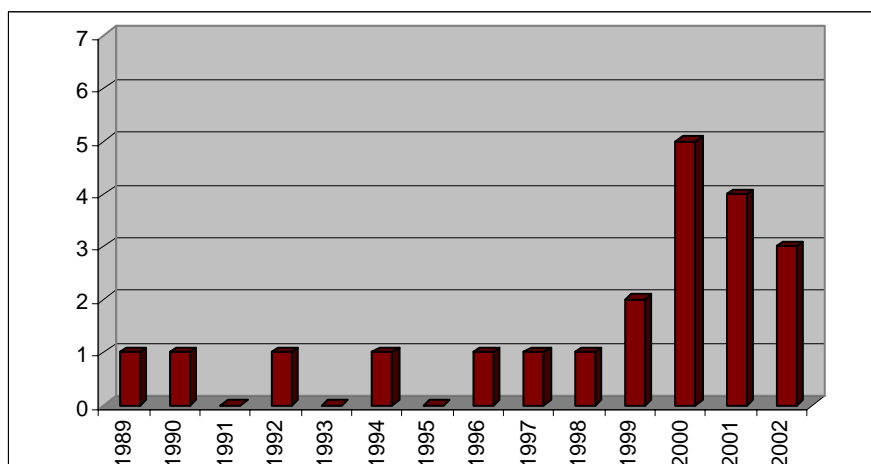
En la tabla 4.37 se describe la distribución del número de casos por sexo y año de estudio. Se observa un incremento del número de casos de DM1 en ambos sexos, especialmente en niñas, durante los tres últimos años, de manera que, en conjunto, las dos terceras partes de los casos se han observado en el último período de estudio.

TABLA 4.37
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1
EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO
Y AÑO DE ESTUDIO. CATALUÑA 1989-2002

AÑO	NIÑAS	NIÑOS	CASOS
1989	1	0	1
1990	1	0	1
1991	0	0	0
1992	0	1	1
1993	0	0	0
1994	1	0	1
1995	0	0	0
1996	0	1	1
1997	1	0	1
1998	0	1	1
1999	1	1	2
2000	5	0	5
2001	2	2	4
2002	3	0	3
89-02	15	6	21

En la figura 4.51, mediante un diagrama de barras, se muestra la distribución por año del número de casos en ambos sexos.

FIGURA 4.51
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE DM1
EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS POR AÑO.
CATALUÑA 1989-2002



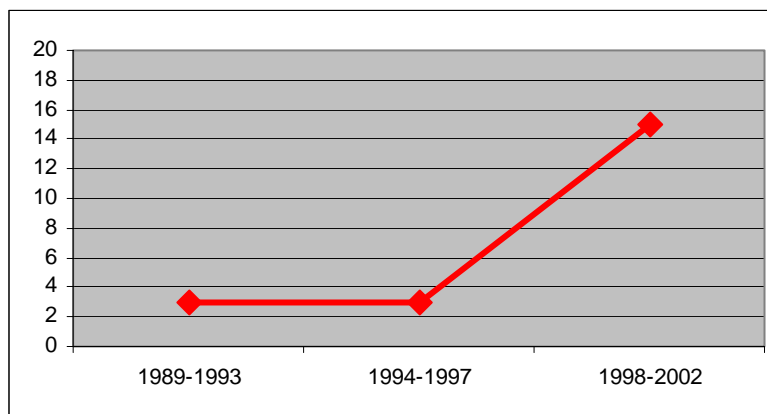
Durante el primer periodo, correspondiente a los años 1989-1993, se han registrado 3 casos, igual que durante el segundo, correspondiente a los años 1994-1997. Durante el último periodo 1998-2002, se ha registrado el mayor número de casos, 15, como se observa en la tabla 4.38.

La tendencia del número de casos de DM1 en emigrantes menores de 5 años nos muestra una línea creciente a partir del segundo periodo, figura 4.52.

TABLA 4.38
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE
DM1 EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS
POR PERIODO. CATALUÑA 1989-2002.

PERIODO	CASOS
1989-1993	3
1994-1997	3
1998-2002	15
1989-2002	21

FIGURA 4.52
TENDENCIA DE LA DM1 EN EMIGRANTES
MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



4.8.2. Características clínicas de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1. Cataluña 1989-2002

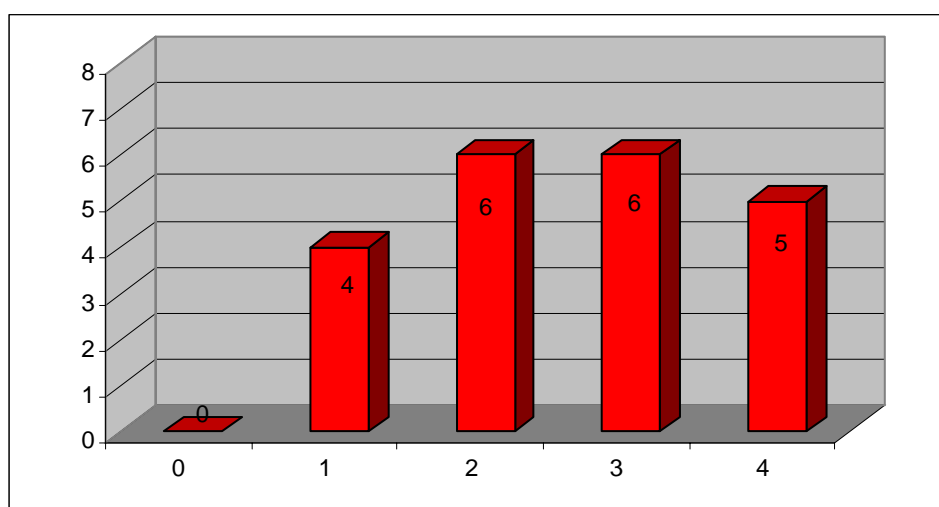
a) Distribución de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1 por edad.

Los 21 niños con DM1 menores de 5 años emigrantes, registrados durante el periodo 1989 y 2002, se distribuyen por edad, al diagnóstico de la DM1, con un porcentaje muy similar, como puede observarse en la tabla 4.39 y en la figura 4.53, a excepción de los menores de 1 año en los que no se ha diagnosticado ningún caso.

TABLA 4.39
NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE NIÑOS EMIGRANTES
MENORES DE 5 AÑOS CON DM1 POR EDAD. CATALUÑA 1989-02.

Edad (años)	Nº Casos	%
0-1	0	0
>1 y ≤ 2	4	19
>2 y ≤ 3	6	28,6
>3 y ≤ 4	6	28,6
>4 ≤ 5	5	23,8
0-5	21	100

FIGURA 4.53
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS EMIGRANTES MENORES DE 5
AÑOS CON DM1 POR EDAD. CATALUÑA 1989-2002.

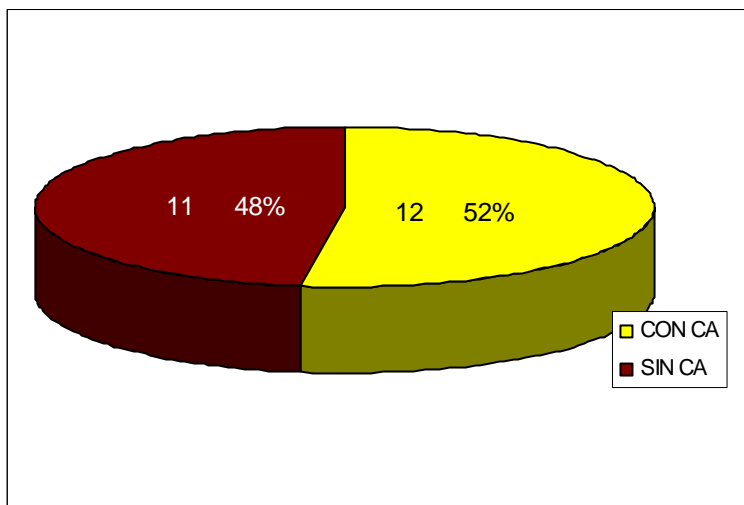


b) Distribución de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1, según la forma de presentación.

Se analizó la forma de presentación de la DM1 en el momento del diagnóstico según que esta se presentase con hiperglucemia simple, cetosis o cetoacidosis (CA), entendiendo por CA: $\text{ph} < 7,30$, y/o bicarbonato < 15 meq/l).

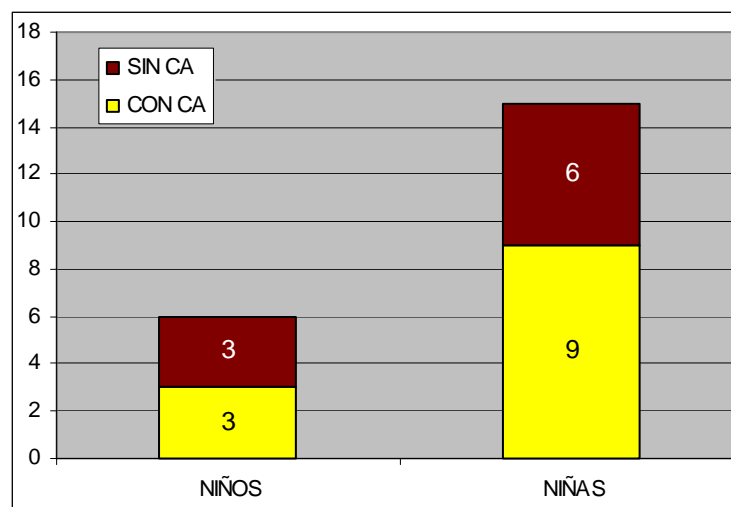
De los 21 niños emigrantes menores de 5 años diagnosticados de DM1 durante este periodo, 12 casos (52%), presentaron CA en el diagnóstico, figura 4.54.

FIGURA 4.54
PROPORCIÓN DE CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2002



Como se observa en la figura 4.55, de los 6 niños emigrantes con diagnóstico de DM1 antes de los 5 años, 3 (50%) presentaron CA. De las 15 niñas registradas con DM1 antes de los 5 años, en 9 casos el diagnóstico se realizó con CA (60%).

FIGURA 4.55
DISTRIBUCIÓN DE LA CA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DM1
EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS POR SEXO.
CATALUÑA 1989-2002



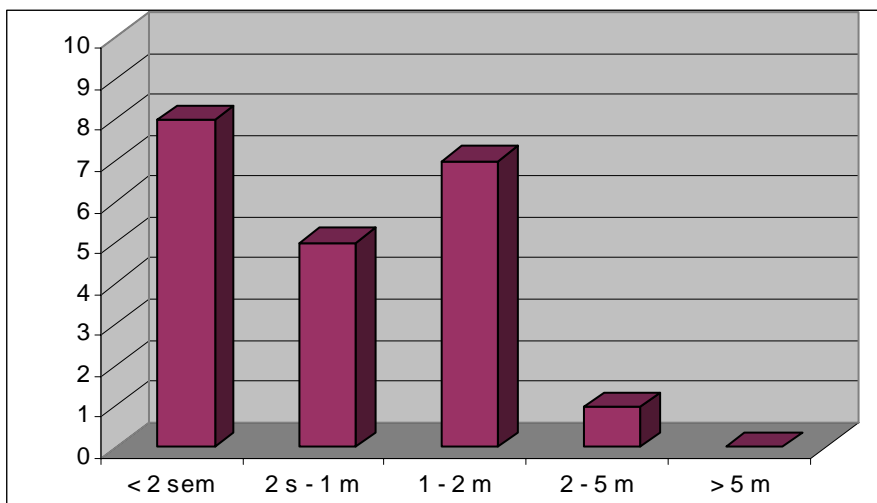
c) Distribución de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1 según la duración de los síntomas previos al diagnóstico.

Se registró la duración de los síntomas típicos del debut diabético: poliuria, polidipsia, polifagia, etc. antes del diagnóstico de la diabetes.

El 62% de los niños fueron diagnosticados con una duración de síntomas previos al diagnóstico menor a un mes. En la tabla 4.40 y figura 4.56 se muestran los datos obtenidos. No se diagnosticó ningún niño con una duración de síntomas mayor a 5 meses.

TABLA 4.40 Y FIGURA 4.56
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE DM1 EN EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS SEGÚN LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNOSTICO. CATALUÑA 1989-2002

Tiempo	N °Casos	%
< 2 sem	8	38,0
≥ 2 s - <1 m	5	23,8
≥ 1 m - < 2 m	7	33,4
≥ 2 m - <5 m	1	4,8
≥ 5 m	0	0
Total	21	100

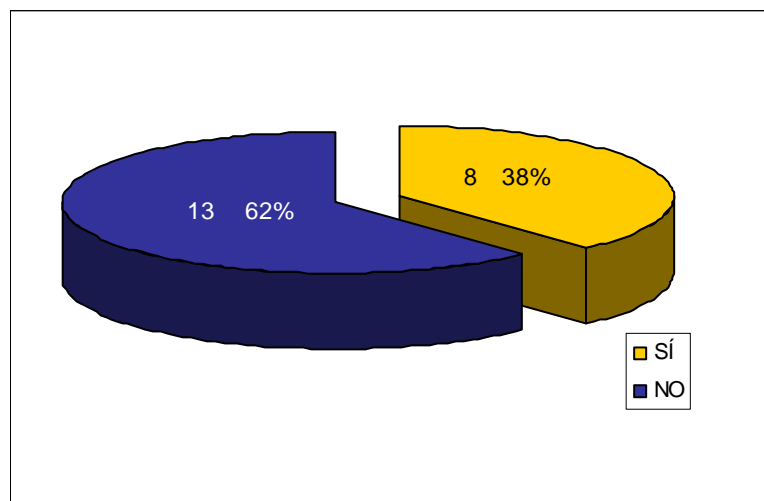


d) Distribución de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1 según la presencia de antecedentes familiares de diabetes.

Se registraron los antecedentes familiares de DM1 y DM2 entre los niños emigrantes diagnosticados de DM1 antes de los 5 años.

En 8 casos (38%) existían antecedentes familiares: 2 casos de DM1 y 8 de DM2. En la figura 4.57 se representa el número y la proporción de los casos según la presencia o no de antecedentes familiares de diabetes.

FIGURA 4.57
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS EMIGRANTES MENORES DE 5 AÑOS CON DM1 SEGÚN LA EXISTENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM. CATALUÑA 1989-2002

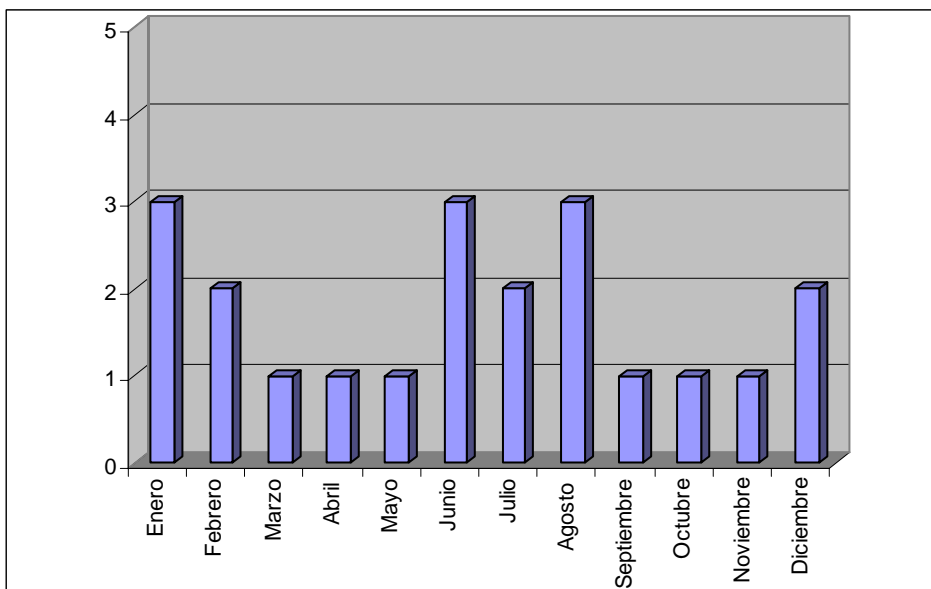


e) Distribución de los niños emigrantes menores de 5 años con DM1 según el mes de diagnóstico.

En la figura 4.58 se muestran los casos de emigrantes menores de 5 años con DM1 diagnosticados en Cataluña, según el mes de diagnóstico correspondientes al periodo 1989-2002.

Se observa una mayor incidencia en los meses de máxima y mínima temperatura. Así durante los meses de Junio, Julio y Agosto se registró el 38% de casos y durante los meses de Diciembre, Enero y Febrero el 33%.

**FIGURA 4.58
DISTRIBUCIÓN DE LOS EMIGRANTES MENORES DE 5
AÑOS CON DM1 SEGÚN EL MES DE DIAGNÓSTICO.
CATALUÑA 1989-2002**



5. DISCUSIÓN

5.1. Aspectos metodológicos del registro.

Los registros son la fuente inicial para los estudios de base poblacional y suministran los datos para calcular la incidencia de la enfermedad y determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes. El registro de DM1 de Cataluña, iniciado en 1987, ha constituido la fuente principal de identificación de todos los casos nuevos de DM1 menores de 5 años a partir de esta fecha.

El éxito de los registros radica en la declaración del mayor número de casos existentes, es decir, en lograr una alta exhaustividad o cobertura. Para ello se precisa de la colaboración y el esfuerzo de los profesionales sanitarios que realizan la declaración, al no ser la DM1 una enfermedad de declaración obligatoria. Motivar a los profesionales que participan en la declaración forma parte de las tareas de los responsables del registro que revierte en su continuidad.

Otro aspecto que ayuda a garantizar el mantenimiento de los registros es su institucionalización, como lo recoge un documento de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1992). La vinculación del registro de Cataluña a un organismo oficial como el Departamento de Salud ha influido en su continuidad y consolidación.

Un aspecto importante a resaltar es el grado de exhaustividad que, en el grupo de DM1 menores de 5 años en el registro de Cataluña, es del 98%. Este elevado grado de cobertura puede ser debido a varios factores: por una parte el niño pequeño con sospecha de diagnóstico de diabetes siempre es remitido al hospital y el seguimiento posterior se considera de ámbito hospitalario; la diabetes del niño de esta edad casi siempre es de tipo 1 y es difícil confundirla con otros tipos de diabetes. Por otra parte, las colonias de diabéticos junto con otras actividades fomentadas por la asociación de diabéticos constituyen una fuente de información importante, permitiendo detectar casos de años anteriores no declarados inicialmente. Este dinamismo constituye una característica del registro.

En cuanto al grado de cumplimentación de las variables de la hoja de declaración del registro se constata que los datos de filiación y los clínicos, de cara a poder obtener los datos de incidencia, han sido correctamente rellenados. En cambio en los datos optativos, la falta de cumplimentación ha dificultado el análisis de las características clínicas asociadas al diagnóstico de la diabetes, concretamente los referentes a la lactancia materna y pérdida inicial de peso.

5.2. Estimación del número de casos e incidencia de la DM1 en menores de 5 años.

En Cataluña, en el periodo 1989-2002, la incidencia media anual observada ha sido de 6,28 (IC 95%: 5,53-7,11) nuevos casos de diabetes en menores de 5 años por 100.000 habitantes. La incidencia varía desde la menor observada en el año 1989 de 3,37 hasta la mayor correspondiente al año 1997 con 33 casos registrados e incidencia de 12,26, el doble de la media observada durante este periodo. Se ha estudiado la distribución de DM1 del año 1997 por región sanitaria y municipio buscando una zona de mayor incidencia sin encontrar diferencias significativas. Este incremento tan importante de incidencia del año 1997 no se ha observado en los otros grupos de edad durante el mismo año.

Hasta la fecha, son pocos los estudios españoles de incidencia en los que se han analizado con profundidad datos de incidencia de DM1 en menores de 5 años. La mayoría de estudios españoles han publicado la incidencia de DM1 en menores de 15 años.

En el estudio de Madrid durante el periodo 1985-1988, la incidencia estimada en menores de 5 años fue de 7/100.000/año (Serrano-Ríos M et al, 1990); el de Navarra durante los años 1975-1991 registró una incidencia de 5,5/100.000/año (Chueca M et al, 1997); en Cataluña (1987-1990) de 4,4/100.000/año (Goday A, Castell C et al, 1992).

En otras zonas de España, en cambio, se han registrado valores de incidencia a esta edad más elevada: En Canarias, la incidencia correspondiente a

los años 1995 y 1996, fue de 15,3/100.000/año, (Carrillo Domínguez A et al, 2000); en Andalucía (provincias de Granada, Sevilla y Málaga) la incidencia fue de 12,4/100.000/año durante los años 1998-2000 (López-Siguero JP et al, 2001); en Aragón, en el periodo 1991-1999, la incidencia de DM1 fue de 9,8/100.000/año (Soria J, 2001) y en Cáceres la incidencia registrada durante los años 1988-1999 de fue de 12,7/100.000/año (Lora-Gómez RE et al, 2005). Los datos más actuales del Instituto de Salud Pública de Madrid del periodo 1996-2001 aportan incidencia en menores de 5 años de 12,1/100.000/año (Boletín Epidem, 2001).

Así pues, la incidencia de DM1 en menores de 5 en Cataluña es menor que en el resto de regiones españolas estudiadas y semejante al estudio previo de Cataluña y el de Navarra, si se compara sólo con los datos del primer periodo del estudio (tabla 4.2). Estas diferencias pueden ser reales o deberse a las diferencias metodológicas de la obtención de datos o de la duración del periodo.

Sorprende la alta incidencia de algunas áreas geográficas de España comparadas con Cataluña e incluso con otros países de Europa, como por ejemplo Canarias que registra una incidencia de 15,3 elevadísima comparada con los países de África situados en su misma latitud. La incidencia registrada en Canarias es semejante a la de Kuwait, Canadá y algunos países nórdicos europeos, aunque hay que considerar, que al ser un estudio que sólo abarcó un periodo de dos años, no puede descartarse la posibilidad de un brote epidémico.

Esta baja incidencia que existe entre Cataluña no es probable que sea debida a pérdidas de casos, ya que el nivel de exhaustividad y seguridad del registro es elevado. Se podría relacionar con la menor proporción de obesidad infantil que existe en Cataluña respecto a otras regiones, especialmente Canarias y Andalucía, donde se han registrado las cifras más elevadas de obesidad infantil a través del estudio Enkid de los años 1998-2000 (Serra L et al, 2003).

Se podría especular que los diferentes hábitos de alimentación y concretamente el aumento de energía de los alimentos y secundariamente de la masa grasa, podría haber contribuido al incremento de incidencia de DM1 a

través de la sobrecarga de las células β por mayor demanda de insulina, como sugiere la hipótesis del acelerador (Wilkin TJ, 2001).

También se ha considerado que los mismos factores que favorecen la DM2 en los adultos, obesidad y sedentarismo, puedan influir en la diabetes autoinmune a través de la resistencia insulínica que ocasiona y se teorizó primero sobre la existencia de una relación entre ambos tipos de diabetes (Kibirige M et al, 2003) y se demostró después que existe una interacción genética entre la DM1 y DM2 (Fujisawa T et al, 2004).

Así, la mayor prevalencia observada de la DM2 en adultos en las regiones del Sur de España, Canarias, Andalucía y Extremadura, podría haber influido en el aumento de incidencia de la DM1 al compartir algunos de los factores de riesgo.

La incidencia en menores de 5 años en Europa es muy variable y en general se relaciona con la incidencia registrada en menores de 15 años. Se barajan cifras tan bajas como las de Rumania (Ionescu C et al, 2004) con incidencia de 2,2/100.000/año y Letonia 3,6/100.000/año frente a las más elevadas de Finlandia (Karvonen M et al, 2005) 33,1/100.000/año, Suecia 20,9/100.000/año y Cerdeña 30,2/100.000/año (Casu A et al, 2004). Los países europeos en los que se registra una incidencia de DM1 en menores de 5 años más similar a la de Cataluña son: Italia 6,6/100.000/año; Portugal 6,6/100.000/año; Grecia 6,8/100.000/año y Bélgica 6,4/100.000/año (Karvonen M et al, 2005). A excepción de Bélgica, se trata de países próximos geográficamente y con clima cálido, mediterráneo. Se podría pensar en un factor medioambiental como el clima o la dieta que influyera en la incidencia de la DM1 en estas edades. La incidencia de DM1 en menores de 5 años en Cataluña está situada en un lugar intermedio comparada con otros países europeos.

A nivel mundial, en el continente africano, el país que tiene la incidencia de DM1 en niños de 0-4 años más similar a la de Cataluña es Túnez, un país que comparte también el Mediterráneo, cuya incidencia es de 4,2/100.000/año.

En Asia prácticamente no se registran casos de DM1 a esta edad. Así, en China, Corea del Sur y Pakistán tienen una incidencia $< 0,5/100.000/\text{año}$; destaca Kuwait (Abdul-Rasoul M et al, 2002) con una incidencia de $12,3/100.000/\text{año}$, proporcional a la elevada incidencia observada en menores de 15 años.

Junto con Kuwait, los otros países no europeos que registran mayor incidencia de DM1 son Canadá, (región de Avalon) (Newhook LA et al, 2004) $14,7/100.000/\text{año}$ y Nueva Zelanda (Campbell-Stokes PL et al, 2005) con incidencia de $11,2/100.000/\text{año}$.

Durante los 12 años, objeto del estudio, el número de casos registrados en números absolutos en Cataluña ha sido de 251 menores de 5 años, cifra muy semejante al número de casos observados en Cerdeña, 256 (Casu A et al, 2004). durante un periodo similar 1989-1999. Aunque los números absolutos no son comparables, el contraste de incidencia de DM1 en esta edad entre Cerdeña y Cataluña, $30,2$ y $6,2/100.000/\text{año}$ respectivamente, nos indica la menor población de niños menores de 5 años de esta isla.

También sorprende la elevada incidencia registrada en Avalon (Canadá) (Newhook LA et al, 2004) en menores de 5 años, $14,7/100.000/\text{año}$, con sólo 35 casos en números absolutos durante 15 años durante el periodo (1987-2002). En cambio en Creta (Mamoulakis D et al, 2003) durante un periodo de 11 años (1990-2001) se registran 19 casos siendo la incidencia mucho menor, $4,4/100.000/\text{año}$.

5.2.1. Tendencia de la incidencia de la DM1 en menores de 5 años.

Al analizar la incidencia de DM1 en menores de 5 años en tres periodos de tiempo se detecta un incremento en la incidencia, significativo en el segundo periodo, que casi duplica la incidencia respecto al primero. También se ha observado un aumento en valores absolutos del número de casos de DM1 en menores de 5 años, a lo largo de los años y en los periodos estudiados (tabla 4.1). Así, la tendencia de la incidencia de DM1 en menores de 5 años en Cataluña muestra una línea creciente durante todo el periodo. Esta tendencia no

puede ser explicada por el descenso de la población de esta edad, ya que a partir del año 1997 se está asistiendo a una recuperación de la natalidad, más evidente en los dos últimos años, que se refleja en un aumento discreto de la población en los niños más pequeños.

En España, los únicos datos publicados comparativos de incremento de incidencia a esta edad corresponden a la comunidad de Madrid que registró una incidencia en el grupo de 0-4 años durante el periodo 1985-1988 de 7/100.000/año (Serrano-Ríos M et al, 1990) y en el periodo 1996-2001 de 12,1/100.000/año (Bol. Epidemiológico, 2002). Se observa un incremento importante entre la incidencia de los dos estudios madrileños, pero dentro del periodo 1996-2001 no se registra una tendencia ascendente al ser la incidencia del último año estudiado (año 2001) inferior a la de los años anteriores, lo cual no ocurre en el estudio de Cataluña. Hay que tener en cuenta que con el paso del tiempo, la metodología epidemiológica puede no ser la misma.

En el estudio multicéntrico europeo (EURODIAB) se observa un incremento de incidencia en todos los grupos de edad y especialmente en el de menores de 5 años, durante el periodo 1989-1998 (Green A et al, 2001). El promedio de incremento anual de incidencia en menores de 15 años es de 3,2%.

Existen diferencias de incremento anual de incidencia entre grupos de edad siendo mayor para el grupo de 0-4 años: 4,8%, comparado con los grupos de 5-9 años: 3,7% y de 10-14 años: 2,1%.

Este incremento de incidencia observado en menores de 15 años no ha sido uniforme en toda Europa, sino especialmente en países con baja incidencia de DM1 del Centro y del Este de Europa, como Hungría, Eslovaquia (Michalkova D et al, 2004) y Polonia (Pilecki O et al, 2003), donde se han registrado aumentos superiores y significativos a la media europea de 6,1%, 6,3% y 7,5% respectivamente. Se ha especulado que estos países podrían estar en un estadio inicial de la evolución natural de la diabetes o de su registro.

En cambio los países de mayor incidencia, Finlandia, Cerdeña y Suecia, registran escasos incrementos, 4,2%, 1,4% y 3,6% respectivamente, e incluso se ha observado disminución de la incidencia, -1,4% y -11,1% en países con

probada incidencia muy alta y alta como Noruega y Dinamarca respectivamente. Estos países de elevada incidencia y rápido incremento de diagnósticos de DM1 parece que han alcanzado una meseta de estabilidad de la diabetes. Los países de Europa en los que se han registrado mayor incremento de DM1 son Bélgica (15,6%) y Luxemburgo (17,0%), aunque hay que tener en cuenta la menor población infantil y el escaso número de diagnósticos de DM1 menores de 15 años en estos países, 95 y 39 casos en números absolutos respectivamente.

Estudios recientes realizados en diferentes países de Europa reflejan este incremento de incidencia y de tendencia de incidencia, concretamente en el grupo de los menores de 5 años.

El estudio de incidencia de DM1 de Oxford durante el periodo 1985-1995 (Gardner SJ et al, 1997) describe un incremento medio de incidencia de DM1 en menores de 15 años del 4%. Este aumento es debido sobre todo al grupo de 0-4 años con elevada incidencia, 12,7/100.000/año, e incremento anual del 11%. No encuentran diferencias entre sexos. Otros estudios efectuados en Inglaterra, en Leicester y Yorkshire, también muestran aumentos de incidencia en este grupo de edad (Gardner SJ et al, 1997).

En Alemania se observó durante el periodo 1993-1995 una incidencia anual media de DM1 en menores de 5 años de 8,1/100.000/año, con incremento de incidencia de 6,8, 7,8 y 9,6/100.000/año, en los tres años registrados, sólo en el grupo de menores (Rosembauer J et al, 1999).

En el primer registro de incidencia de DM1, que se realizó en Checoslovaquia durante los años 1990-1997, también se observó un incremento de incidencia de DM1 en menores de 15 años de 4,3%, siendo debido al aumento de incidencia en el grupo de 0-4 años (6,9%) (Cinek O et al, 2000).

En Polonia (Jarosz-Chobot P et al, 2000), los autores refieren un incremento de incidencia en menores de 5 años que pasó de 1,09/100.000/año en el año 1989 a 6,75/100.000/año en el año 1997. El aumento de diagnósticos en este grupo de edad contribuyó a aumentar la incidencia global de menores de 15 años en un periodo de 8 años.

En Suiza se observa que la incidencia de DM1 en el grupo de 0-4 años se cuadriplica entre los años 1991-1999 registrando una incidencia de 2,4/100.000/año en 1991 y de 10,5 en el año 1999 que corresponde a un incremento anual de incidencia de 23,8%. En cambio no describen variaciones en la tendencia de la incidencia en los otros grupos de edad (Schoenle EJ et al 2001).

En el análisis de incidencia de DM1 en menores de 15 años, periodo 1983-1998, realizado en Finlandia y los tres países Bálticos (Estonia, Letonia y Lituania), se observó un incremento de incidencia global y por periodos de 8 años en los cuatro países y en todos los grupos de edad, pero especialmente en el grupo de 0-4 años. La incidencia de DM1 en menores de 5 años aumentó en los dos periodos estudiados en Estonia, de 3,5 a 10,5/100.000/año, y en Finlandia, de 24,8 a 31,3/100.000/año (Podar T et al, 2001). En Finlandia en un estudio previo que analiza la incidencia de DM1 en un periodo de 32 años, desde 1965 a 1996 (Karvonen M et al, 1999), observan que el mayor incremento se produjo a partir de 1992. Esta fecha coincide con el segundo periodo del estudio de DM1 en Cataluña en el que se muestra que la incidencia de DM1 se duplica respecto al primero.

En Francia también se describe un aumento global de incidencia de DM1 con un patrón específico en menores de 5 años, en un periodo de 10 años (1988-1997), observando una incidencia de 4,17/100.000 en 1988 y de 7,48 en el 1997. No se registra este incremento de incidencia en ningún otro grupo de edad (Charkaluk ML et al, 2002).

En Eslovaquia el incremento de incidencia tan importante observado del 6,3% en menores de 15 años, en el periodo 1985-2000, fue atribuido fundamentalmente al aumento de la DM1 en menores de 5 años, cuya tendencia aumento el 10%, comparado con el 5% entre 5 y 9 años y el 3,8% en el de mayor edad (Michalkova DS et al, 2004).

Cataluña parece que sigue un patrón de incremento de incidencia de DM1 en menores de 5 años similar al de otros países de Europa.

A nivel mundial se ha registrado, en menores de 15 años, un incremento medio de incidencia de DM1 de 2,8% en el periodo 1990-1999. Este aumento se ha observado en todas las edades, pero, también mucho más marcado en el grupo de menor edad, con un promedio de incremento mundial de 4%, frente al 3% entre 5-9 años y a 2,1 % en el grupo de 10-14. Este descenso en el incremento de la incidencia en el mundo a medida que aumenta la edad, se debe a la aportación de los casos europeos, ya que es el único continente en el que se ha registrado una relación inversa entre el incremento de la DM1 y la edad.

La diferencia de incremento de incidencia es exagerada en Oceanía (en 3 centros registrados entre Australia y Nueva Zelanda), en el grupo de menores de 5 años 11,1%, respecto a los de 10-14 años que aumenta solo 2,1% y el de 5-9 años que incluso disminuye (- 0,6%).

En Norte América el incremento en el grupo de 0-4 años es elevado 6,9% y mayor que en otros grupos 4,7% y 5,1%, para las edades de 5-9 y 10-14 años respectivamente (Karvonen M et al, 2005).

En Sur América también se ha observado un aumento en la incidencia de DM1 en los más pequeños de edad, 6,5% para el grupo de 0-4 y de 9,3% de 5-9 respecto a los de 10-14 años que incrementó sólo 1,7% (Karvonen M et al, 2005).

Sólo en los continentes donde se ha registrado una menor incidencia global, la incidencia en el grupo de menor edad ha sido inferior.

Agrupados los países según la incidencia de DM1, se observa, que el aumento de la tendencia de forma global en menores de 15 años, fue mayor en los países de incidencia muy alta e intermedia (4,2%), (ver figura 2.9 en introducción).

Este incremento de incidencia observado en menores de 5 años con DM1 en Cataluña, tan rápido y en un periodo relativamente corto es difícil que refleje una modificación genética de la población de Cataluña, más bien sugiere que existan factores exógenos que actúen destruyendo las células de los islotes en niños genéticamente predispuestos, conduciendo a una forma más agresiva de

enfermedad que se manifiesta de forma precoz durante los primeros años de la vida.

La identificación de estos factores de riesgo medioambientales sería importante ya que su eliminación supondría un paso esencial para las futuras medidas preventivas.

Estudios multicéntricos de casos y controles como el subestudio 2 del EURODIAB (Dahlquist G et al, 1999) están ayudando a identificar factores de exposición relacionados con el periodo perinatal que se asocian con la DM1 en la primera infancia. Entre estos factores de riesgo perinatales se ha descrito que la edad materna mayor a 25 años OR:1,31 (1,09-1,58) (Patterson CC et al, 2001), preeclamsia OR: 1,49 (1,11-1,99), distress respiratorio neonatal OR: 1,71 (1,13-2,59) e ictericia causada por incompatibilidad ABO OR: 3,78 (2,17-6,58), incrementan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes (Bingley PJ et al, 2000; Akerblom HK et al, 2002). El hecho de que la edad materna haya aumentado en los últimos 20 años en España y concretamente en Cataluña, podría haber influido en el aumento de la incidencia de DM1 en el niño pequeño.

Estos factores de riesgo contribuirían en la sobrecarga de la célula β , acelerando el proceso autoinmune y precipitando el cuadro clínico.

Observaciones recientes sobre el menor riesgo de diabetes asociado a un menor peso, OR: 0,28 (0,13-0,6), y baja longitud al nacer, OR: 0,74 (0,58-0,94), se han confirmado posteriormente con diversos estudios como el noruego (Stene LC et al, 2001), que muestra una relación lineal entre la incidencia de DM1 y el mayor peso al nacer. Como en la mayoría de países de Europa, en Cataluña se ha evidenciado un incremento de la media del peso y también de la longitud en los recién nacidos durante los años 1997-2002 (Carrascosa A et al, 2004), comparado con estudios previos realizados en Cataluña (Malveyh J et al, 1988), y con otras poblaciones de España (Delgado P et al, 1996). El crecimiento intrauterino está influenciado por cambios sociales, económicos, del estilo de vida, y por hábitos nutricionales maternos. Así, la tendencia secular del

peso al nacer podría ser otro factor que contribuiría al incremento de la incidencia de la DM1 en menores de 5 años observada en Cataluña.

Siguiendo la misma línea se especula sobre factores asociados al desarrollo que pueden actuar como desencadenantes de la DM1 (Waldhor T et al, 2003), por ejemplo, el aumento de peso durante el primer año de vida OR: 1,5 y el mayor índice de masa corporal, que influyen en el crecimiento rápido en la primera infancia (Hyppönen E et al, 1999). Estos factores incidirían en el riesgo de diabetes posiblemente aumentando la carga de trabajo de las células β .

El incremento de la velocidad de crecimiento y la obesidad parecen ser más determinantes que la talla final alcanzada, en desarrollo de la DM1 diabetes (Johansson C et al, 1994; Hyppönen E et al, 2000). Así, el hecho de que los niños catalanes hayan crecido y madurado considerablemente más rápido en los últimos años, como lo demuestra el adelanto en la edad de la menarquia en las niñas, también podría ser un factor contribuyente a la mayor incidencia de DM1 que se ha observado en niños más pequeños.

En otras palabras, los niños prediabéticos han demostrado ser más altos y con mayor IMC que aquellos que no desarrollaron diabetes durante los primeros 5 años de la vida (EURODIAB Study 2, 2002; Hyppönen E et al, 2000). Algunos autores sugieren que factores nutricionales y concretamente la mayor energía consumida a través de los alimentos ha influido en el incremento rápido de peso en niños prediabéticos (Pundziute-Lycka A et al, 2004). Esta asociación entre crecimiento rápido y riesgo de diabetes es la base de la hipótesis de la aceleración (Wilkin TJ et al, 2001) que asocia el producto nacional bruto de un país y la incidencia de DM1, ya que es conocido que el mayor crecimiento infantil es un reflejo de la salud de la población (Patterson CC et al, 2001).

En Cataluña, el estudio realizado en Barcelona sobre los patrones antropométricos de niños y adolescentes durante los años 1998-2003 (Carrascosa A et al, 2004), muestra una aceleración secular del crecimiento en los valores de la talla en ambos sexos y del peso en varones, comparado con el previo realizado en la población de niños de Cataluña (1985-1987) (De la

Puente ML et al, 1997). Esta aceleración del crecimiento ha sido paralela a la mejoría progresiva de las condiciones sanitarias y nutricionales de la población de Cataluña.

No hay que olvidar que estos factores medioambientales mencionados, relacionados con el riesgo de diabetes, influirían en su desarrollo interactuando con factores genéticos en individuos genéticamente susceptibles. Se entiende así, que el incremento y la ganancia de peso en niños y adolescentes, podría acelerar la progresión de la DM1 clínica entre los individuos, en los cuales el proceso de daño celular inmune ya ha sido inducido. El resultado sería el diagnóstico de la DM1 en edades más precoces. Un estudio sueco ha mostrado recientemente que la media de edad del diagnóstico de la diabetes ha descendido dos años durante el periodo 1983-1998 en individuos diagnosticados de DM1 menores de 34 años (Pundziute A et al, 2002).

Es difícil que otros factores relacionados con la diabetes puedan explicar este incremento de DM1 observado en el estudio. Por ejemplo, en Cataluña no ha disminuido la frecuencia de lactancia materna durante las últimas décadas (Prats R et al, 2002), considerada para la mayoría de autores como un factor protector del desarrollo de la DM1 (Virtanen SM et al, 1991; Verge CF et al, 1994; Gimeno DS et al, 1997). Tampoco se ha constatado un patrón de estacionalidad en niños de 0-4 años que apoye la hipótesis de infecciones virales como desencadenantes de la DM1, ni se ha demostrado una distribución estacional significativa con el mes de nacimiento, para considerar que infecciones virales intraútero pudieran ocasionar alteración en los islotes β . Por otra parte es improbable que los cambios producidos en el calendario de vacunación de Cataluña durante los últimos años, puedan haber influido de alguna forma en el incremento de la incidencia de la DM1, de los niños más pequeños.

Algunos autores describen que el stress psicológico en algunas familias se ha asociado con la diabetes autoinmune en niños de un año de edad (Sepa A

et al, 2005). Estudios recientes muestran que los factores psicológicos parecen afectar más a aquellas personas susceptibles genéticamente que a las que no lo son, pudiendo influir en el desarrollo de la DM1 (Hermann R et al, 2003; Kaila B et al, 2003; Gillespie KM et al, 2004)

Sería importante ampliar el estudio de los factores externos a aquellas circunstancias nuevas que pueden influir en la vida del niño, como cambios en el estilo de vida, condicionantes sociales y acontecimientos que deriven un estrés adicional y que tal vez puedan hacer alguna aportación sugerente en la oscura etiología de la diabetes.

5.2.2. Distribución del número de casos, incidencia y tendencia de la DM1 en menores de 5 años por sexo.

En el estudio de Cataluña no se han encontrado diferencias significativas en el número absoluto de casos ni en la incidencia de DM1 en menores de 5 años por sexo durante todo el periodo, siendo la razón entre las tasas de incidencia de niños y niñas igual a 1. En cambio, se registró un incremento significativo del número de casos y de la incidencia de niñas en el segundo periodo respecto al primero (Tabla 4.4).

En los estudios españoles, de los que se disponen datos de incidencia a esta edad, no se observan diferencias significativas entre sexos en los de Navarra (1975-1991), Cataluña (1987-1990) y Madrid (1985-1988). Sin embargo, en los estudios más recientes se registra un incremento de niños respecto a las niñas. En el estudio de Madrid, correspondiente a los años 1996-2001, la incidencia en niños fue de 13,2 y en niñas de 11,7 sin llegar a ser significativo y en el de Aragón (1991-1999), la razón entre las tasas de incidencia fue significativa, de 1,7 niños comparado con las niñas.

En el citado estudio colaborativo EURODIAB (Green A et al, 2001), en el análisis global realizado durante el periodo de 10 años, no se encuentran diferencias significativas de incidencia de DM1 por sexo en el grupo de 0-4 años, ni en los otros grupos de edad.

El análisis particular realizado en algunos países europeos sobre la distribución de la DM1 en menores de 5 años por sexo es variable. Mientras que en centros incluidos en el EURODIAB, como el de Oxford, no se encuentran diferencias (Gardner SJ et al, 1997), otros estudios publicados observan un aumento de incidencia significativo de varones en el grupo de 0 a 4 años, como el de Suiza (Schoenle EJ et al, 2001) y el de Checoslovaquia (Cinek O et al, 2000), con una relación niños/niñas de 1,33. En los estudios francés (Charkaluk ML et al, 2002) y alemán (Rosembauer J et al, 1999), también se registran una incidencia mayor en los varones pero sin llegar al nivel de significación.

En Austria (Waldhor T et al, 2003) observan mayor incremento de niños respecto a niñas, sólo, en menores de 5 años con una razón de 1,3. Este predominio de niños lo atribuyen al mayor IMC adquirido en los niños respecto a las niñas antes del diagnóstico.

Algunos autores han relacionado el predominio del sexo con la incidencia de DM1 del país (Gale EAM et al, 2001; Michalkova D et al, 2002), asociando un umbral de incidencia de DM1 $>23/100.000/año$ con un aumento de varones y una incidencia menor a 4,5 con predominio de niñas. Esta teoría se ha observado en varios países. Así, Cerdeña, país con elevada incidencia, tiene predominio significativo de niños en el grupo de 0-4 años con incidencia de 34,2 respecto a las niñas 23,4, siendo la razón entre ambos sexos de 1,5 (Carle F et al, 2004); en Finlandia también se ha observado un incremento entre los niños de 0-4 años aunque no significativo (Podar T et al, 2001) y en Rumania, país de incidencia baja, el predominio es de niñas (Ionescu-Tirgoviste C et al, 2004).

La incidencia de DM1 de Cataluña, en todos los grupos de edad, se encuentra entre estas dos cifras señaladas y, como se ha comentado anteriormente, no se registran diferencias en cuanto a sexo. En países vecinos a Cataluña y con incidencia de DM1 similar, como Italia, Grecia y Portugal, tampoco se ha registrado un predominio de niños o niñas. Parece que en los países mediterráneos también se cumple esta teoría.

La incidencia observada en el resto de países del mundo en general también es similar en ambos sexos. Sin embargo hay diferencias descritas en ciertos países como en Australia (Haynes A et al, 2004) y Nueva Zelanda (Campbell-Stokes PL et al, 2005), con predominio de niñas a esta edad. En el continente africano se describe en Libia (Kadiki OA et al, 2002), un predominio de niñas de 0-4 años con incidencia 3 veces superior a los niños, en Túnez, en cambio, en esta edad el predominio es superior en niños con una razón de 2,7 respecto a las niñas. Por último, en el continente asiático se ha registrado recientemente en Irán una mayor incidencia en el sexo femenino (Gholam RP et al, 2005).

A nivel europeo y mundial tampoco se observan diferencias significativas en la tendencia de la incidencia de DM1 entre sexos, excepto en Kuwait, Bulgaria, y Cuba. En Kuwait (Abdul-Rasoul et al, 2002), el incremento anual registrado fue de 2,9 % en niños y 11,2 % en niñas; en Bulgaria el incremento de incidencia fue de 7,5 % en niños comparado con 2,4 % en niñas y en Cuba se observó una disminución de incidencia de DM1 de 7,4 % en niños y de 13,9 % en niñas.

En Finlandia se describe una tendencia diferente entre niños y niñas dependiendo del periodo de tiempo estudiado. Así, registran mayor incremento de niños menores de 5 años desde 1960 y de niñas a partir de mediados de 1970. Consideran, en el incremento de incidencia de DM1, además de posibles factores medioambientales, la presencia de un haplotipo HLA específico (A2, Cw1, B56, w6, DR4, DQ8) detectado más frecuentemente en este grupo de edad (Karvonen M et al, 1999).

Esta ligera preponderancia entre varones menores de 15 años diagnosticados de DM1, se hace significativa tras la pubertad. Se ha demostrado un aumento manifiesto de incidencia, en adultos jóvenes, de varones respecto a mujeres con una razón de 1,5 ó 2:1 (Sabbah E et al, 2000; Karvonen M et al, 1997; Rami B et al, 2001; Goday A, Castell C et al, 1992). Una revisión reciente sobre incidencia de DM1 en el grupo de 15-29 años describe un predominio de varones en los 9 países de Europa estudiados con una razón promedio entre

hombres y mujeres de 1,5 (Kyvik KO et al, 2004). Sorprende que, mientras otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc. son más frecuentes en las mujeres, en el caso de la DM1 ocurre lo contrario.

Las razones de esta aparente desviación hacia el sexo masculino no están claras. Diferentes observaciones han contribuido a considerar la posibilidad de factores genéticos: entre las poblaciones de origen caucasiano se ha demostrado mayor incidencia de HLA-DR3 en varones (Weets I et al, 2001); entre los familiares de primer grado de diabéticos mayores de 10 años se han observado más hombres que mujeres con signos de autoinmunidad de la célula β (Williams AJK et al, 2002); entre los niños con DM1 de Cerdeña el haplotipo DR3 muestra un razón de 2,1 a favor de los varones y en estado homocigoto DR3/DR3 la razón es de 2,3 (Cucca F et al, 1998), además se ha encontrado una relación con el cromosoma Xp en los varones HLA DR3 positivos y que carecen de DR4. Este hallazgo sugiere que un gen localizado en el cromosoma X podría influir en el desarrollo de la DM1 (Contu D et al, 2002).

Por otra parte un estudio reciente realizado en Bélgica (Weets I et al, 2001) sugiere que la mayor frecuencia que existe de DM1 en varones adultos respecto a las mujeres, no es debida exclusivamente a factores genéticos (genotipo HLA-DQ) sino que puede relacionarse con factores medioambientales, como el mayor IMC observado en varones con DM1 y en sus parientes de primer grado. Encuentran una asociación entre la prevalencia de autoinmunidad y el IMC de los parientes de los varones con DM1. Consideran que, igual que la DM2, la obesidad y la insulinorresistencia derivadas de un mayor IMC podrían precipitar, a partir de la pubertad, el inicio clínico de una diabetes mediada por anticuerpos de forma progresiva.

En base a estas consideraciones hay que resaltar la importancia que tiene en los estudios epidemiológicos de la DM1, tanto analíticos como descriptivos, estratificar los resultados de incidencia según el sexo.

5.2.3. Distribución del número de casos e incidencia por región sanitaria.

La incidencia de DM1 en menores de 5 años en la mayoría de regiones sanitarias es similar a la incidencia de DM1 de Cataluña, esto se observa sobre todo en aquellas regiones sanitarias con mayor número de casos como: Centre, Barcelona Ciutat y Costa de Ponent.

Sorprende Lleida con una incidencia significativamente superior a la esperada y Girona con una incidencia significativamente inferior. La elevada incidencia de Lleida podría estar relacionada con los cambios en la pirámide de edad en esta provincia, con un mayor envejecimiento que implica menor población de riesgo. Estas diferencias de incidencia de DM1 en Lleida y Girona también se mantienen en los otros grupos de edad. En la región sanitaria de Tortosa, aunque la incidencia también es alta, el número de casos es demasiado pequeño para ser significativo.

En el estudio realizado en Madrid, durante el periodo 1996-2001, también se observan diferencias significativas entre áreas sanitarias pero sin ajustarse a un patrón geográfico determinado.

5.2.4. Comparación de la incidencia y tendencia de DM1 de los menores de 5 años con otros grupos de edad.

La incidencia de DM1 registrada en menores de 15 años en Cataluña durante el periodo 1989-2002 fue de 13,35/100.000/año, en el grupo de 5-9 años de 13,64/100.000/año, y entre 10 y 14 años de 18,62/100.000/año. La primera diferencia que se observa respecto a los niños de 0-4 años es que, en éstos, la incidencia es menor comparada con los otros grupos de edad.

Esta observación está descrita tanto en Europa (Green A et al, 2001) como a nivel mundial. Se han registrado diferencias en la incidencia entre grupos de edad en casi todos los países siendo estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Karvonen M et al, 2005). En general, la incidencia de DM1 incrementa con la edad de diagnóstico, desde 0-4 años hasta 10-14 años. Asumiendo para los niños de 0-4 años un riesgo de 1, los niños entre 5 y 9 años

tienen 1,62 veces más riesgo, y los de 10-14 años 1,93 veces mayor riesgo de desarrollar DM1 que los de 0-4 años de edad.

En Cataluña se observa una diferencia más marcada entre la incidencia de los diferentes grupos de edad, así los niños entre 5 y 9 años tienen el doble y los de 10-14 años el triple de incidencia de DM1, que los menores de 5 años.

La mayor incidencia de DM1 en Cataluña se registra entre los 10-14 años. Esta observación ha sido descrita por muchos autores desde hace décadas (Dahlquist G et al, 1982). En general la mayor frecuencia de diagnósticos de DM1 en esta franja de edad se atribuye al mayor requerimiento de insulina secundario al aumento de la velocidad de crecimiento que ocurre durante la pubertad.

En países con incidencia muy elevada o muy baja, las diferencias de incidencia entre los diferentes grupos de edad son menores. Por ejemplo, en Finlandia se registran incidencias por grupos de edad tan parecidas como: 33,1, 45,1 y 44,5/100.000/año para los tres grupos respectivos y en China 0,2, 0,6 y 0,9 /100.000/año también para las tres categorías de edad.

En los estudios españoles comparativos es muy llamativa la elevada incidencia del grupo de menores de 5 años (12,5/100.000/año) registrada en la Comunidad de Madrid, periodo 1996-2001, respecto a la incidencia global (16,0/100.000/año) y a la de los otros grupos de edad (ambos con 17/100.000/año). En el estudio de Navarra, en cambio, la incidencia del grupo de 5-9 (7,8/100.000/año) es más similar a los pequeños (5,5/100.000/año) que al grupo de mayor edad (13,7/100.000/año). En el estudio de Aragón, la incidencia del grupo de 5-9 años (18,4/100.000/año) duplica a la de los menores de 5 años (9,8/100.000/año), igual que ocurre en Cataluña, pero el grupo de 10-14, en el estudio aragonés, no triplica a los pequeños (23,2/100.000/año).

En Europa, en los países del área mediterránea con incidencias de DM1 en menores de 5 años semejantes a la de Cataluña, se mantiene también una relación entre las incidencias de los diferentes grupos de edad similar a la observada en Cataluña. En países del Centro y del Este, de menor incidencia de DM1 pero con incrementos de tendencia superiores a la media europea, como

Eslovaquia (Michalkova D et al, 2004), Polonia (Pilecki O et al, 2003), Checoslovaquia (Cinek O et al, 2003) y Rumania (Ionescu-Tirgoviste C et al, 2004), la incidencia de DM1 en el grupo de 5-9 años es semejante o incluso superior a la del grupo de 0-14 años indicando que estos países están incrementando la incidencia a costa de los niños de menor edad.

La incidencia en Cataluña, calculada por periodo y por grupo de edad, muestra que en el grupo de 5-9 años apenas varía y que en el de 10-14 años incluso desciende. De forma global, la incidencia de Cataluña en menores de 15 años se mantiene estable durante todo el periodo estudiado. Esta ausencia de incremento de incidencia total y en los niños de 5-14 años contrasta con el incremento observado en el grupo de 0-4 años, indicando un desplazamiento de la incidencia hacia los niños de menor edad.

Si se compara este estudio con el previo realizado en Cataluña durante el periodo 1987-1990 (Goday A, Castell C et al, 1993), cuya incidencia fue de 11,5/100.000/año, o con los últimos datos del BEC 2002 (incidencia de 12,9), tampoco se observa un incremento importante de incidencia en el grupo de 0 a 14 años.

Este hallazgo contrasta con otros estudios de incidencia realizados en España. En Málaga, durante el periodo 1982-2000, se observó una incidencia media de DM1 en menores de 14 años de 16,3/100.000/año con incremento de incidencia anual de 3,8% similar al registrado en Europa (López-Siguero JP et al, 2002). En el estudio de incidencia de Navarra, en menores de 17 años, se describe un aumento claro de la incidencia que pasó de 4,6/100.000 en el periodo 1975-1979 a una tasa de 14,1/100.000/año en el año 1990-1991. Este incremento significativo se observó en todos los grupos de edad (Chueca M et al, 1997). En Aragón, periodo 1991-1999, el incremento de incidencia de los menores de 15 años ocurre especialmente en los tres últimos años estudiados y se registra en todas las edades (Soria J, 2001). En Madrid el primer estudio de incidencia (1985-1988) registró una incidencia media de 11,3/100.000/año (Serrano-Ríos M et al, 1990); datos más actuales, correspondientes a los años 1996-2001, notifican incidencia de 16/100.000/año y observan incremento en

todas las edades pero más evidente en el grupo de 5-9 años, en el cual la incidencia aumenta de 9 a 17,8/100.000/año (Boletín Epidem. Madrid, 2002).

Como se ha comentado previamente, en la mayoría de países de Europa se registra un incremento de la incidencia en todos los grupos de edad, siendo más importante en el de 0-4 años, pero a diferencia de Cataluña, influye en un incremento global de incidencia en los menores de 15 años. Sólo en aquellos países de incidencias muy elevadas la incidencia de la DM1 parece haber alcanzado una estabilidad. Aunque este patrón en meseta es semejante al observado en Cataluña, la incidencia de DM1 de estos países nórdicos y la de Cataluña no son comparables.

Una excepción de lo comentado previamente se describe en Australia, ya que en el incremento de incidencia global observado del 4%, no se observan diferencias significativas por grupos de edad (Haynes A et al, 2004).

Una de las observaciones del estudio mundial de la diabetes (Karvonen M, 2005) fue que el efecto edad en la incidencia, a más edad mayor es la incidencia de DM1, no difiere entre ambos sexos, con la excepción de Finlandia y Suecia. En Finlandia y Suecia este efecto sólo ocurre en niños. Así, la incidencia de DM1 de las niñas de 5 a 9 años en estos dos países es mayor que la de 10-14 años.

En el estudio de Cataluña, igual que en la mayoría de países europeos, no se observan marcadas diferencias en la incidencia por sexo dentro de cada grupo de edad. Entre los estudios españoles, sólo en Aragón se describe mayor incidencia de los varones en todos los grupos de edad siendo significativo en los menores de 5 años.

Este modelo de incidencia de DM1 de Cataluña, con estabilidad global y desvío hacia las edades más jóvenes, no se describe en menores de 15 años en otros países de Europa, en cambio se asemeja a la evolución de la DM1 en los adultos jóvenes.

Globalmente la DM1 no ha incrementado en los adultos, simplemente se ha desplazado hacia edades más jóvenes. En Bélgica se ha observado un gran incremento de la incidencia de la diabetes en los menores de 15 años,

especialmente en el grupo de 0-4 años, pero a expensas de una disminución de la DM1 en la franja de los 15 a los 39 años (Weets I et al, 2001). Lo mismo se ha descrito en Suecia, para el periodo 1983-1998, en adultos hasta 34 años; refieren una disminución de la edad del diagnóstico de la DM1, con aumento en la incidencia de los niños de menor edad y disminución de la DM1 en el adulto joven (Pundziute A et al, 2002). Algo similar ocurre en la población de Yorkshire: el registro de DM1 desde el año 1978 al 2000 pone de manifiesto que el incremento de incidencia sucede sólo en menores de 15 años, en los adultos jóvenes, menores de 30 años, permanece estable. La tendencia de la incidencia es significativamente diferente en ambos grupos de edad. También observan una disminución en la edad del diagnóstico en todos los grupos de edad (Feltbower RG et al, 2003).

En resumen, la incidencia de DM1 en Cataluña, durante el periodo 1989-2002, no ha aumentado en los menores de 15 años, pero se observa un incremento de incidencia en las edades más jóvenes siendo significativo en los menores de 5 años y en el segundo periodo estudiado. Se puede afirmar que la diabetes se está diagnosticando antes, a una edad menor y en los dos sexos por igual. Así el riesgo de DM1 es mayor en el grupo de 0-4 años que en las otras edades.

Se podría especular que factores ambientales responsables del incremento de la incidencia de DM1 pudieran ser diferentes dependiendo de la edad del niño expuesto.

5.3. Características clínicas de los niños menores de 5 años en el diagnóstico de la diabetes.

Uno de los objetivos planteados en este estudio ha sido analizar las características clínicas asociadas al inicio de la DM1 en menores de 5 años. Como se ha comentado previamente no se ha podido disponer de todos los datos completos por falta de cumplimentación de algunas variables en la hoja de declaración del registro.

5.3.1. Edad al diagnóstico de los niños con DM1 menores de 5 años.

En el estudio de Cataluña se ha registrado una proporción similar de niños con DM1 en las edades de 1 a 4 años y solamente un niño diagnosticado antes del año de edad. Este hallazgo se ha descrito también en estudios con mayor casuística, como los realizados en Finlandia (Tuomilehto T et al, 1992). Es excepcional la aparición de la enfermedad en los primeros meses de la vida, aumentando progresivamente su aparición a partir del primer año de edad; podría influir la protección de los anticuerpos maternos frente a las enfermedades infecciosas en el lactante, sobre todo, si ha sido alimentado con lactancia materna. Tanto la respuesta inmune como la exposición medioambiental pueden aparecer en el desarrollo temprano, pero se precisa un periodo latente entre el inicio de la exposición y el desarrollo de la enfermedad, esto explicaría la rareza del diagnóstico de DM1 antes del año de edad.

La etiología de la DM1 antes de los 12 meses es desconocida. En un estudio realizado en Italia analizaron el genotipo y marcadores de autoinmunidad en 111 niños diagnosticados de diabetes permanente antes del año de edad. (Iafusco D et al, 2003). Los autores observaron una frecuencia elevada de genotipos HLA protector y baja frecuencia de marcadores autoinmunes, siendo este hallazgo más acusado en los diagnosticados antes de los 6 meses. Sugieren, que estos datos van a favor de la escasa influencia de la autoinmunidad en la DM1 diagnosticada antes del año de vida.

La media de edad en el diagnóstico de la DM1 en el estudio de Cataluña, fue mayor durante los primeros años del estudio, es decir, hay una tendencia

decreciente de la edad al diagnóstico. Por periodos se observó también una disminución de la media de edad en el diagnóstico de la DM1 en el segundo periodo respecto al primero.

Esta observación puede tener relación con el aumento de incidencia en los niños pequeños. Diferentes estudios observan que la edad del diagnóstico de la DM1 está descendiendo. Zhao y colaboradores analizan la edad promedio del inicio de la DM1 en menores de 15 años en las poblaciones de Devon y Cornwall (UK) durante el periodo 1975-1996 (Zhao ZX et al, 2000). Observan, que el promedio de edad de diagnóstico de la DM desciende 2,79 años, desde 10,82 años en 1975 hasta 8,03 años en 1996, siendo esta tendencia de disminución de edad estadísticamente significativa.

5.3.2. Factores desencadenantes del diagnóstico de la DM1 en los menores de 5 años.

Las infecciones por virus constituyen uno de los candidatos más probables en la etiopatogenia de la DM1 y son consideradas por algunos autores como verdaderos factores de riesgo. En países donde la incidencia de DM1 ha aumentado bruscamente, como en Finlandia, algunos autores han implicado directamente a los enterovirus con el incremento de diabetes (Viskari HR et al, 2000), mientras que en otros estudios se ha demostrado una asociación temporal entre infecciones por enterovirus y la aparición de marcadores de inmunidad humoral (Hyöty H et al, 2002).

En el momento del diagnóstico se intenta buscar una relación entre la DM1 y aquellas situaciones que han cambiado en la vida del niño alrededor del tiempo de los primeros síntomas de la DM1. Casi siempre se refieren procesos febriles intercurrentes que ha pasado el niño en un corto periodo previo al debut. En el estudio de Cataluña, en casi la cuarta parte de los niños los padres consideraron que la DM1 había sido desencadenada por un proceso infeccioso, en cambio, a pesar de la frecuencia con que se administran medicamentos en estos procesos intercurrentes, sobre todo antitérmicos, sólo en un caso se consideró su influencia.

Hay varios estudios en los que se describe la existencia de una infección, casi siempre de vías respiratorias, concomitante con el diagnóstico de la DM1. En el EURODIAB correspondiente a los años 1988-1998 (Levy-Marchal C et al, 2001), se registra la coincidencia de un cuadro febril en el 20% de los casos siendo más frecuente en los diabéticos menores de 5 años (25% en menores de 5 años y 18% en mayores), posiblemente porque a esta edad las infecciones banales también son más frecuentes.

Se han observado diferencias entre las manifestaciones clínicas y factores que se relacionan con el inicio de la diabetes entre áreas geográficas de distinta incidencia (Daneman D et al, 1990; Sadauskaite- Kuehne V et al, 2002). Así, en un estudio comparativo entre los síntomas clínicos en el diagnóstico de la DM1 entre Suecia y Lituania, se describe una asociación entre el diagnóstico de DM1 y un proceso infeccioso en el 51,3% de los casos en Suecia, frente al 38,8% en Lituania. En Suecia, en el grupo de menor edad se registró un tercio más de infecciones respecto a los de mayor edad, mientras que no se observaron diferencias entre grupos de edad en Lituania (Sadauskaite- Kuehne V et al, 2002).

En una publicación reciente los autores registran las características asociadas al diagnóstico de la DM1, durante un periodo de 25 años en Suecia. Los autores confirman que el grupo de menores de 5 años presentó mayor frecuencia de infecciones concomitantes, respecto a otras edades, siendo éstas por orden de frecuencia: 60% resfriado común; 11% faringitis; 7% cuadros febriles inespecíficos y 6% gastroenteritis. Muestran, que cuando el diagnóstico se acompaña de una enfermedad concomitante, la duración de síntomas asociados es menor, siendo el diagnóstico más precoz (Samuelsson U et al, 2005). No se observó, sin embargo, asociación entre la presencia de una enfermedad febril previa y la presentación con cetoacidosis, mientras que en Melbourne (Australia) (Bui TP et al, 2002), describen que el proceso infeccioso se asocia en el 100% de los casos de presentación de la DM1 con cetoacidosis.

5.3.3. Duración de los síntomas previos al diagnóstico y síntomas clínicos de los niños con DM1 menores de 5 años.

Los datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico de la DM1 no son fáciles de comparar con datos previos de la literatura, debido a la falta de estandarización en términos de población (tamaño, edad, métodos de identificación) o en términos de selección de las variables y medidas. La naturaleza y frecuencia de las manifestaciones de la DM1, a menudo no están documentadas.

Un dato que suele registrarse frecuentemente en los estudios es la duración de los síntomas previos al diagnóstico, especialmente en relación con la cetoacidosis (CA). Mientras que unos autores lo relacionan de forma positiva, a mayor duración de síntomas mayor frecuencia de CA, sugiriendo un retraso en el diagnóstico como contribuyente de la CA (Sadauskaite- Kuehne V et al, 2002), otros autores no encuentran asociación (Samuelsson U et al, 2005; Al Magamsi MS et al, 2004). En Arabia Saudí se describe una media de 17 días de síntomas previos al diagnóstico, similar en ambos sexos, que contrasta con una elevada frecuencia de cetoacidosis en el diagnóstico (Al Magamsi MS et al, 2004).

En el estudio de Cataluña, el 64% de los niños fueron diagnosticados con un intervalo de tiempo menor a un mes. Sólo en el 8% de los casos el diagnóstico se efectuó con un retraso de 2 o más meses. Tampoco se ha encontrado asociación significativa entre la menor duración de síntomas y la presentación con CA. Entre los diagnosticados antes del mes, el 29% presentó CA y el 34% no.

Al analizar la duración de los síntomas previos al diagnóstico por edad, se observa que los niños de menor edad se diagnostican antes, así el 73% de los menores de 2 años fueron diagnosticados antes del mes de iniciar los síntomas típicos. Se realizó, pues, un diagnóstico relativamente precoz sobre todo en los niños de más corta edad.

Estos datos coinciden con los referidos en el estudio EURODIAB (Levy-Marchal C et al, 2001), en el que observan que el 37% de niños menores de 5

años fueron diagnosticados con un intervalo de tiempo inferior a 2 semanas frente al 22% de los niños mayores. El estudio previo, realizado por la misma autora en Francia, registra una media de duración de un mes y medio en menores de 15 años sin diferencias por edades (Levy-Marchal C et al, 1992).

En el estudio de Melbourne (Australia) (Bui TP, 2002) en menores de 15 años, la duración media de síntomas al diagnóstico fue alrededor de 2 semanas. Parece que, de forma general, en el transcurso de los años al mismo tiempo que aumenta la incidencia de la DM1, también aumenta el conocimiento de esa enfermedad por la población y esto revierte en un acortamiento del periodo previo de los síntomas antes del diagnóstico.

Otros autores analizan este dato por grupos de edad (Neu A et al, 2001) observando unas diferencias significativas con el grupo menor de 5 años que fue el que manifestó más síntomas y con una duración más corta, una media de 11 días frente a casi 20 en el grupo de mayor edad. Por sexo, también encuentran diferencias significativas, de forma que los niños fueron diagnosticados antes que las niñas. Estos hallazgos coinciden con un estudio reciente realizado en Suecia (Samuelsson U et al, 2005). Los autores observaron que el grupo de 0-4 años tuvo un cuadro clínico al diagnóstico más homogéneo, con menor duración de síntomas previos, mayor frecuencia de infecciones concomitantes, valores de glucemia menos elevados y menor frecuencia de CA.

A pesar de la gran variación de incidencia de DM1 que existe entre países, la mayoría de los casos nuevos se diagnostican con los síntomas típicos asociados a la DM1. En el estudio EURODIAB, la poliuria (96%), la pérdida de peso (61%) y la astenia (52%) fueron los síntomas más frecuentes referidos por la familia y el propio paciente, seguidos por polidipsia y dolor abdominal (Levy-Marchal C et al, 2001). Datos similares se describen en estudios fuera de Europa. En Arabia Saudí, registran la poliuria, la polidipsia (96%) y pérdida de peso (76,6%) como los síntomas más comunes en el diagnóstico (Al Magamsi MS et al, 2004).

Un hallazgo constante en los diversos países de Europa es el diagnóstico accidental de la DM1 que constituye entre el 2,6% y el 6,9% de los casos, en

contraste con Japón, con incidencia muy baja de DM1, en el que el diagnóstico accidental de DM1 supone el 12% de los casos diagnosticados (Kitagawa T et al, 1997).

5.3.4. Pérdida de peso en el diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.

Aunque la pérdida de peso es una manifestación clínica clásica de la DM1, muy pocas veces se cuantifica esta disminución de peso en los estudios que se publican. La pérdida de peso es un dato que fácilmente puede tener sesgos, ya que la pérdida real es difícil de demostrar y se tendría que relacionar con el peso previo del niño antes del diagnóstico, dato del que raramente se dispone.

En el estudio de Cataluña, se estimó la pérdida de peso del niño que referían los padres, en el diagnóstico de la DM1. De los casos en los que se notificó este dato, en casi la cuarta parte no se observó disminución de peso, y en el 34% de los casos la pérdida fue sólo de un kilo. Contrasta este hallazgo con la alta frecuencia de cetoacidosis registrada y con los valores elevados de glucemia, indicativos de deshidratación, en la tercera parte de los niños.

La pérdida de peso que se produce en el diagnóstico de la DM1 tiene dos componentes: una pérdida rápida y aguda producida por la deshidratación y otra de menor intensidad y mantenida secundaria al catabolismo.

En un estudio realizado en Francia observan que en los niños mayores, la pérdida de peso suele ser mayor y más prolongada siendo atribuida al catabolismo, mientras que los niños por debajo de los 5 años pierden peso de forma rápida, debido a la deshidratación, pero en menor cantidad (Levy-Marchal C et al, 1992). En dicho artículo se refiere pérdida de peso, en el diagnóstico de la DM1, en el 89 % de los casos.

Existe coincidencia con la observación que realiza A. Neu en una muestra de 2.121 casos durante un periodo de 10 años (Neu A et al, 2003). Además de ser la poliuria el síntoma más frecuente en todos los grupos de edad (96,2%), en el 82% de los casos los padres refirieron pérdida de peso. Las niñas perdieron más peso que los niños. La pérdida de peso fue directamente

correlacionada con la edad, de forma que, los niños de menor edad perdieron menos peso. Los autores atribuyeron esta menor pérdida de peso a la presentación más aguda y con menor duración de síntomas que tuvo el grupo de menor edad.

5.3.5. Antecedentes familiares asociados a la DM1 en menores de 5 años.

Los estudios familiares y de gemelos se han utilizado para evaluar la participación de los factores genéticos y ambientales en la etiología de la diabetes. La contribución genética se ha sugerido con el alto grado de agregación familiar de la enfermedad (Sipetic S et al, 2002) y las diferencias en incidencia de DM1 dependiendo de la etnia (Onkamo P et al, 1999) y de los movimientos migratorios (Bruno G et al, 2000).

Se ha demostrado el componente genético de la DM1 en diversos estudios realizados en familias. El hijo de una madre con DM1 tiene entre 1,3-4% de riesgo de desarrollar diabetes, mientras que si el padre es el afectado el riesgo incrementa a 6-9% (Waldhor T et al, 1999). La asociación genética más importante se ha identificado con los genes HLA de clase II del brazo corto del cromosoma 6, IDDM1 (Lie BA et al, 1999). El riesgo de DM1 entre hermanos está relacionado con el número de haplotipos HLA que comparten. Si se comparten dos haplotipos el riesgo estimado es de 12-25% y si sólo es un haplotipo, el riesgo es del 6% (Park YS et al, 2001). El riesgo es mayor para los gemelos idénticos, donde la mayoría de estudios muestran una frecuencia de concordancia del 30-50% (Kivik KO et al, 1995).

Sin embargo el 85-90% de niños diagnosticados de DM1 no tienen ningún familiar de primer grado con diabetes.

Estudios epidemiológicos como el de Shield y colaboradores (Shield JP et al, 1995) apoyan la hipótesis de que la contribución genética en la patogenia de la diabetes es mayor cuando el diagnóstico de la diabetes se realiza a una edad temprana, bien porque los factores medioambientales influyan menos en la iniciación del proceso autoinmune, al tener menos tiempo de tolerancia, o

porque los alelos HLA heredados se asocian a un proceso autoinmune fulminante de destrucción de las células β .

En la población finlandesa, cuya incidencia de DM1 en el grupo de menores de 5 años es muy elevada (31/100.000), los estudios de haplotipos HLA asociados a DM1 muestran que son más frecuentes en el grupo de menor edad (Tuomilehto-Wolf E et al, 1993). Los autores concluyen que dos haplotipos específicos HLA podrían explicar el 25% de los casos de DM1 diagnosticados a esta edad.

También en el extenso estudio familiar realizado en el Reino Unido por Gillespie, se detectó que el 50% de los niños diagnosticados antes de los 5 años eran heterocigotos para los haplotipos HLA de riesgo, y que la frecuencia de este genotipo descendía con el incremento de la edad en el diagnóstico (Gillespie KM et al, 2002).

De esta forma, cambios en los factores de riesgo medioambientales podrían interactuar con los genes susceptibles de diabetes a lo largo del tiempo modificando su penetrancia.

En el estudio de Cataluña en menores de 5 años, se han analizado los antecedentes familiares de diabetes diferenciando entre tipos 1 y 2. Se ha encontrado la siguiente distribución: el 19% de los casos tenían antecedentes de DM1 en la familia, el 31% de DM2 y el 6% antecedentes de ambos tipos de diabetes. Estos datos son difícilmente comparables ya que los estudios realizados en otras comunidades o países se refieren a menores de 15 años.

En España, en el estudio de incidencia y prevalencia de DM1 de Madrid (2000-2001) (Boletín epidem Madrid, 2001), se observó que el 12,8% tenía antecedentes familiares de DM1, el 29% de DM2 y el 9,3% de los dos. En Aragón (1991-1999) (Soria J, 2001), se describe algún pariente con DM1 en el 24% de los diabéticos menores de 15 años, 10,6% el padre o hermanos con DM1 y 15,6% familiares de segundo grado.

Esta mayor afectación de familiares con DM2 que se ha observado en Cataluña, está también descrita en la literatura (Quatraro A et al, 1990), aunque

recientemente Douek y colaboradores han demostrado que la diabetes no autoinmune no es más frecuente entre los familiares de las personas con DM1, ya que las características clínicas y el fenotipo de ambas diabetes muchas veces es confuso y la asignación del tipo de diabetes se realiza sólo en base al tratamiento del afectado (Douek IF et al, 2002).

Así, un estudio basado en el registro de diabetes sueco describe que el 8,5% de los niños con DM1 tenían un familiar con DM1, frente al 1,7% de DM2 (Dahlquist G et al, 1989). También en Nueva Zelanda se describe mayor frecuencia de antecedentes familiares de DM1 (8,8%), que de DM2 (2,5%) en niños diagnosticados de diabetes (Campbell-Stokes PL et al, 2005).

En cambio, en Kuwait, a pesar de tener en cuenta que la incidencia de DM1 es muy elevada, sorprende la alta frecuencia de familiares con diabetes, especialmente de DM2, 72% frente a 31% de DM1 (M. Abdul-Rasoul et al, 2004).

El estudio EURODIAB además de investigar la incidencia de los diferentes países integrados, también ha aportado datos sobre los familiares de primer grado de los casos a través del Subestudio 2. A partir del análisis de la historia familiar de los registros de los centros que colaboran, se realizó un estudio de casos y controles con la participación de 18 centros de Europa. Se observó una asociación positiva, entre la incidencia de DM1 en la población y la prevalencia de DM1 en los familiares de primer grado de los niños con diabetes, así, en países con elevada incidencia, como Finlandia y Dinamarca, se registró historia familiar en el 17,2% y 15,2% de los casos respectivamente, frente al 2,2%, 2,7% y 3,6% de Letonia, Rumania y Lituania, países con un incidencia de DM1 muy baja (EURODIAB Ace Substudy 2, 1998).

En otros países de baja incidencia como Polonia, también se ha descrito una frecuencia baja de antecedentes familiares de DM1 (0,7%) y de DM2 (2,1%) en niños diabéticos diagnosticados entre 1993-2000 (Bianiasz J et al, 2001).

También apoya esta observación un artículo reciente, que muestra que la prevalencia de parientes de primer grado con DM1 es más elevada en Suecia

13,2%, que en Lituania, 7%, especialmente por la afectación del padre con diabetes (Samuelsson U et al, 2005).

En nuestro caso, y en base a estas consideraciones, la frecuencia de historia familiar de DM1 en menores de 5 años es mayor de lo esperado en relación a la incidencia de DM1 registrada de Cataluña.

Aunque estos datos son muy sugerentes, todavía está por demostrar si la mayor incidencia de DM1 que tienen algunos países es debida a la elevada frecuencia de alelos HLA de riesgo en la población.

Al analizar la frecuencia de diabetes entre los familiares, se observó en Cataluña, que el padre era el más afectado (20%) en el caso de la DM1, mientras que en la DM2, correspondía al abuelo.

En concordancia con nuestro estudio, en el EURODIAB (EURODIAB Ace Substudy 2, 1998) también se describe la mayor prevalencia de DM1 en el padre seguido por el hermano gemelo. Además, la comparación de frecuencia de historia familiar entre padres y madres mostró que el 3,4% de los niños afectados de DM1 tenía el padre afectado frente al 1,8% de la madre. La frecuencia de afectación de la madre en nuestro estudio ha sido también muy baja. De forma similar, en la comunidad de Madrid se observó una mayor proporción de padres (3,2%) con DM1 que de madres (1,3%), especialmente en el grupo de menores de 5 años comparado con otras edades.

Fuera de Europa, en Kuwait, también se describe una mayor frecuencia de DM1 en el padre y hermanos del niño con DM1 (Abdul-Rasoul M et al, 2004).

El mecanismo de esta mayor afectación de DM1 en el padre es desconocido. Se han barajado diferentes hipótesis:

En 1984, Warram sugirió que podría existir mayor transmisión paterna de genes HLA susceptibles, ya que los hombres tienden a tener menor frecuencia de recombinación de genes durante la gametogénesis que las mujeres y tendrían múltiples locus responsables de la transmisión, pero esta hipótesis (Warram JH et al, 1984) no fue confirmada posteriormente en un estudio realizado en

Inglaterra con 172 pedigríes diabéticos (Bain SC et al, 1994). Otras teorías postulan la existencia de una interacción entre madre diabética y feto, actuando la diabetes materna como un factor de protección al desarrollo de la DM1 (Warram JH et al., 1991).

La última hipótesis sobre el *imprinting* genómico (Mc Carthy et al, 1991), se refiere a la diferente expresión de la enfermedad dependiendo del sexo del progenitor que transmite el alelo susceptible. En un artículo recientemente publicado (Sun-Wei G et al, 2002), se analiza esta transmisión preferencial en base a un modelo estadístico con diferentes explicaciones alternativas: La mayor prevalencia que existe de varones con DM1 comparado con las mujeres (Karvonen M et al, 1997), el diferente grado de fecundidad entre hombres y mujeres con DM1 (la pérdida selectiva de fetos en la mujer diabética durante el embarazo podría influir en la menor prevalencia de descendientes con diabetes) y el mayor periodo de tiempo reproductivo del varón en general.

Otro aspecto interesante es el posible impacto del sexo del hijo en la transmisión de la enfermedad. Un extenso estudio prospectivo finlandés (Tuomilehto J et al, 1995) observó que el riesgo de DM1 tendía a ser menor en el hijo del mismo sexo que el progenitor diabético, de esta forma los niños diabéticos tendrían con mayor frecuencia el padre afecto y en el caso de las niñas la madre, pero esa afirmación no se ha mantenido en otros estudios (EURODIAB ACE, 1998). En nuestro estudio no hemos observado esta tendencia ya que ambos sexos se reparten por igual, independientemente de la afectación del padre o de la madre.

Tampoco en menores de 5 años, en Cataluña, se han encontrado diferencias significativas entre la proporción de niños con antecedentes de DM1 (46%) y la de niñas (54%). En cambio, en el estudio EURODIAB, si se han observado diferencias entre sexos y entre grupos de edad. Así se demostró que la proporción de niñas diabéticas con el padre afectado era significativamente mayor que la de niños (OR = 1,56, IC 95%:1,07-2,27) y que el grupo diagnosticado de DM1 antes de los 5 años tenía mayor proporción de padres afectados, comparado con los otros grupos de edad. Describen una transmisión

preferencial de la enfermedad de padres a hijas, especialmente cuando éstas se diagnostican antes de los 5 años de edad.

El interés en analizar la historia familiar de las personas con diabetes está en valorar el posible riesgo de desarrollar diabetes en el caso de tener antecedentes en la familia. Se ha analizado este riesgo en diferentes publicaciones:

En un estudio italiano, de casos y controles, los autores observan en el grupo de diabéticos una mayor proporción de familiares con DM1. Concluyen que el riesgo de DM1 para los niños cuyos padres o hermanos están afectados es, respectivamente, 11 y 20 veces mayor que para los casos que no tienen antecedentes familiares de diabetes, no influyendo la historia familiar de DM2 en el riesgo de desarrollar diabetes (Altobelli E et al, 1998).

Otro estudio realizado en Belgrado evaluó, mediante un análisis de regresión multivariante, el riesgo que tienen los niños con historia familiar de desarrollar diabetes. Demuestran una asociación positiva significativa para aquellos que tenían familiares con DM1 OR = 8,78; CI 95% (3,28-22,46) y también, aunque menor, OR = 4,04; CI 95% (2,31-7,07), para la DM2 (Sipetic S et al, 2002).

En Finlandia, se ha realizado un extenso estudio prospectivo familiar con el seguimiento de 10.168 hermanos de diabéticos diagnosticados antes de los 18 años entre los años 1965-1979. El 6,5% de los hermanos presentó DM1 antes del año 2001. Se ha demostrado que son factores predictivos de riesgo para el desarrollo de DM1 en los hermanos: la menor edad del caso índice diagnosticado, ser el primer hijo de la familia, el género masculino, estar también el padre afectado de DM1 y la mayor edad en los padres en la concepción del hijo. De todos ellos, el diagnóstico de DM1 en el caso índice a una edad muy temprana constituye el marcador de mayor riesgo para el desarrollo de la DM1 en el resto de los hermanos (Harjutsalo V et al, 2005).

También en EEUU (Colorado) determinan el riesgo de recurrencia familiar de DM1 a partir de un caso índice. Tras analizar historias familiares de 1.586 menores de 16 años con DM1, observaron que el riesgo de que los

hermanos la desarrollasen antes de los 20 años era de 4,4%, y para los padres, antes de los 40 años, de 2,6% (3,6% padre y 1,7% madre). El riesgo fue significativamente mayor cuando el diagnóstico de DM1 en el caso índice se realizó antes de los 7 años (Steck AK et al, 2005).

Todas estas investigaciones, además de contribuir a apoyar la teoría genética en la patogenia de la DM1, también están enfocadas al consejo genético familiar y al diseño de ensayos clínicos dirigidos a una futura prevención de la DM1.

5.3.6. Tipo y duración de la lactancia en los niños con DM1 menores de 5 años.

Diferentes factores medioambientales pueden actuar durante la fase preclínica de la DM1. La lactancia materna o la carencia de ella constituye una de las exposiciones más precoces que tiene el recién nacido con el medio ambiente. La lactancia materna influye de forma positiva en la salud materno infantil y constituye el alimento ideal para favorecer el crecimiento y desarrollo del recién nacido. Generalmente está relacionada con otros factores sociales y culturales como la educación, edad materna, lugar de residencia, ocupación... Como se ha comentado en el apartado de introducción, diferentes autores han considerado que la lactancia materna influye en la protección frente al desarrollo de la diabetes.

En este estudio de Cataluña 1989-2002, la frecuencia de lactancia materna que se observó en los niños diagnosticados de DM1 antes de los 5 años fue 70,8%, siendo levemente inferior a la de Cataluña en el año 2002, (81,1%) (Prats R et al, 2002) pero similar a los datos de lactancia del año 1989, (72%) (Prats R et al, 1991).

Comparado con otros datos de lactancia materna exclusiva, registrados en distintas regiones de España, la frecuencia de lactancia en los niños menores de 5 años con DM1 de Cataluña, es inferior a la de Andalucía (81,6%) y Ciudad Real (82%), similar a la de Castilla y León (75%) y superior que la lactancia

registrada en Asturias (51%), Gran Canaria (52%) y Guipúzcoa (61,1%) (Hernández Aguilar MT et al, 2005).

Esta frecuencia relativamente alta de lactancia materna en niños con DM1, junto con esta mejora en las cifras de lactancia en Cataluña a lo largo de 10 años, contrasta con el incremento de incidencia de DM1 en menores de 5 años observado en el mismo periodo y no apoya la hipótesis de la lactancia materna como factor protector de la diabetes.

En otros países con elevada incidencia de DM1, como Suecia, también se ha demostrado un incremento de esta forma de lactancia (Onkamo P et al, 1999) durante las últimas décadas.

Respecto a la duración de la lactancia, el 44% de los niños con diabetes antes de los 5 años mantenía la lactancia entre 3 y 6 meses y el 26% más de 6 meses. Estos datos también son comparables a los de la población de Cataluña del año 2002, en los que se registró una duración de la lactancia durante más de 3 meses en el 55,6% de los casos y mayor a 6 meses en el 21,4 %. La frecuencia de lactancia materna durante el primer mes de vida entre los niños con DM1 diagnosticados en Galicia es de 55,7%, cifra inferior a la de los niños con DM1 de Cataluña (Cepedano A et al, 2005). No se dispone de datos para comparar con la lactancia de la población general de Galicia ni tampoco de incidencia de DM1 en menores de 5 años.

Los datos de lactancia materna registrados en otras regiones de España muestran valores inferiores a los de los niños con DM1 de Cataluña a los 3 y 6 meses en Andalucía 39,8% y 7,8%; Ciudad Real 34% y 6% y Gran Canaria 25% y 9% respectivamente. Sólo Guipúzcoa registra porcentajes de lactancia materna superiores a Cataluña los 3 meses (61,5%) y a los 6 meses (28,3%) (Hernández Aguilar MT et al, 2005; Paricio Talayero JM et al, 2004; Estévez MD et al, 2002).

En un estudio multicéntrico realizado en España, en el que participaron 9 centros hospitalarios, se realizó una encuesta sobre hábitos alimentarios en tres grupos: niños con DM1, hermanos de niños con DM1 y controles. El porcentaje

de lactancia materna del 80%, fue similar en los tres grupos y comparable también a la población de Cataluña. Tampoco encontraron diferencias significativas entre la duración de la lactancia, introducción de la leche de fórmula y alimentación complementaria. La duración media de la lactancia materna fue de 4,3 meses en los diabéticos. El análisis de los datos no apoya la hipótesis de que la lactancia natural proteja frente a la DM1 ni que la introducción precoz de las proteínas vacunas aumente el riesgo de padecerla (López MJ et al, 1995).

En un estudio realizado en Finlandia, publicado en el año 2004, los autores investigan los patrones de alimentación durante los dos primeros años en una población de 675 recién nacidos con riesgo genético para desarrollar DM1, durante los años 1996-97. Observan, que la media de la duración de la lactancia materna es de 1,8 meses inferior al periodo recomendado. Así, sólo el 20% de estos recién nacidos seguía lactancia materna por lo menos 4 meses y se iniciaba la lactancia artificial, en promedio, antes de los 2 meses. La alimentación complementaria se introdujo a los 3,5 meses, y más precozmente en los niños que en las niñas. La mayor edad de la madre y el mejor nivel de educación se asociaron con una mayor duración de la lactancia materna y retraso en el inicio de la alimentación complementaria (Erkkola M et al, 2004). En este estudio, los autores sugieren que estos datos podrían relacionar la elevada incidencia que existe en Finlandia con la escasa duración de la lactancia materna en niños en riesgo de DM1.

5.3.7. Mes de diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.

El estudio de la presentación de las enfermedades a lo largo del año puede aportar información relevante para avanzar en el conocimiento de la etiología de éstas. De los factores clásicamente propuestos como posibles causas de la DM1 (infecciones, dieta, estrés), solamente las enfermedades infecciosas tienen una distribución estacional. Algunas enfermedades infecciosas de declaración obligatoria ocurren más frecuentemente durante los meses de invierno en zonas geográficas donde el clima cambia durante el año.

Por tanto, demostrar un comportamiento cíclico, sería como afirmar la implicación de las infecciones en la etiología de la DM1.

Las primeras variaciones estacionales en la incidencia de la DM1 fueron descritas en 1920 como picos de “diabetes aguda” durante finales de otoño, invierno y principios de la primavera (Adams F, 1926). Desde entonces, la existencia de un patrón cíclico en el inicio clínico de la diabetes ha sido observado por diversos autores (Christau B et al, 1977; Durruty P, et al, 1979

En general el patrón descrito presenta un pico de presentación de casos durante el otoño y el invierno, con un descenso gradual durante la primavera y sobre todo en verano. Además este patrón estacional es más marcado cuanto más extremas son las temperaturas de las distintas estaciones (Lorenzi M, 1985).

También se han observado diferencias dependiendo de la edad. Cuanto mayor es la edad de presentación de la DM1 más marcado es el efecto de estacionalidad (Weets I et al, 2004; Green A et al, 2001; Levy-Marchall C et al, 1995), de hecho, en diversas publicaciones epidemiológicas específicas de menores de 5 años, autores de distintos países, Inglaterra, Francia, Suiza, no observan la estacionalidad típica en el grupo de 0 a 4 años (Gardner SG et al, 1997; Money JA et al, 2004 Schoenle EJ et al, 2001) o bien, refieren un patrón inverso al descrito en mayores con mayor incidencia en verano.

Australia es el único país en el que se describe estacionalidad en el diagnóstico de la DM1 en este grupo de edad, siendo incluso más marcada que en el resto de las edades (Haynes A et al, 2004).

En los Países Bálticos se refieren diferencias en la estacionalidad entre grupos de edad y sexos. Se describe un patrón estacional para los niños mayores caracterizado por dos ciclos, con menor incidencia en junio, noviembre y diciembre, y en cambio, en los niños de 5 a 9 años se observa un sólo ciclo con disminución de incidencia en mayo y junio. En Finlandia observan mayor estacionalidad entre los niños mientras que en Suecia las diferencias más marcadas se registran entre niñas. Consideran que estas variaciones podrían ser debidas a distintos desencadenantes de la DM1. No se describe estacionalidad

en aquellos Países Bálticos con menor incidencia de DM1, como Lituania y Letonia (Padaiga Z et al, 1999).

Otros autores han investigado la relación entre el patrón estacional observado y el riesgo genético de la DM1. En Eslovaquia, entre los distintos marcadores genéticos estudiados en menores de 15 años, se encontró sólo en los anticuerpos IA-2 un ciclo estacional marcado, con aumentos en otoño y disminución en primavera. (Michalkova D et al, 2003).

En Bélgica, además de los marcadores de autoinmunidad, relacionan la estacionalidad con las variables edad y sexo (Weets I et al, 2004). Observan un patrón estacional estadísticamente significativo en varones y en mayores de 10 años (incluyendo adultos jóvenes) sin el marcador genético HLA-DQ2/DQ8, clásicamente asociado a alto riesgo de DM1. Esta asociación ligada al sexo y a la edad, además de apoyar la influencia de factores medioambientales o relacionados con el estilo de vida, también explica la preponderancia en la DM1 en los varones adultos respecto a las mujeres.

Como está descrito en la literatura en menores de 5 años, en el estudio de Cataluña no se ha observado variación estacional en el diagnóstico de la DM1 en este grupo de edad. El número de casos de DM1 registrado fue muy similar desde Enero a Julio, en cambio se observó una disminución de incidencia en Agosto con recuperación posterior de casos, siendo el mes de Octubre el de mayor incidencia, a diferencia de Noviembre y Diciembre, que fueron los meses con menor número de diagnósticos.

Este patrón inverso al que se observa generalmente en niños mayores, con mayor incidencia en verano que en invierno, también se describe en Alemania en niños menores de 5 años (Rosenbauer J et al, 1999).

El mayor número de casos que se ha registrado en el estudio de Cataluña en Octubre, podría tener relación con el aumento de infecciones víricas observadas en las guarderías coincidiendo con el inicio del curso escolar, o con el estrés psíquico también relacionado con el final de las vacaciones. Esta última observación va en línea con la menor frecuencia de presentación de DM1 en niños durante las vacaciones y fines de semana, descrito en Escocia (Money JA

et al, 2004). Otra publicación reciente (Sepa A et al, 2005) también hace referencia a que el estrés psicológico en algunas familias se ha asociado a la DM1 en niños de un año de edad.

En el estudio previo de Cataluña realizado en menores de 15 años (Goday A et al, 1992) la distribución estacional fue significativa con predominio de casos en los meses de invierno mientras que en primavera y verano fue muy similar.

En Badajoz, con un clima continental, también se demostró un patrón estacional estadísticamente significativo y durante los meses de otoño e invierno se diagnosticó el mayor número de niños, destacando el mes de Octubre (Morales-Pérez FM et al, 2000).

En Málaga (López-Siguero JP, 1997), se describe una correlación negativa entre la temperatura media mensual y el número de casos, acumulándose más casos en los meses más fríos en relación con los cálidos.

En Aragón observan variación estacional aunque no significativa (Soria J, 2001) semejante a Galicia (Cepedano A et al, 2005) donde se registra un mayor número de casos en invierno (33%) respecto al verano (20,3%).

En Cáceres también se describe variación estacional más frecuente en otoño e invierno; Noviembre fue el mes con mayor número de diagnósticos (Lora-Gómez RE et al, 2005).

En la comunidad de Madrid durante el periodo 1996-2001 (Bol Epidem, 2001) observan un 56,2% de casos en otoño-invierno frente al 43,7% en primavera-verano. No se muestran variaciones estacionales en el estudio realizado en Navarra (Chueca M et al, 1997).

El análisis de 10 años de estudio de incidencia de DM1 en Europa (Green A et al, 2001) muestra el patrón sinusoidal de estacionalidad típico con menor incidencia de DM1 en los meses cálidos y mayor en los meses fríos, siendo más marcado con el aumento de la edad, así en los menores de 5 años apenas se observan diferencias estacionales.

Una nueva y provocativa teoría sitúa el origen de la enfermedad en una adaptación genética para sobrevivir a las glaciaciones. La teoría afirma que la

diabetes juvenil podría haberse desarrollado en pueblos ancestrales que vivieron en el norte de Europa hace unos 12.000 años cuando las temperaturas cayeron 10 grados de media y llegó una época glacial prácticamente de la noche a la mañana. Innumerables personas murieron congeladas, otras huyeron hacia el sur mientras que algunas personas podrían haberse adaptado al frío extremo. Según Sharon Moalem, experto en medicina evolutiva de Mount Sinaí, Nueva York, la adaptación podría haberse producido por la elevación de los niveles de azúcar en sangre que impide que las células y tejidos formen cristales de hielo. Así “la diabetes” habría protegido a estos antepasados para que no murieran congelados.

La teoría se describe en la edición digital del 30 de Mayo de 2005 en el “Medical Hypotheses” una revista que publica teorías biomédicas. La teoría es un intento interesante de ayudar a comprender la patogénesis de la enfermedad pero no logra explicar la naturaleza autoinmune de la patología.

De hecho muchos de los cambios metabólicos observados en la DM1 se observan también en animales que toleran bien el frío. Kenneth Storey, bioquímico de la Universidad de Ottawa, estudia la rana selvática que se encuentra en el Círculo Ártico. En invierno, cuando se le empieza a congelar la piel, el hígado comienza a segregar glucosa. Esto reduce el punto de congelación de los líquidos corporales y coloca una barrera protectora alrededor de las proteínas. Finalmente la rana fabrica tanta glucosa que sus tejidos quedan protegidos del frío. Permanece totalmente congelada, sin ritmo cardíaco, respiración o movimiento muscular. En primavera, la rana se descongela y retorna su vida normal. Su “diabetes” es reversible.

Considera que las mutaciones genéticas tardan mucho tiempo en establecerse pero que los factores epigenéticos, que modifican los patrones de expresión de los genes sin alterar su estructura básica, pueden producir adaptaciones en sólo unas generaciones. Según la perspectiva evolutiva de esta teoría, la diabetes podría constituir una ventaja frente al frío.

5.3.8. Mes de nacimiento de los niños con DM1 menores de 5 años.

Las variaciones temporales y geográficas en la estacionalidad del nacimiento de los niños con DM1 indican qué factores medioambientales con carácter de epidemia, que influyen en una época muy temprana de la vida, podrían estar relacionados con el desarrollo de la diabetes en años posteriores.

Así, el interés del estudio de las variaciones estacionales del mes de nacimiento, está en probar la hipótesis de que el inicio del proceso autoinmune, se debe a infecciones virales ocurridas intraútero o alrededor del periodo neonatal. Se han detectado anticuerpos víricos (Coxsackie B4) en sangre de madres embarazadas cuyos hijos posteriormente han desarrollado DM1 (Dahlquist G et al, 1995), y enterovirus RNA previos al diagnóstico de la DM1 en niños (Lonnrot M et al, 2000).

Uno de los autores que más ha apoyado esta hipótesis ha sido Laron, que junto con colaboradores de diversos países, ha buscado una relación estacional entre el mes de nacimiento del niño y el inicio de la diabetes en países de incidencia elevada (Laron Z, 2002). Observan que el mes de nacimiento de los niños y adolescentes con DM1 sigue un patrón estacional diferente a la población general y opuesta al mes de diagnóstico de la DM1. Esta asociación es estadísticamente significativa. De esta forma, los niños que desarrollan DM1 nacen con más frecuencia durante los meses de verano que en otras estaciones del año, mientras que el diagnóstico de la diabetes se realiza en los meses de invierno.

Sugieren que es la “imagen en espejo de la estacionalidad” observada al inicio clínico de la enfermedad. Los autores sugieren que las madres que se quedan embarazadas durante los meses del año de mayor frecuencia de epidemias virales (otoño e invierno), pueden transmitir al feto virus o anticuerpos víricos capaces de iniciar el proceso autoinmune que conduce a la DM1. Estos niños más susceptibles nacerían alrededor de los meses de verano.

Esta asociación sólo se observa en aquellos países de incidencia intermedia o alta. Se ha comprobado en Cerdeña, (Songini M et al, 2002), Sicilia, (Arpi ML et al 2002), Israel (Laron Z, 2002), Eslovenia (Ursic-Bratina

N et al, 2001) y Alemania (Kordonouri O et al, 2002). En Irlanda (Roche EF et al, 2003) observan además diferencias entre sexos. Sólo los niños muestran un patrón cíclico del mes de nacimiento con un pico en verano y menor frecuencia de diagnósticos de DM1 durante esta estación. Considerando las infecciones virales en la teoría de la DM1, las niñas parecen ser menos susceptibles que los niños en las influencias medioambientales.

La coincidencia de un patrón estacional semejante en países diferentes, apoya la hipótesis de que el proceso autoinmune contra las células β se inicia ya intraútero durante las epidemias virales de finales de otoño y principios de invierno.

En Turquía (Evliyaoglu O et al, 2002), Japón (Kida K et al, 2000), China (Shangai) (Ye-Chen RG et al, 1998) y Cuba (Collado-Mesa F et al, 2001), países con incidencia baja de DM1, esta relación no se ha podido comprobar. Además de las diferencias genéticas entre países, los autores consideran que podrían existir factores de protección inmune transmitidos por la madre al feto o al recién nacido a través de la lactancia, que les preservaría del desarrollo de la DM1.

Estos diversos factores medioambientales podrían tener diferentes picos de incidencia en distintas estaciones del año, dependiendo de la localización geográfica de los países. Estudios realizados en Nueva Zelanda han comprobado que en el hemisferio sur se sigue el mismo patrón de estacionalidad en espejo con el mes de nacimiento y estación de diagnóstico de la DM1 que en el hemisferio norte (Willis JA et al, 2002).

Con la hipótesis de que, además de las infecciones, también las variaciones estacionales de la nutrición materna y del recién nacido pueden influir en la relación entre el mes del nacimiento y desarrollo de DM1, y basándose en el efecto protector de la lactancia materna, algunos investigadores han buscado una asociación entre ambos factores. Samuelsson y colaboradores observan, en un estudio de casos y controles realizado en Suecia, que los niños con DM1 nacidos en verano fueron amamantados durante menos tiempo respecto a los nacidos en otras estaciones. Esta asociación fue más significativa

en el grupo de mayor edad, en el cual el efecto de la estacionalidad es más marcado (Samuelsson U et al, 2001).

En una publicación previa, este autor demuestra una relación con el mayor número de nacimientos en verano y el menor número en otoño entre los niños que desarrollaban DM1 en Suecia. Se observaron diferencias entre sexos y grupos de edad, así, no se demostró en los menores de 5 años, y fue más pronunciada entre los mayores de edad y entre los varones (Samuelsson U et al, 1999).

Pero no en todos los estudios realizados se ha demostrado esa asociación. En el estudio europeo, EURODIAB (McKinney PA et al, 2001) se analizaron las variaciones estacionales de los niños con DM1 nacidos entre 1974 y 1994 y registrados en 19 países con incidencias variables de DM1. No se evidenció un patrón uniforme de estacionalidad al nacer entre las poblaciones europeas estudiadas a excepción de Gran Bretaña. Tampoco se encontró relación por sexo ni en los diferentes grupos de edad.

Tampoco se ha encontrado esta asociación en el estudio de Cataluña 1989-2002. El mes de nacimiento más frecuente entre los niños con DM1 menores de 5 años ha sido Diciembre, todo lo contrario de lo referido en los estudios citados, aunque podría reflejar la “imagen en espejo”, referida por Laron y colaboradores (Laron Z, 2002), ya que en primavera se registra un número elevado de diagnósticos. Se debe también considerar la influencia del número escaso de casos de menores de 5 años registrados para hipotetizar asociaciones. En los estudios de incidencia de la DM1 dentro del ámbito nacional, no hay referencias publicadas que relacionen el mes de nacimiento con el desarrollo de la DM1.

5.4. Cetoacidosis en el diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años.

La forma clínica más grave de presentación de la DM1 es la cetoacidosis (CA) (Dunger DB et al, 2004). Se produce por déficit de insulina que causa un aumento de la producción hepática de glucosa con empeoramiento de la utilización periférica. El incremento posterior de la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, causan cetonemia y acidosis metabólica. La hiperglucemia y la acidosis provocan una diuresis osmótica que conduce a la deshidratación y pérdida de electrolitos.

Uno de los objetivos fundamentales del diagnóstico precoz de la diabetes es la prevención de la CA ya que constituye la mayor causa de mortalidad y morbilidad en los niños con DM1, aunque no se ha demostrado que la gravedad de la presentación clínica influya en la función residual de las células β y en el control metabólico posterior (Salardi S et al, 2003, Barker JM et al, 2004).

La mayoría de datos registrados sobre frecuencia de CA en la literatura se refieren a población menor de 15 años. En Cataluña se ha analizado la forma de presentación de la diabetes durante los años 1989 y 2002 en menores de 5 años. El 50% de estos niños fueron diagnosticados con CA, una proporción superior a la registrada en Cataluña en los otros grupos de edad.

Como ha sido referido en muchos estudios, éste es el grupo de edad que suele presentar mayor proporción de CA en el diagnóstico, ya que los síntomas de diabetes en el niño pequeño (poliuria, polidipsia y polifagia) pueden pasar más fácilmente desapercibidos a los padres y favorecer un diagnóstico más tardío de la enfermedad, aunque otros autores observan lo contrario (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002; Samuelsson U et al, 2005).

Esta elevada frecuencia de CA en menores de 5 años registrada en Cataluña contrasta con la de otros estudios de España que muestran proporciones de CA más bajas: en Madrid, años 1980-1997, del 25% (Alcazar Villar MJ et al, 2001) y en Galicia, años 2001-2002, del 37,9 % (Cepedano A et al, 2005) .

En Europa (estudio EURODIAB) (Levy-Marchal C et al, 2001) se analizó la presentación de la DM1 con CA entre los años 1988 y 1998 en menores de 15 años. La frecuencia de CA fue registrada en 11 centros siendo muy variable, desde 25% hasta 68% con una media de 40%. Cuando la observación se restringió a aquellos centros en los cuales el grado de exhaustividad era superior al 90%, la proporción de CA fue de 42%.

Este porcentaje comparado con datos previos de los mismos centros participantes demuestra que el descenso ha sido muy leve. Se observó una relación inversa entre la frecuencia de CA y la incidencia de DM1. Así, países como Rumania, Polonia, Hungría y Bulgaria de baja incidencia, 4,8, 6,6, 9,4 y 9,9 por 100.000/año presentaron una frecuencia de CA al diagnóstico de la DM1 más elevada que la media del estudio EURODIAB: 68%, 55%, 50% y 43% respectivamente, mientras que los países de mayor incidencia de DM1 (nórdicos) registraron una proporción de CA inferior al 30%. Destacó Suecia con la menor proporción de CA, situada en el 7,3%.

En Cataluña con incidencia de DM1 en menores de 15 años, durante los años 1989 y 2002, de 13,35/100.000, la proporción de CA fue de 36,7%, en esta franja de edad, siendo ligeramente más baja que la media del estudio europeo. Se ha observado durante el periodo estudiado de 13 años, una tendencia ascendente de CA. Así, a diferencia de lo que ocurre en otras áreas geográficas de Europa, en Cataluña, la incidencia de DM1 en menores de 15 años se mantiene estable mientras que la CA se incrementa a lo largo de los años.

La frecuencia de CA en menores de 15 años en otros estudios españoles es semejante a la de Cataluña y varía desde 31,7% en Galicia (Cepedano A et al, 2005); 36% en 3 provincias de Andalucía (años 1998-2000) (López-Siguero JP et al, 2001) hasta 49 % en Madrid (Alcazar Villar MJ et al, 2001).

Este porcentaje elevado de CA en menores de 5 años observado en Cataluña en relación con los otros grupos de edad y con el global, contrasta con el de otras regiones de España en las que la frecuencia de CA en los más pequeños es similar o incluso menor que la CA global. También difiere del

estudio EURODIAB, mencionado previamente, en el que no se encontraron diferencias de frecuencia de CA por edades.

El menor porcentaje de CA en Cataluña se mostró en el grupo de edad entre 10 y 14 años, también referido en otros estudios, como el de Alemania (Neu A et al, 2003), Francia (Levy-Marchal C et al, 1993) y en Lituania (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002). En cambio, en otros países como Suecia, entre los 10 y 14 años se diagnostican más casos con CA (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002), posiblemente influenciado por la mayor independencia de este grupo de edad y la menor tutela de los padres que hace que los propios pacientes valoren menos sus síntomas y se llegue a un retraso en el diagnóstico.

Al analizar la duración de los síntomas de DM1 previos al diagnóstico, se observó, en el estudio de Cataluña, que el 64% de los niños menores de 5 años fueron diagnosticados con un intervalo de tiempo menor a un mes. Sólo en el 8% de los casos, el diagnóstico se efectuó con un retraso de 2 o más meses, por lo que no se puede hablar de un diagnóstico tardío de la diabetes. Así, en nuestro estudio, contrasta esta vigilancia paterna y la pericia del pediatra, que lleva a un diagnóstico relativamente precoz, con el porcentaje de CA observado a esta edad, que apoyaría la hipótesis de una evolución más rápida y aguda de la diabetes en niños pequeños. Datos similares que relacionan un periodo corto de síntomas previos con la CA se describen también en el estudio de Alemania como se comenta posteriormente (Neu A et al, 2003)

La presentación de la enfermedad en niños pequeños va asociada a una menor reserva insulínica, mayor expresión de autoinmunidad contra la célula β y susceptibilidad asociada a HLA (DBQ1 02/03), esto llevaría a una presentación más aguda con menor tiempo de latencia, precipitando un cuadro brusco de descompensación metabólica; en conjunto una forma más agresiva de diabetes (Komulainen J et al, 1999).

Analizando la presentación de la DM1 en menores de 5 años con CA por año de estudio, se observa que el porcentaje de CA va aumentando en el

transcurso de los años. Se muestra, pues, una tendencia creciente de CA estadísticamente significativa. Este incremento significativo de CA año por año, podría tener relación con la menor edad de los niños en el diagnóstico de la DM1 que se ha observado a lo largo de los 13 años estudiados.

La frecuencia de CA en menores de 5 años por periodos, se muestra así mismo creciente. El mayor incremento se observa entre el primer y el segundo periodo. Este hecho también ocurre en los otros grupos de edad aunque en menor proporción. En el caso de los menores de 5 años el aumento de CA que se registra coincide con un incremento de incidencia de DM1 entre ambos periodos.

En concordancia con el EURODIAB y la mayoría de estudios publicados, no se encuentran diferencias de presentación de CA en el diagnóstico de la DM1 en menores de 15 años entre sexos. Así, la proporción de CA por sexo en menores de 5 años también es similar aunque con un aumento leve de niñas con CA no significativo. Este incremento de niñas con CA ocurre a expensas del último periodo. En el resto de grupos de edad tampoco se encuentran diferencias de presentación de la CA significativas entre sexos. En un escaso número de estudios, sí se ha referido una diferencia entre sexos, en Australia (Bui TP et al, 2002) y Alemania (Neu A et al, 2003) siendo en ambos casos a favor de la niñas.

A pesar de que la etiopatogenia de la CA es muy conocida y se han producido mejoras importantes en el tratamiento, la frecuencia de CA al diagnóstico de la DM1 continua siendo elevada en muchos países, en Arabia Saudí llega al 77% (Kulaylat NA et al, 2001) y en Sudán al 81,2 % (Elamin A et al, 1992) de los diagnósticos, y no siempre es suficientemente explicada por falta de medios o un retraso en el diagnóstico.

La combinación de factores medioambientales y genéticos que determina la variabilidad de incidencia de diabetes que existe entre países, probablemente también influye en el grado de alteración de las células β y contribuye a que en los países de distinta incidencia de DM1, la presentación clínica y frecuencia de CA al diagnóstico sea diferente.

En base a la observación de la relación entre incidencia de DM1 y CA, Samuelsson y colaboradores (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002), analizaron, además de la frecuencia, los factores de riesgo asociados a CA entre Lituania y Suecia, países geográficamente cercanos, con un clima similar pero con una incidencia de DM1 muy diferente: incidencia de Lituania de 10,2/100.000/año (Urbonaite B et al, 1999) y de Suecia de 31,9/100.000/año (Paidaja Z et al, 1997).

La proporción de CA en Suecia al diagnóstico de la DM1 fue de 7,3% frente a 21,3% en Lituania. Los niños suecos fueron más jóvenes en el momento del diagnóstico que los lituanos, siendo la mayor parte de los diagnósticos de DM1 en Lituania realizados durante la pubertad.

De acuerdo con otros estudios, la menor edad fue un factor de riesgo asociado a la CA en Lituania mientras que en Suecia a mayor edad, mayor riesgo de diagnóstico con CA. Otros factores de riesgo para presentar CA en Suecia, fueron: que la madre no trabajara OR = 4,8 (IC 95%: 1,8-13,1) y la ausencia de infecciones los 6 m previos al debut OR = 3,8 (IC 95%: 1,31-11,05). En Lituania un nivel alto de educación en la madre fue un factor protector en el desarrollo de CA. Este dato posiblemente se asocia con mayores conocimientos y cuidados en la salud de los hijos que influiría en el diagnóstico precoz.

Un dato valorado en este estudio fue la mayor frecuencia de niveles elevados de glucemia en los niños diagnosticados de DM1 en Suecia sin CA. Una posible explicación estaría en las diferencias en la nutrición (mayor proporción de alimentos ricos en azúcares en los niños suecos) que favorecerían la aparición de síntomas típicos, poliuria y polidipsia, de forma precoz y alertarían del diagnóstico de DM1 mucho antes de que apareciera la descompensación (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002).

En los menores de 5 años en Cataluña, se ha observado lo contrario, una relación positiva entre el nivel de glucemia en el diagnóstico y la presencia de CA. De esta forma, valores de glucemia menores a 300 mg/dl se diagnosticaron más frecuentemente sin CA y niveles por encima de 500 mg/dl con mayor

frecuencia de CA. Este hallazgo podría atribuirse al estado de deshidratación que acompaña normalmente a las CA.

Aunque la proporción de CA en el diagnóstico de la diabetes entre distintos países es difícil de comparar, ya que los criterios clínicos y bioquímicos y la definición de CA de los diferentes estudios no son exactamente iguales, la observación es que la frecuencia de CA desciende cuando la incidencia de DM1 incrementa. Estas diferencias en la forma de presentación de la DM1 podrían explicarse por distintos factores genéticos y ambientales, pero también por el mayor conocimiento que tiene la población sobre la enfermedad en países con mayor incidencia de diabetes. Este hecho podría influir en el reconocimiento temprano de los síntomas y en el diagnóstico más precoz de la enfermedad que a su vez revertiría en el mejor estado clínico en el momento del diagnóstico.

Con estas premisas algunos autores abogan sobre la conveniencia de realizar programas de educación sobre los síntomas de alerta de la diabetes, en aquellas comunidades con menor incidencia de DM1, dirigidos a prevenir descompensaciones metabólicas asociadas al diagnóstico de la enfermedad (Sadauskaité-Kuehne V et al, 2002).

Con la hipótesis de que la CA se puede prevenir acortando el periodo de intolerancia a los hidratos de carbono que precede el diagnóstico de la DM1, en una zona de la ciudad de Parma (Vanelli M et al, 1999) se realizó una campaña de información sobre los síntomas y signos de la DM1 dirigido a padres, profesores, maestros y estudiantes, y compararon las manifestaciones clínicas asociadas al diagnóstico de la DM1 con otras dos zonas de la misma ciudad en las cuales no se había realizado esta campaña de difusión. Se registraron los datos asociados al diagnóstico 8 años después del inicio de la educación sanitaria. En la zona donde se realizó la prevención la proporción de CA fue menor (12,5% versus 83%). También observaron una disminución importante respecto a la CA registrada en la misma zona en los años previos a la campaña (78%).

La duración de síntomas previos al diagnóstico fue de 5 ± 6 días en promedio frente a 28 ± 10 días en el área sin difusión de DM1. El tiempo medio de hospitalización de los niños tras el diagnóstico de la DM1 fue de 5,4 días respecto a 13,3 en el otro grupo. La disminución de la frecuencia de CA se atribuyó al diagnóstico precoz y por lo tanto a un menor periodo de tiempo con alteración metabólica antes del diagnóstico de DM1. Concluyen que el programa de prevención de CA es crucial para el pronóstico de la enfermedad y que en este caso fue efectivo, siendo el coste económico de la campaña de difusión menor que el coste de ingreso y tratamiento por CA en el diagnóstico de la DM1.

Frente a estas observaciones que consideran que la CA es el resultado de un diagnóstico tardío de la DM1, destaca el estudio sobre CA realizado en Baden-Wuerttemberg Alemania durante los años 1987-1997 (Neu A et al, 2003).

En él se describe la frecuencia (26,3%) y la presentación clínica de CA al diagnóstico de la DM1: la frecuencia de CA fue mayor en niñas que en niños (28,9 vs. 23,8%); la media de edad de los pacientes con CA fue de 7,9 años, con diferencias de CA por grupos de edad, siendo el grupo de menor edad el de mayor proporción de CA: 0-4 años: 36%; 5-9 años: 23,7% y 9-14 años: 23,4%. Observaron que los niños que presentaron CA en el diagnóstico de la DM1 tuvieron un periodo de tiempo de síntomas previo al debut más corto.

Esta menor duración de síntomas en pacientes con CA, sugiere que la CA no es el resultado de un desconocimiento de la diabetes, que lleve a un diagnóstico más tardío de enfermedad. Además, concomitantemente con el incremento de incidencia de DM1 (3,6 %/año), también aumentó la infraestructura médica y el conocimiento de la DM1 de la población, y en cambio, la frecuencia de CA en Alemania no descendió sino que se mantuvo constante al cabo de los años.

Esto parece indicar que la CA es independiente de los cambios producidos en la mejora sanitaria y apoya la hipótesis de que la CA en países

industrializados es secundaria a una forma de diabetes más grave, y no al retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Los autores registraron un incremento del número de casos diagnosticados durante los meses de invierno, pero no de casos con CA. Esta observación sugiere que los factores ambientales influyen en la incidencia de DM1, pero no, en la gravedad de la enfermedad. Esta proporción constante de CA y la ausencia de estacionalidad sugiere que la CA es la manifestación acompañante de una enfermedad especialmente agresiva.

Clásicamente se había relacionado la CA con el diagnóstico tardío de la enfermedad. La observación realizada tanto en el estudio de Cataluña como el de Alemania, de que los niños menores de 5 años tienen una presentación clínica de la diabetes mucho más aguda, y con una duración de síntomas previos más corta años que les hace más susceptibles a la CA, atribuida hasta ahora a una menor tolerancia al déficit de insulina, podría ser debida a la existencia de varios subtipos de DM1: una forma más grave, en menores de edad que provoca mayor alteración metabólica e independiente de los factores medioambientales, y otra forma más leve, en niños mayores, con un largo periodo de síntomas previos, menor alteración metabólica y marcada estacionalidad.

Se han descrito diferencias en la forma clínica de presentación de la diabetes, según que existan o no antecedentes de diabetes en la familia, previos al diagnóstico del niño. Así cuando existe historia familiar, el diagnóstico de la DM1 es más benigno cursando con hiperglucemia simple y cetosis, siendo la CA menos frecuente. El estudio DAISY (Diabetes Autoimmunity Study) que realiza un seguimiento genético de los niños en riesgo con historia familiar de diabetes, ha demostrado que los niños controlados en este programa que desarrollan diabetes, tienen una forma mucho más leve de presentación clínica (Barker JM et al, 2004).

En el artículo comentado previamente (Sadauskaite-Kuehne V et al, 2002), no se observó ningún caso de CA entre los niños suecos con parientes de primer grado afectados de diabetes. Entre los niños lituanos, la proporción total

de CA 21,3%, disminuía a 8,3 % cuando existían antecedentes de diabetes de cualquier tipo en la familia.

En el estudio de Cataluña también se han encontrado diferencias entre la forma clínica de presentación de la diabetes y la existencia o no de antecedentes familiares. El 39% de los niños que tenía historia familiar de DM1 manifestó CA en el diagnóstico, frente al 53,2% que no tenía antecedentes.

De esta forma, el riesgo de desarrollar CA en los niños menores de 5 años con antecedentes familiares de DM1 fue un 26% inferior al riesgo que presentaron los que no tenían dichos antecedentes. El hecho de tener historia familiar de DM1 parece proteger frente a la presentación de CA, cuando se comparan estos niños con los que no la tienen.

Esto podría explicarse por dos causas, por una parte, la mayor carga genética de DM1 que tienen estos pacientes podría influir en una forma menos agresiva de enfermedad como ha sido descrito (Komulainen J et al, 1998), por otra parte, el mayor conocimiento de los síntomas de diabetes por los familiares influiría en el reconocimiento temprano de la enfermedad.

Respecto a los antecedentes familiares de DM2 en el estudio de Cataluña, el porcentaje de niños que desarrollaron CA es más parecido: el 44% de los que tenían antecedentes presentó CA frente al 54% que no tenía historia familiar para la DM2. Al ser en la mayoría de los casos el pariente afectado el abuelo (69%), es menos probable que se relacione una enfermedad padecida por el abuelo con el debut diabético del niño. No se han encontrado en la literatura referencias sobre la asociación de la CA con los antecedentes familiares exclusivamente de DM2.

5.5. Peso al nacer en los niños con DM1 menores de 5 años

La evidencia del incremento de la incidencia de la diabetes durante las últimas décadas junto al reconocimiento del diagnóstico cada vez en edades más tempranas ha conducido a la búsqueda de factores de riesgo medioambientales que intervengan en una etapa temprana de la vida, posiblemente intraútero y a factores relacionados con el periodo perinatal. El peso al nacer es una de las variables más accesible, y a veces confusa, dentro de la epidemiología. El peso de recién nacido está altamente asociado a mortalidad dentro del primer año de vida, al desarrollo de alteraciones durante la infancia y al riesgo de posteriores enfermedades en el adulto (Wilcox AJ, 2001).

Durante los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de la DM1 y del peso al nacer en muchos países del Este de Europa. Sin embargo, la magnitud de la asociación entre ambos, estimada como un incremento de 1,7% en incidencia de DM1 por cada 100 gramos de incremento de peso al nacer, probablemente no es suficiente para explicar la tendencia secular de la diabetes (Stene LC et al, 2001).

Una revisión de la literatura muestra que no está claro si el alto o bajo peso al nacer incrementa el riesgo de desarrollar DM1. Varios estudios de casos y controles han demostrado una asociación entre el peso elevado al nacer para la edad gestacional y el desarrollo de la DM1, incluso después de excluir los recién nacidos hijos de madre con diabetes gestacional.

En el subestudio 2 del EURODIAB (Dahlquist G et al, 1999) se realiza un estudio multicéntrico, en el que participan 7 centros de Europa, buscando posibles factores perinatales que se relacionen con el desarrollo de la DM1. Entre ellos, se determina el peso al nacer de 892 pacientes diabéticos y se compara con un grupo control de 2.291. Todos los datos están basados en la historia materna del embarazo y perinatal del niño. Se encuentra una asociación entre el peso al nacer y la DM1, concluyendo que el peso bajo al nacer constituye un factor protector, OR= 1,02 (IC 95%: 0,75-1,40) para el desarrollo de la DM1.

Podar y colaboradores investigan si factores como el peso al nacer, la longitud y el IMC pueden influir en el desarrollo posterior de la diabetes. Estudian estos parámetros antropométricos en niños con DM1, comparándolos con los parámetros de los hermanos de los diabéticos, escogiendo en el caso de que haya varios hermanos el mayor y del mismo sexo, y con la población general de Finlandia. No encuentran diferencias significativas en peso, longitud ni IMC entre los niños que desarrollaron DM1 y sus hermanos controles, pero sí observan diferencias respecto a la población general. El peso y longitud al nacer fue significativamente mayor en la población con DM1 especialmente en los varones. En ambos sexos describen una asociación positiva entre la longitud al nacer y el desarrollo de DM1 (Podar T et al, 1999).

El mayor estudio publicado hasta la fecha, que relaciona el peso al nacer y la diabetes, lo realizan Stene y colaboradores. Estiman, a través de un diseño de cohortes, la asociación entre el peso al nacer, la edad de gestación y la incidencia de DM1 en una gran población de 1.863 casos durante el periodo 1989-1998 en Noruega. Observan que la incidencia de la diabetes incrementa casi linealmente con el peso al nacer. No refieren relación entre la edad de gestación y la DM1, pero sí demuestran una asociación significativa entre el peso al nacer y el desarrollo de DM1, independientemente de la edad de gestación, diabetes materna y otros potenciales factores de confusión (Stene LC et al, 2001).

Thomas W y colaboradores observan que la población general de las regiones de Austria con mayor incidencia de DM1 (regiones del Este de Austria) tiene un IMC más elevado comparado con las de menor incidencia de DM1. Estudian la posible asociación entre los parámetros antropométricos y la diabetes en un estudio de casos y controles. Encuentran que el IMC de los niños con DM1 es más elevado, en el momento del diagnóstico, respecto a la población general. También observan mayor incidencia de DM1 en aquellos distritos en los que los recién nacidos tuvieron mayor peso y talla al nacer (Thomas W et al, 2003).

Por otra parte se han publicado otros estudios en los cuales no se ha encontrado una asociación significativa entre el peso al nacer y el desarrollo de la diabetes.

En un estudio de casos y controles, realizado en Yorkshire, los autores determinan el peso y longitud al nacer de una población de niños con DM1 no encontrando una asociación significativa entre el peso y el desarrollo posterior de la diabetes (McKinney PA et al, 1999).

El estudio de Dinamarca (Kyvik KO et al, 2000), se llevó a cabo utilizando a gemelos como controles de los casos con DM1 para eliminar diferentes factores de confusión: maternos, socioeconómicos y genéticos. Establecieron grupos de concordancia y discordancia para la DM1 y grupos de gemelos mono y dicigotos. Tras estudiar un total de 67 parejas no se pudo demostrar la existencia de una relación entre el peso o longitud al nacer y la DM1 entre los diferentes grupos de gemelos.

En el estudio de DM1 en Cataluña en menores de 5 años se ha comparado el peso al nacer de un grupo de 120 niños que desarrollaron DM1 antes de los 5 años, con la población general. Se observó que la proporción de pesos elevados al nacer era significativamente mayor en el grupo de niños con diabetes. Así la probabilidad de tener peso elevado en los niños que posteriormente desarrollan DM1 fue 3,27 veces superior a la de los recién nacidos de la población general catalana.

Entre los niños con diabetes, estratificando por sexo, se observó que las niñas tuvieron mayor proporción de peso elevado que los niños.

El peso al nacer y la edad de gestación están influidos por diversos factores, como diabetes gestacional, nutrición, paridad, además de una combinación de múltiples factores. Los pesos de los recién nacidos del estudio de Cataluña se obtuvieron del registro de Salud Materno-infantil en el que no constan datos relacionados con la diabetes gestacional o nutrición materna, por lo que no se pudo ajustar por estas condiciones.

No puede excluirse la posibilidad de que factores genéticos influyan en el peso al nacer y en la DM1. Se ha descrito que, una variante genética del gen de la insulina asociada con un incremento del riesgo de DM1 (Bain SC et al, 1992), también se relaciona con el peso al nacer (Dunger DB et al, 1998).

En un estudio reciente (Arrobita P et al, 2004) se ha demostrado la asociación entre el peso elevado al nacer y los anticuerpos HLA de clase II DRB1, asociados al riesgo de DM1. Determinan, en 1.381 muestras obtenidas a través del banco de sangre de cordón, dichos anticuerpos. Los autores concluyen que los niños con HLA DRB1* 13 tuvieron un peso al nacer más elevado, corregido para la edad gestacional y sexo, comparados con los HLA DRB1* 13 negativos. Dichos autores sugieren la existencia de un nuevo factor que afecta al crecimiento intrauterino.

Se ha especulado sobre el mecanismo biológico que podría explicar un hipotético efecto del peso al nacer sobre el riesgo de DM1 (Stene LC et al, 2001). Es conocido que la insulina es el factor de crecimiento fetal más importante en el último periodo del embarazo. Varios estudios *in vitro* (Björk E et al, 1993) han demostrado que las células pancreáticas más activas que segregan insulina, expresan más antígenos asociados con la DM1 y son más susceptibles a alteraciones causadas por la interleuquina comparadas con las células β menos activas. Consideran que un mayor crecimiento intraútero podría por lo tanto conducir a un mayor riesgo de alteración de la inmunidad tardía que mediaría la destrucción autoinmune de las células β del páncreas.

El estudio de Cataluña 1989-2002 es el primero de ámbito nacional que relaciona el peso al nacer y el riesgo de DM1. Sería interesante incluir esta variable en la hoja de datos del registro de Cataluña, así como en otros registros españoles para obtener mayor número de casos y poder comparar otros resultados de esta posible asociación.

5.6. DM1 en emigrantes menores de 5 años. Cataluña 1989-2002.

Durante los últimos años se han realizado diversos estudios de incidencia de DM1 en población emigrada con la finalidad de observar los efectos del medio ambiente y los determinantes genéticos que pudieran ayudar a esclarecer la patogenia de la DM1. Las observaciones realizadas en los movimientos transmigratorios de la población no contribuyen a aclarar las teorías en ninguna dirección.

Uno de los primeros estudios fue realizado en Cerdeña (Calori G et al, 1998), que característicamente presenta una incidencia elevada de DM1, de 3 a 4 veces superior a la de otras regiones de Italia como Lombardía, Lacio o Turín. La población de Cerdeña genéticamente es diferente de la de otras regiones de Italia, ya que presenta distinta frecuencia entre los alelos susceptibles y protectores de DM1, que podría influir en la variación geográfica descrita del riesgo de diabetes .

Diversos estudios muestran que los niños que viven en otras regiones de Italia, pero cuyos progenitores proceden de Cerdeña, tienen una incidencia de DM1 superior a la de la región donde viven, dependiendo de que uno o ambos progenitores procedan de Cerdeña. Calori G y colaboradores estudian la incidencia de DM1 durante los años 1989-1993 de niños procedentes de Cerdeña y emigrados a Lombardía cuya incidencia es 4 veces menor. Clasifican a los niños desplazados en tres grupos según la procedencia de los padres y comparan la incidencia. Los niños procedentes de Cerdeña con ambos padres del mismo origen, tienen una incidencia de DM1 de 26/100.000/año. Cuando sólo uno de los padres es nacido en Cerdeña, la incidencia es de 15,6 y esta disminuye a 7,8 cuando ninguno de los padres procede de la isla. Así, el riesgo relativo de desarrollar DM1 teniendo un progenitor nacido en Cerdeña es el doble, comparado con los niños cuyos padres no proceden de allí y el riesgo aumenta a 3,4, cuando ambos padres proceden de Cerdeña. Los resultados confirman que los niños que se desplazan a otra región de menor incidencia, mantienen la incidencia de DM1 del país de origen.

Posteriormente autores como Bruno G y col, se plantean si este tipo de herencia descrito para la población pediátrica también existe en los adultos, especulando sobre la influencia de la susceptibilidad genética o de los factores medioambientales en función de la edad en la que se realiza el diagnóstico de la diabetes (Bruno G et al, 2000).

Examinan la incidencia de DM1 en la población menor de 30 años que reside en Turín y que procede de Cerdeña por lo menos en una generación y la comparan con la población general de Turín. Establecen diferentes grupos: según edad, que uno o los dos progenitores sean de Cerdeña, y según la clase social. Confirman, como en el estudio anterior, que los niños que viven en el norte de Italia y de procedencia de Cerdeña tienen mayor riesgo de desarrollar DM1, por lo menos tras una generación y especialmente cuando ambos padres son de Cerdeña. Esta asociación es mayor cuanto menor es la edad al diagnóstico de la diabetes y se pierde en los diagnosticados a partir de los 15 años, denominando a este fenómeno, “dependencia de la edad al diagnóstico en el peso de la susceptibilidad genética”. A diferencia con otras áreas geográficas, en las que el pico de incidencia es mayor a los 10-14 años, en la población de Cerdeña el grupo de mayor riesgo es más joven (5-9 años). Podría ser debido a que los niños con mayor susceptibilidad genética manifiestan la enfermedad en una etapa temprana de la vida independientemente de los factores medioambientales mientras que aquellos menos susceptibles genéticamente precisarían de una exposición de larga duración a agentes medioambientales.

Así, concluyen, que parece existir una heterogeneidad en la patogenia de la DM1 según la edad del diagnóstico, con prevalencia del efecto genético en los niños y de determinantes medioambientales en los adultos.

El estudio de incidencia de DM1 en menores de 15 años realizado en Hawái durante los años 1980-1990, también se orientó hacia la observación de los movimientos migratorios (Patrick SL et al, 1997). Este registro tiene unas peculiaridades, respecto a otros registros de incidencia de DM1 por su población multirracial, adquirida a lo largo de múltiples generaciones y por las características geográficas de aislamiento de la isla. Se demuestra, que la

incidencia de diabetes varía ampliamente dependiendo de la edad, raza y año en el que se realiza el diagnóstico. Los niños de origen hawaiano presentan una incidencia 2,5 veces mayor que los de origen caucasiano, 16,5 frente 6,7/100.000/año. La incidencia entre la población filipina y japonesa de Hawái de 3,9 y 3,0/100.000/año, respectivamente, se mantiene similar a la incidencia de la DM1 en los países de origen durante el mismo periodo. Esta observación tampoco apoya la hipótesis de que niños procedentes de países con baja incidencia para la DM1 cuando se desplazan a otro país, adoptan la incidencia de la nueva localización geográfica.

En contra de la teoría genética que parece observarse en Hawái, los considerables cambios puntuales de incremento y descenso de incidencia en cortos periodos de tiempo sugieren la existencia de exposiciones a estímulos diabetogénicos, como infecciones víricas o factores medioambientales.

Israel, un país pequeño en el que conviven diversas poblaciones étnicas, ha sido objeto de estudio de incidencia de DM1 durante un largo periodo de tiempo que comprende desde 1965 hasta 1993, encontrando diferencias en el riesgo de DM1 entre los grupos étnicos. La mayor incidencia se presenta entre los judíos yemenitas (18,5/100.000/año), seguida por los judíos Ashkenazi (10,0/100.000/año) y por los judíos no Ashkenazi (7,3/100.000/año). Los árabes constituyen el grupo de menor incidencia, 2.9/100.000/año. Este mayor número de diagnósticos de DM1 entre los yemenitas probablemente está relacionado con la mayor frecuencia de genotipo DR3, DQA1*0501/DQB1*0201, demostrada en esta comunidad (Israel S et al, 1996). También asocian mayor frecuencia de otras enfermedades autoinmunes como vitíligo y celiaquía.

Las diferencias de incidencia entre estos grupos étnicos de Israel probablemente son debidas a factores genéticos que influyen en la susceptibilidad o protección frente a la destrucción de las células β . Sin embargo, el incremento de incidencia observado a partir de 1985 en todos los subgrupos judíos comparado con los árabes, tanto en Israel como en otros países de mundo, es más probable que esté influenciado por factores

medioambientales ligados a la industrialización como mayor polución, incremento económico..., que conducen a diferentes cambios, en el estilo de vida, en los hábitos nutricionales, en infecciones, etc. La población judía en Israel es principalmente urbana mientras que la árabe es mayoritariamente rural, manteniendo un estilo de vida más conservador con probable repercusión en el menor riesgo de diabetes (Shamis I et al, 1996).

Otros autores hipotetizan sobre la influencia de los factores medioambientales en la patogenia de la DM1 en la población emigrada, basándose en la observación de que los niños procedentes de países con baja incidencia para la DM1 cuando se desplazan a otro país, adoptan la incidencia de la nueva localización geográfica.

Bodansky y colaboradores, muestran ya en el año 1992, el incremento progresivo de incidencia de DM1 entre la población asiática emigrada al Reino Unido, concretamente en Bradford donde hay una concentración de familias surasiáticas emigradas procedentes en su mayoría de Pakistán (Bodansky H et al, 1992). El estudio se realiza durante dos periodos de tiempo. Así, la incidencia de DM1 en surasiáticos de 3,1/100.000/año durante 1978-1981, incrementa a 11,7/100.000/año durante 1988-90. También observan cambios en la distribución de la DM1 por sexo, con menor incidencia en las niñas respecto a los niños. Esto no ocurre en la población no emigrada en la que la incidencia por sexos es similar.

Este estudio se completa 8 años más tarde demostrando que el incremento de incidencia no era una observación puntual, sino una etapa inicial del aumento progresivo de la incidencia de la DM1 en población emigrada, hasta igualarse con la población autóctona, durante un periodo de 21 años. En la actualidad no existen diferencias entre la incidencia media de la diabetes entre la población surasiática emigrada menor de 15 años y la población autóctona de Bradford, 13,0/100.000/año (9,9-16,2) frente a 12,9/100.000/año (11,2-14,6) respectivamente. El promedio de incremento de incidencia anual de la

población surasiática ha sido de 6,5% durante este tiempo, muy elevada comparada con 2,4% de incremento en la autóctona (Feltbower RG et al, 2002).

Este aumento de incidencia en un periodo de 21 años es demasiado rápido y evidente, para ser explicado por posibles cambios en la genética de la población siendo ésta estable y apoyaría la hipótesis de un factor medioambiental o combinación de ellos. También observan que a diferencia de la incidencia de DM1 de la población autóctona, que es mayor en el grupo de 10-14 años, en la población surasiática es similar en todas las edades.

Sugieren que podría ser debido a una diferente respuesta al factor medioambiental o a la interacción genética-ambiental. Estos hallazgos serían compatibles con la “hipótesis de la higiene” (ver apartado 2.3.3 c), que postula que ciertas alteraciones o enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos podrían estar asociadas con una menor exposición a enfermedades. Los niños que nacen y viven en países poco desarrollados están más expuestos y de forma más precoz al contacto con infecciones. Esta mayor exposición a infecciones estimularía el desarrollo del sistema inmune, que actuaría como factor protector, influyendo en la incidencia de diabetes, siendo más baja en la población de los países en desarrollo que no se desplaza, respecto a la población que emigra.

En Cataluña, el fenómeno de la emigración se ha observado más marcado durante los últimos años, así es lógico que del total de niños emigrados, las dos terceras partes correspondan a diagnósticos de DM1 a partir del año 2000. Esta tendencia creciente del número de casos de DM1 en emigrantes menores de 5 años, se corresponde con la tendencia también en aumento de la emigración en Cataluña. Al no estar especificado el origen étnico del niño, en los datos del registro de DM1, no se sabe con exactitud el país de origen, aunque por los apellidos la mayor parte parece que provienen del continente africano. Por tanto, no se puede conocer la incidencia de DM1 del país de procedencia, que se supone más baja. El número de casos observado es muy pequeño por lo que no es posible extraer conclusiones.

A diferencia de los niños con DM1 autóctonos, en los que la incidencia es semejante en ambos sexos, en los emigrados hay un predominio de niñas, también descrito en el artículo de Bodanski referido con anterioridad.

No se han observado diferencias en la frecuencia de presentación clínica con CA al diagnóstico de la DM1, entre la población de menores de 5 años emigrante y autóctona aunque en la distribución por sexo, a diferencia con los no emigrantes, se observa una mayor frecuencia de CA en las niñas emigradas.

Tampoco se han registrado diferencias entre emigrantes y no emigrantes en la duración de los síntomas previos al diagnóstico. Así, la mayoría de ellos, se diagnostican antes del mes de inicio de síntomas. Este diagnóstico relativamente precoz contrasta con el desconocimiento que tienen de la enfermedad la mayoría de padres emigrantes en general y con la frecuencia de CA descrita en países menos desarrollados. Podría ser debido a que los padres al estar en otro país con mayores posibilidades y recursos consultan más al pediatra ante los primeros síntomas de enfermedad, bien por tener mayor posibilidad de acceso al sistema sanitario o por inseguridad al sentirse fuera de su entorno. Posiblemente no haya influido en el diagnóstico precoz la presencia de historia familiar de DM1, al existir solo dos casos con antecedentes de diabetes.

En el escaso número de niños emigrantes registrados tampoco se ha observado el patrón de estacionalidad típico, sino dos ciclos, con mayor incidencia de DM1 en los meses de máxima y mínima temperatura.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En Cataluña durante los años 1989-2002 se ha observado una incidencia media de 6,28 casos por 100.000 habitantes y año, con un aumento del número absoluto de casos de DM1 en menores de 5 años en ambos sexos.
2. La tendencia lineal de la incidencia de DM1 en menores de 5 años durante dicho periodo es creciente, con un incremento promedio anual del 3%.
3. La incidencia de DM1 observada en menores de 5 años se ha incrementado durante el periodo de estudio, mientras que en los grupos de edad de 5 a 9 años, de 10 a 14 y globalmente en menores de 15 años, la incidencia se ha mantenido estable.
4. Las tasas de incidencia de DM1 en el grupo de menores de 5 años, observadas en la mayoría de regiones sanitarias, no son estadísticamente diferentes de la tasa de Cataluña, con la excepción de Lleida donde es significativamente superior y Girona donde es significativamente inferior.
5. La incidencia de DM1 en menores de 5 años en Cataluña está situada en un lugar intermedio, comparada con otros países europeos, siendo el incremento similar al de otros países de Europa.
6. En el grupo de menores de 5 años de edad se observa una tendencia decreciente en la edad, en el momento del diagnóstico de la DM1.
7. Se ha identificado un posible factor desencadenante de la DM1 en el 22% de los casos.

8. La DM1 se diagnostica con una duración de síntomas inferior a un mes en casi dos tercios de los niños menores de 5 años.

9. El diagnóstico de la DM1 en menores de 5 años se realiza más precozmente cuanto menor es la edad del niño.

10. No se ha observado variación estacional en el diagnóstico de la DM1 en los menores de 5 años.

11. El 50% de los menores de 5 años presentan CA en el diagnóstico de DM1, sin diferencias en cuanto al sexo, mientras que en los menores de 15 años esta proporción es de 36,7%.

12. La frecuencia de CA en Cataluña entre 1989 y 2002 ha experimentado un aumento estadísticamente significativo en los menores de 15 años, que no se observa en los grupos de edad por separado.

Las siguientes conclusiones están sujetas a las limitaciones inherentes de los estudios retrospectivos, en cuanto al grado de cumplimentación de las variables:

13. El 75% de los menores de 5 años con DM1 no presentan historia familiar de DM1.

14. Entre los niños diagnosticados de DM1 antes de los 5 años, los que tienen antecedentes familiares de DM1 presentan menor riesgo de CA en el diagnóstico.

15. La frecuencia de lactancia materna, entre los niños diagnosticados de DM1 antes de los 5 años, es similar a la población general de Cataluña.

16. Los niños nacidos durante el periodo 1993-2002 que desarrollaron DM1 antes de los 5 años, tuvieron un peso al nacer ajustado a la edad de gestación significativamente más elevado que el peso medio de los recién nacidos en el mismo periodo en Cataluña.

17. Se observa una tendencia creciente del número de casos de DM1 en menores de 5 años procedentes de familias emigrantes.

18. Las características clínicas asociadas al diagnóstico de la DM1 de los niños emigrantes menores de 5 años, no difieren de las observadas en los niños autóctonos de Cataluña.

7. BIBLIOGRAFÍA

- **Abbas AK, Lichtman AH, and Pober JS.** The major histocompatibility complex. In Wonsiewicz MJ. (Ed.) Cellular and molecular immunology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991; 98-114.
- **Abdul-Rasoul M, AlQattan H, Alhaj H.** Incidence and seasonal variation of type 1 diabetes in children in Farwania area, Kuwait (1995-1999). JPEM 2001;14:1035.
- **Abdul-Rasoul M, Al-Qattan H, Al-Haj A, Habib H and Ismael A.** Incidence and seasonal variation of Type 1 diabetes in children in Farwania area, Kuwait (1995–1999). Diabetes Res Clin Pract 2002; 56: 153-157.
- **Adams F.** The seasonal variation in the onset of acute diabetes. Age and sex factors in 1000 diabetic patients. Arch Intern Med 1926; 37: 861-4.
- **Ahlbom A, Norell S.** Fundamentos de epidemiología. Siglo XXI España editores SA Madrid, 1992; 5-13.
- **Ajlouni K, Qusous Y, Khawaldeh AK, Jaddou H, Batiehah A, Ammari F, et al.** Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Jordanian children aged 0-14 years during 1992-1996. Acta Paediatr. 1999 (Suppl) 427 11-13.
- **Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip.** Environmental factors in the aetiology of type 1 diabetes. Am J Med Genet. 2002; 115: 18-29.
- **Akerblom HK, Virtanem SM, Llonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunamen A et al.** National TRIGR Study Group. Dietary manipulation of β cell autoimmunity in infants at increases risk of type 1 diabetes: a pilot study. Diabetologia 2005; 48:829-837.
- **Akihisa I and Toshiaki H.** A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med 2000; 342; 5; 301-307.
- **Alcazar Villar MJ, García Sanchez M, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R.** Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas Avances en Diabetes 2001;17:49-54.
- **Aleixandre FA.** Incidencia de la Diabetes tipo 1 en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). Act Ped Esp 1994; 52: 147-152.
- **Al-Magamsi MS and Habib HS.** Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al-Madina region of Saudi Arabia. Pediatric Diabetes. 2004; 5: 95-8.
- **Alper CA, Boenisch T, and Watson L.** Genetic polymorphism in human glycine-rich beta-glycoprotein. J Exp Med. 1972;. 135: 68-80.
- **Alper CA.** Inherited structural polymorphism in human C2: evidence for genetic linkage between C2 and Bf. J Exp Med. 1976; 144: 1111-1115.
- **Alper CA, Raum D, Karp S, Awdeh Z, and Yunis EJ.** Serum complement "supergenes" of the major histocompatibility complex in man (complotypes). Vox. Sang. 1983; 45: 62-67.
- **Alper CA.** Extended MHC haplotypes and disease markers. Isi Atlas of Science 1988; 79-83.
- **Altobelli E, Valenti M, Chiarelli F, Verrotti A, Ruggeri B, Di Orio F.** Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case-control study: Epidemiol Prev. 1998 ; 22:26-9.
- **Alvarez-Dardet C, Bolmar F, Porta Serra M.** La medición de la frecuencia de la enfermedad. Med Clin (Barc) 1987;88:287-291.

- **American Diabetes Association. Diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes.** *Diabetes Care* 2000;1:93-102.
- **Andreoletti L, Hober D, Hober-Vandenberghe C, Belaich S, Vantyghem M-C, Lefebvre J et al.** Detection of coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Med Virol* 1997; 52: 121-7.
- **Anjos S, Polichronakos C.** Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab.* 2004; 81:187-95.
- **Arpi ML, Fichera G, Mancuso M, Lucenti C, Italia S, Tomaselli L et al.** A ten-year (1989-1998) perspective study of the incidence of Type 1 diabetes in the district of Catania (Sicily) in a 0-14 year age group. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25:414-9.
- **Arrobita P, Partanen J, Sistonen P, Teranmo K, Kekemaki R.** High birth weight is associated with human leukocyte antigen (HLA) DRB1*13 full-term. *Eur J Immunogenet* 2004; 31:21-6.
- **Arslanian SA, Becker DJ, Rabin BS, Eberhardt MS, Cavender DE, Dorman J, and Drash AL.** Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes* 1985; 34: 926-930.
- **Arslanian SA.** Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *JPEM* 2000; 13 suppl 6: 1385-1394.
- **Aschner P.** Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 (3): 27-31.
- **Atkinson MA and Maclaren NK.** The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1428-1436.
- **Awdeh Z, Raum D, Glass D, Agnello V, Schur H, Johnston R et al.** Complement-human histocompatibility antigen haplotypes in C2 deficiency. *J Clin Invest* 1981; 67: 581-583.
- **Awdeh Z, Raum D, Yunis EJ and Alper CA.** Extended HLA/complement allele haplotypes: Evidence for T/t-like complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983; 80: 259-263.
- **Bach J-F.** Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr. Rev.* 1994; 15: 516-542.
- **Bache I, Bock T, Volund A, Buschard K.** Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999; 22: 1063-65.
- **Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, Srikanta S, Bruining GJ, Mandrup-Poulsen T et al.** Antibodies to a 64,000 Mr human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 926-934.
- **Bain SC, Prints JB, Hearne CM, Rodriguez NR, Rowe BR.** Insulin gene region-encoded susceptibility to type 1 diabetes is not restricted to HLA-DR4 positive individuals. *Nature Genet* 1992; 2: 212-5.
- **Bain SC, Bethan RR; Barnet AH, Todd JA.** Parental origin of diabetes-associated HLA types in sibling pairs with type 1 diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1462-1467
- **Bain SC, Rowe BR, Barnett AH and Todd JA.** Parental origin of diabetes-associated HLA types in sibling pairs with type I diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1462-1468.

- **Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stastny P, and Capra JD.** Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1836-1841.
- **Balducci-Silano PL, and Layrisse ZE.** HLA-DP and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus in an ethnically mixed population. Associations with other HLA-alleles. *J Autoimmun.* 1995; 8: 425-437.
- **Ban Y, Taniyama M, Yanagawa T.** Vitamin D receptor initiation codon polymorphism influences genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population. *BCM Med Genet.* 2001; 2:7.
- **Banting FG, Best CH.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal.* 1922; 12: 141-146.
- **Barbosa J, Noreen H, Emme L, Goetz F, Simmons R, de Leiva A et al.** Histocompatibility (HLA) antigens and diabetic microangiopathy. *Tissue Antigens* 1976; 7: 233-237.
- **Barker DJP and Rose G.** *Epidemiology in medical practice*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1984.
- **Barker JM, Goehrig SH, Barriga K.** Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27: 1399-1404.
- **Barnett AH, Eff C, Leslie RD, and Pyke DA.** Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20: 87-93.
- **Barret TG, Bunday SE, McLeod AF.** Neurodegeneration and diabetes: U.K: nation- wide study of wolfram syndrome. *Lancet*, 1995; 346: 1458-1463.
- **Bartsokas CS, Dacou-Voutetakis C, Damianaki D et al.** Epidemiology of childhood IDDM in Athens: trends in incidence for the years 1989-1995. *EURODIAB ACE G1 Group.* *Diabetologia* 1998; 41: 245-6.
- **Baum JD, Ounsted M, Smith MA.** Weight gain in infancy and subsequent development of diabetes mellitus in childhood. *Lancet.* 1975; 2: 866a.
- **Beaufort CE, Michel G, Glaesner G.** The incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxemburg: A retrospective study from 1977-1986. *Diabetologia* 1988; 31:758-761.
- **Berelowitz M and Eugene HG.** Non-insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. *Le Roith D, Taylor SI eds. Nex York, Lippincott-Rave.*1996; 496-502.
- **Bergua M, Sole J, Marion G, Perez MC, Recasens A., Fernandez J, Casamitjana R, and Gomis R.** Prevalence of islet cell antibodies, insulin antibodies and hyperglycaemia in 2291 schoolchildren. *Diabetologia* 1987; 30: 724-726.
- **Bernal JE, Ellis DA, and Haigh J.** Bf insulin-dependent diabetes mellitus [letter]. *Lancet* 1979; 2: 961.
- **Bertrams J, Sodemann P, Gruncklee D, and Gries FA.** Bf in early-onset insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1979; 2: 1240.
- **Betterle C, Presotto F, Pedini B, Moro L, Slack RS, Zanette F, and Zanchetta R.** Islet cell and insulin autoantibodies in organ-specific autoimmune patients. Their behaviour and predictive value

- for the development of type 1 diabetes mellitus. A 10-year follow-up study. *Diabetologia* 1987; 30: 292-297.
- **Bieniasz J, Wasikowa R, Dziatkowiak.** Risk of incidence of diabetes mellitus in relatives of patients with diabetes type 1 in retrospective questionnaire study. *Pol Arch Med* 2001; 106 (3): 809-13.
 - **Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I, and Castaño L.** Bases genéticas de la diabetes tipo 1. *Endocrinología* 1996; 43: 312-320.
 - **Bingley PJ and Gale EAM.** Rising incidence of DM1 in Europe. *Diabetes Care*, 1989; 12: 289-295.
 - **Bingley PJ, Caldas G, Bonfati R, Gale EA.** Nicotinamide and insulin secretion in normal subjects. *Diabetología*. 1993; 36: 675-677.
 - **Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Botazzo GF, Gale EAM.** Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combination of autoantibody markers. *Diabetes* 1997; 46: 1701-1710.
 - **Bingley PJ, Douek IF, Rogers, Gale EAM** on behalf of the box (Bart'-Oxford) Study Group. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study. *BMJ* 2000; 321:420-424.
 - **Bishop YMM, Fienberg SE, Hollans PW.** Discrete multivariate analysis: theory and practice. Massachusetts: MIT press, 1974: 231-233.
 - **Björk E, Kämpe O, Grawe J, Halberg A, Norheim I, Karlsson FA.** Modulation of beta-cell activity and its influence on islet cell antibody (ICA) and islet cell surface antibody reactivity: *Autoimmunity* 1993; 16: 181-8.
 - **Blom L and Dahlquist G.** The Swedish Childhood Diabetes Study: Social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989; 32: 7-13.
 - **Blom L, Persson LA and Dahlquist G.** A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes. *Diabetología* 1992; 528-533.
 - **Bloom A, Hayes TM, Gamble DR.** Register of newly diagnosed diabetic children. *Br Med J* 1975; 3: 580-3.
 - **Bloom L, Nystrom L, Dahlquist G.** The Swedish childhood diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991; 34: 176-81.
 - **Bodansky H, Staines A, Stephenson C, Haight D, Cartwright R.** Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992 ; 304: 1020-1022.
 - **Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid.** Incidencia y prevalencia de Diabetes Mellitus en la comunidad de Madrid, 2000-2001. N° 12.
 - **Bonifacio E, Hummel M, Walter M.** IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2695-2700.
 - **Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T.** Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1984; 2:1083-1086.

- **Bottazzo GF, Florin-Christensen A, and Doniach D.** Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279-1283.
- **Brosnan CA, Upchurch S, Schreiner B.** Type 2 diabetes in children and adolescents: An emerging disease. *J. Pediatr Health Care* 2001; 15: 187-193.
- **Bruno G, Merletti F, Pisu E.** Incidence of IDDM during 1984-1986 in population aged < 30 years residents in Turin, Italy. *Diabetes Care* 1990;13:1051-1056.
- **Bruno G, Laporte R, Merletti F.** National diabetes programs: Application of capture-recapture to count diabetes?. *Diabetes Care* 1994; 17: 548-558.
- **Bruno G, Pagano G, Faggiano F, De Salvia A and Merletti F.** Effect of Sardinian heritage on risk and age at onset of type 1 diabetes: a demographic case-control study of Sardinian migrants. *Intern Journ of epidem* 2000; 29 : 532-535.
- **Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Cerutti F, Grosso N, De Salvia A et al.** Increasing trend of Type 1 diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italia). Analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996. *Diabetologia* 2001; 44:22-25.
- **Bruno G, Cerutti F, Cavallo-Perin P, Gandolfo E, Rivetti M, Runzo C et al.** Residual β -cell function and male/female ratio are higher in incident young adults than in children. *Diabetes Care* 2005; 28: 312-317.
- **Bui TP, Werther GA, Cameron FJ.** Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15 yr experience. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 82-88.
- **Buzzetti R, Quattrocchi CC, and Nistico L.** Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14: 111-128.
- **Cabrera-Rode E, Sarmiento L, Tiberti C, Molina G, Barrious J Hernandez E et al.** Type 1 diabetes islet-associated antibodies in subjects infected by echovirus 16. *Diabetologia* 2003; 46: 1348-1353.
- **Caillat-Zucman S, Garchon H-J, Timsit J, Assan R, Boitard C, Kjlali-Saiah I, et al.** Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992; 90: 2242-2250.
- **Calle-Pascual AL, Vicente A, Martín-Álvarez PJ.** Incidence of type1 diabetes mellitus in Avila, Spain. *Diabetologia* 1991; 34: 178 A.
- **Calle-Pascual AL, Vicente A, Martín-Álvarez PJ.** Estimation of the prevalence of diabetes mellitus diagnosed, and incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;19:75-81.
- **Calori G, Gallus G, Bognetti E, Chiumello G.** Insulin dependent diabetes in Sardinian heritage children living in Lombardy. *Lancet* 1998 ; 351 : 263-264. Comment in: *Diabet Med* 2003; 20 (7): 602.
- **Cambon-De Mouzon A, Ohayon E, Hauptmann G, Sevin A, Abbal M, Sommer E, et al.** HLA-A, B, C, DR antigens, Bf, C4 and glyoxalase I (GLO) polymorphisms in French Basques with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Tissue Antigens* 1982; 19: 366-379.
- **Campbell-Stokes PL and Taylor BJ.** Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years. *Diabetologia* 2005; 48: 643-648.

- **Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME et al.** Diabetes incidence in 0 to 14 years age-group in Italy. *Diabetes Care* 2004; 27: 12.
- **Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M.** Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 445-451.
- **Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salvedo S, Gussinyé M.** Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 406-16.
- **Carrillo Dominguez A y grupo de epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición.** Incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clin Esp* 2000; 200: 257-260.
- **Castaño L, Ziegler AG, Ziegler R, Shoelson S, and Eisenbarth GS.** Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 1202-1209.
- **Castaño L, Rica I, and Bilbao JR. Diabetes Mellitus (V): Prediabetes. In Argente J, Carrascosa A, Gracia R, and Rodriguez F. (Eds.)** Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Editores Medicos, S.A, Madrid 1995; 1015-1030.
- **Castaño L, Bilbao JR y Calvo B.** Enfermedad endocrina y autoinmunidad. In Pombo M. (Ed.) Tratado de endocrinología pediátrica. Diaz Santos, S.A, Madrid 1997; 97-117.
- **Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L and Songini MD.** Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing. *Diabetes Care* 2004; 27: 1623-1629.
- **Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, and Pozzilli P.** Cell-mediated immune response to beta casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet* 1996; 348: 926-928.
- **Cepedano A, Barreiro J y Pombo M.** Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños en Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 123-7.
- **Chappell LC, Seed PT, Briley AL.** Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 810-816.
- **Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-Marchal C.** Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: The case for a Shift toward younger age at onset. *Pediatric Research* 2002; 52: 859-892
- **Chauffert M, Cisse A, Chevenne D, Parfait B, Michel S, and Trivin F.** HLA-DQ β 1 typing and non-Asp57 alleles in the aborigine population of Senegal. *Diabetes Care* 1995; 18: 677-680.
- **Chehadeh W, Kerr-Conte J, Pattou F, Alm G, Lefebvre J, Wattre P et al.** Persistent infection of human pancreatic islets by coxsackievirus B is associated with alpha interferon synthesis in beta cells. *J. Virol* 2000; 74: 10153-64.
- **Chehadeh W, Weill J, Vantghem MC, Alm G, Lefebvre J et al.** Increased level of interferon- α in blood of patients with insulin dependent diabetes mellitus: relationship with coxsackievirus B infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1929-39

- **Chicz RM, Urban RG, Lane WS, Gorga JC, Stern LJ, Vignali DA, and Strominger JL.** Predominant naturally processed peptides bound to HLA-DR1 are derived from MHC-related molecules and are heterogeneous in size. *Nature* 1992; 358: 764-768.
- **Christian B, Akerblom H, Joner J.** Incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark, Finland, Norway and Sweden. *Acta Endocrinol* 1981; 245:68-80.
- **Chueca M, Oyarzabal M, Reparaz F, Garragorri JM and Sola A.** Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre (Spain) (1975-1991). *Acta Paediatr* 1997;86:632-637.
- **Cinek O, Lanska S, Kolouskova S, Sumnik Z, Snajderova M, Ronningen KS and Vavrinec J.** Type 1 diabetes mellitus in Czech children diagnosed in 1990-1997: a significant increase in incidence and male predominance in the age group 0-4 years. *Diabetic Medicine* 2000; 17:64-69.
- **Cinek O, Sumnik Z, and Vavrinec J.** Continuing increase in incidence of childhood onset type 1 diabetes in the Czech Republic 1990-2001. *Eur J Pediatr.* 2003; 162 (6): 428-429.
- **Classen DC and Classen JB.** The timing of paediatric immunizations and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6:449-54.
- **Classen JB.** Autoimmunity. 1996; 24: 137-45
- **Classen JB, Classen DC.** Immunization in the first month of life can explain decline in incidence of IDDM in the Netherlands. *Autoimmun.* 1999;31:43-5.
- **Classen JB, Classen DC.** Vaccines and the risk of insulin dependent diabetes: potential mechanism of action. *Med Hypotheses* 2001; 57:532-8.
- **Classen JB, Classen DC.** Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemophilus influenza B immunization support causal relationship between immunization and IDDM. *Autoimmunity* 2002; 35: 247-53.
- **Classen JB and Classen DC .** Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring 2-4 years after vaccination is consistent with clustering after infections and progression to type 1 diabetes in autoantibody positive individuals. *JPEM* 2003; 16:495-508.
- **Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW.** Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995; 246:221-3.
- **Clonen J, Reijonen H, Herva H.** Rapid HLA-DQB1 genotyping for four alleles in the assessment of risk for IDDM in the Finnish population. *Diabetes Care* 1996; 19: 795-800.
- **Cochi SL, Edmons LE, Dyer K, et al.** Congenital Rubella síndrome in the United States, 1970-1985. On the verge of elimination. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 349-61.
- **Collado-Mesa F, Diaz-Diaz O, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth and type 1 diabetes onset in children (0-14 years) in Cuba. *Diabet Med.* 2001; 18: 939-40.
- **Collado-Mesa F, Barcelo A, Arheart KL and Messiah SE.** An ecological analysis of childhood onset type 1 diabetes incidence and prevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2004; 15:388-94.
- **Conferencia Nacional de Diabetes.** Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1991. Publicado por el Servicio de Documentación y Publicaciones de la secretaría General del Instituto Nacional de la Salud, Nº Publ INSALUD: 1653.

- **Consell Assesor sobre la Diabetis a Catalunya.** La Diabetis Tipus 1 a Catalunya. Deu anys de registre. Barcelona, 1998.
- **Contu D, Morelli L, Zavattari P, Lampis R, Angius E, Frongia P, Murru D et al.** Sex related bias and exclusion mapping of the non recombinant portions of chromosome Y in human type 1 diabetes in the isolated founder of Sardinia. *Diabetes* 2002; 51: 3573-3576.
- **Contu L, Deschamps I, Lestradet H, Hors J, Schmid M, Busson M, Benajam A, Marcelli-Barge A, and Dausset J.** HLA haplotype study of 53 juvenile insulin-dependent diabetic families. *Tissue Antigens* 1982; 20: 123-140.
- **Coppin HL, Carmichael P, Lombardi G, L'Faqihi FE, Salter, Parham P, Lechler RI, and de Preval C.** Position 71 in the alpha helix of the DR beta domain is predicted to influence peptide binding and plays a central role in allorecognition. *Eur.J.Immunol.* 1993; 23: 343-349.
- **Cotellesa M, Barbieri P, Mazzella M, Bonassi S, Minicucci L and Lorini R.** High incidence of childhood type 1 diabetes in Liguria, Italy, from 1989 to 1998. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1786-1789.
- **Couper JJ, Stele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S et al.** Lack of association between duration of breast feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999; 48:2145-2149.
- **Couper JJ.** Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health.* 2000; 3:218-20.
- **Craig ME, Silink M, Howard NJ, Rawlinson WD.** Genotyping of enterovirus in children at diagnosis of type 1 diabetes (abstrac) 26th Annual meeting of the ISPAD. Los Angeles USA. 2000.
- **Cristau B, Kromann H, Ortved-Anderson O et al.** Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark. *Diabetologia.* 1977; 13:281-4.
- **Cronin CC, Shanahan F.** Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Lancet* 1997; 349: 1096.
- **Császár A, Abel T.** Receptor polymorphisms and diseases. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 9-22.
- **Cucca F, Lampis R, Frau F, Macis D, Angius E, Masile P, Chessa M, Frongia P, Silvetti M, Cao A, De Virgiliis S, and Congia M.** The distribution of DR4 haplotypes in Sardinia suggests a primary association of type I diabetes with DRB1 and DQB1 loci. *Hum. Immunol.*1995; 43: 301-308.
- **Cucca F, Goy JV, Kawaguchi T, Esposito et al.** A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MCHC HLA-DR3 positive patients. *Nat Genet* 1998; 19: 301-302.
- **Dahlquist G, Gustavsson KH et al.** The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:7-14.
- **Dahlquist G, Blom L, Holmgren G.** The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years. A six year follow-up study. *Diabetologia* 1985; 28:802-8.
- **Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M.** Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM: population-based case-control study. *Diabetes* 1995; 44:408-413.
- **Dahlquist G.** Time-space clustering of date at birth in childhood-onset diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:328-332.

- **Dahlquist G and Mustonen L.** Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr* 2000; 89:1231-1237.
- **Dahlquist G, and Kallen B.** Indications that phototherapy is a factor for insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 27-248.
- **Dahlquist G, Pundziute-Lycka A and Nystrom L.** Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: a population-based register study. *Diabetología* 2005; 48: 1114-7.
- **Daneman D, Knip M, Kaar ML, Sochett E.** Comparison of children with type 1 diabetes in northern Finland and Southern Ontario: differences at diseases onset. *Diab Res* 1990; 14:123-126.
- **Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE et al.** A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130-136.
- **De la Puente ML, Canela J, Álvarez J, Salleras S, Vicens-Calvet E.** Cross-sectional growth study of the children and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol* 1997; 24: 435-52.
- **De Mouzon A, Ohayon E, Ducos E, and Hauptmann G.** Bf and C4 Markers for insulin-dependent diabetes in Basques. *Lancet* 1978; 2: 1364
- **Decochez K, Weets I, Coolens JL.** High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgium Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2000; 838-844.
- **Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ.** Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos del Hospital de Cruces. Vizcaya. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 50-4.
- **Deschamps I, Hors J, Clerget-Darpoux F, Gardais E, Robert JJ, Marcelli-Berge A et al.** Excess of maternal HLA-DR3 antigens in HLA DR3,4 positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 425-430.
- **Deschamps I, Lestradet H, Marcelli-Berge A, Benajam A, Busson M, Hors J, and Dausset J.** Properdin Factor B alleles as markers for insulin-dependent diabetes. *The Lancet* 1979; 793.
- **Deschamps I, Boitard C, Hors J, Busson M, Marcelli-Berge A, Mogenet A, and Robert JJ.** Life table analysis of the risk of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in siblings according to islet cell antibodies and HLA markers An 8-year prospective study. *Diabetología* 1992; 35: 951-957.
- **DeStefano F, Mullooly JP.** Childhood vaccination, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108, 6:1360.
- **Devendra D, Eisenbarth GS.** Interferon alpha a potential link in the pathogenesis of viral induced type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2004; 111: 225-33.
- **Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Pearson JM, Lonnerdal B.** Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1y of age: The DARLING study. 1993 *Am J Clin Nutr* 57: 140-145.
- **Diabetes care and research in Europe.** The Saint Vincent Declaration. *Giornale Italiano di Diabetologia* 1990;10:133-144.
- **Diabetes Epidemiology Research International Group.** Geographic patterns of childhood insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37:1113-1119.

- **Diabetes Epidemiology Workgroup.** Recommendations from the International Workshop on the epidemiology of IDDM. Philadelphia, Pennsylvania. *Diabetes Care* 1985; 8: 5-9.
- **Diaz N, Mendez MA, Perez-Bravo F, Carrasco E, Santos JL.** Incidence rate of type 1 diabetes in Santiago(Chile) by HLA-DQA1 and DQB1 genotypes. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18: 787-92.
- **Doria A, Plengvidhya N.** Recent advances in the genetics of maturity onset diabetes of the young and others forms of autosomal dominant diabetes. *Current Opinion Endocrin Diabet.* 2000; 7:203-210.
- **Drash AL.** What do epidemiologic observations tell us about the aetiology of insulin dependent diabetes mellitus? *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 39-45.
- **Dromey JA, Mijovic CH, Christie MR, Patel A, Gill G, Barnet AH, Bain S.** HLA linked persistence of antibodies to GAD 65 in patients with 50 years of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2000; 17.
- **Dunger DB, Ong KK, Huxtable Sj, Sherrif A, et al.** Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *Nature Genet* 1998; 19: 98-100.
- **Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Desmond JB, Daneman D, Danne T et al.** European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 133-140.
- **Durruty P, Ruiz F, García de los Rios M.** Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (souther hemisfere). *Diabetologia* 1979; 17: 357-60.
- **Easteal S, Kohonen-Corish MRJ, Zimmet P, and Serjeantson SW.** HLA-DP variation as additional risk factor in IDDM. *Diabetes* 1990; 39 : 855-857.
- **Editorial.** Epidemiology of IDDM. It is needed? *Diabetes Care* 1989; 12:506-508.
- **Editorial.** Where to treat newly diagnosed diabetes. *Lancet* 1991; 337: 648-649.
- **Eisenbarth GS and Castaño LA. Diabetes Mellitus. In Frank MM, Austen KF, Claman HN, and Unanue ER (Eds.)** Samter's Immunologic diseases. Little Brown, Boston, MA 1995; 1007-1032.
- **Eizirik DL, Darville ML.** Beta cell apoptosis and defence mechanisms: lessons from type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 64-69.
- **Ekoe JM.** Aspects of the world-wide epidemiology of diabetes mellitus and its long complications. Elsevier (eds). New York 1988; 33-75.
- **Elamin A, Altahir H, Ismail B, Tuvemo T.** Clinical pattern of childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Sudan. *Diabetologia* 1992; 35: 645-648.
- **Elliot RB, Chase HP.** Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia.* 1991; 34:362-365.
- **Elliot RB, Pilcher CC, Fergusson DM.** A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 9: 501-509.
- **ENDIT (European Nicotinamida Diabetes Intervention Trial Group).** Intervening before the onset of type 1 diabetes: baseline data from the ENDIT. *Diabetología* 2003; 46: 339-346.

- **Engelman MM, Herman WH, Smith PJ et al.** The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029-1033.
- **Erkkola M, Pigg HM, Virta-Autio P, Hekkala A, Hypponem E, Knip M, Virtanen SM.** Infant feeding patterns in the Finnish type 1 diabetes prediction and prevention nutrition study cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 59:107-13.
- **Erlich HA, Zeidler A., Chang JD, Shaw S, Raffel J, Klitz W et al.** HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet.* 1993; 3: 358-364.
- **Erlich HA, Rotter JI, Chang JD, Shaw SJ, Raffel LJ, Klitz W, Bugawan TL and Zeidler A.** Associations of HLA-DPB1*0301 with IDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1996; 45: 610-614.
- **Estadísticas de salud 1978-1987.** Información sanitaria y epidemiológica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Dirección General de Salud Pública, 1991.
- **Estévez MD, Cebrián DM, Medina R, García E, Saavedra P.** Factores relacionados con el abandono de la lactancia materna. *An Esp Pediatr.* 2002; 56:144-50.
- **EURODIAB ACE Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group** Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia.* 1998; 41:1151-6
- **EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Vitamin D supplement in early childhood and risk of type 1 diabetes. *Diabetología.* 1999; 42: 51-54.
- **EURODIAB Substudy 2 Study Group:** Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia* 2000; 43:47-53.
- **EURODIAB Substudy 2 Study group.** Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1755-60.
- **Evliyaoglu O, Ocal G, Cetinkaya E, Berberoglu M, Aycan Z, Adiyaman P, Vidinlisan S.** No seasonality of birth in children with type 1 diabetes mellitus in Ankara, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15:1033-4.
- **Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM et al.** Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and a public health perspective. *J. Pediatr* 2000; 136:664-672.
- **Fajardo C, Pinon F, Carmona E, Sanchez-Cuenca JM.** Influence of age on clinical and immunological characteristics of newly diagnosed type 1 diabetic patients. *Acta Diabet.* 2001; 38 (1)-6.
- **Fassbender WJ, Goertz B, Weismuller K.** VDR gene polymorphisms are overrepresented in German patients with type 1 diabetes compared to healthy controls without effect on biochemical parameter of bone metabolism. *Horm Metab Res.* 2002; 88: 3137-3140.
- **Feltbower RG, Bodansky HJ, McKinney PA, Houghtont J, Stephenson CR and Haight D.** Trends in incidence of childhood diabetes in South Asians and other children in Bradford, UK. *Diabet Med* 2002; 19: 162-6.
- **Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ.** Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29 year old, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med.* 2003; 20:437-41.

- **Fishbein HA, Laporte RE, Orchard TJ.** The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus registry: seasonal incidence. *Diabetologia* 1982; 23:83-85.
- **Fletcher J, Mijovic C, Odugbesan O, Jenkins D, Bradwell AR, and Barnett AH.** Trans-racial studies implicate HLA-DQ as a component of genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 864-870.
- **Foissac A, Crouau-Roy B, Faure S, Thomsen M, and Cambon-Thomsen A.** Microsatellites in the HLA region: an overview. *Tissue Antigens* 1997; 49: 197-214.
- **Frayling T, Evans JC, Bulman MP et al.** B-cell genes and diabetes molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50:94-100.
- **Frisk G, Diderholm H.** Tissue culture of isolated human pancreatic islet infected with different strains of Coxsackie's virus B4 assessment of virus replication and effects on islet morphology and insulin release. *Int J Exp Diab Res* 2000; 1: 165-75.
- **Fu SM, Kunkel HG, Brusman HP, Allen FH, JR and Fotino M.** Evidence for linkage between HL-A histocompatibility genes and those involved in the synthesis of the second component of complement. *J Exp Med.* 1974; 140: 1108-1111.
- **Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Nojima K, Kawabata Y, Ono M et al.** Common genetic basis between type 1 and 2 diabetes mellitus indicated by interview-based assessment of family history. *Diab Res Clin Pract* 2004; 66: 91-95.
- **Funda DP, Kaas A, Troels B, Tlaskalova-Hogenova H, Buschard K.** Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabet Metab Res Rev.* 1999; 15: 323-327.
- **Gale EAM.** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51:3353-61.
- **Gale EAM, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T.** European Nicotinamida Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004; 363: 925-931.
- **Gamble DR, Kinsley ML, Fitzgerald MG, Taylor KW.** Viral antibodies in diabetes mellitus. *BMJ* 1969; 3: 627-30.
- **Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EAM.** Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *BMJ.* 1997; 315:713-717.
- **Gardner SG, Gale EA, Williams AJ, Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazzo GF, and Bingley PJ.** Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies. Is it inevitable? *Diabetes Care* 1999; 22: 2049-2054.
- **Gerstein HC.** Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1994; 17:13-19.
- **Gholam RP.** Low incidence of type 1 diabetes in Iran. *Diabetes Care* 2005; 28: 927.
- **Giannovkakis N, Rudert WA, Robins PD.** Targeting autoimmune diabetes with gene therapy. *Diabetes* 1999; 48: 2107-2121.
- **Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ.** High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002 ; 51:210-4.

- **Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, Gale EAM.** The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364:1699-1700.
- **Gimenez F, Benito R.** Del Papiro de Ebers a nuestros días. Hitos de la diabetes. Ed Europubli.
- **Gimeno SGA, De Souza JMP.** IDDM and milk consumption. *Diabetes Care* 1997; 20: 1256-1260.
- **Giralt P, Santillana L, Madrigal D, Merlo A, Toledo B, Anaya F.** Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1ª en la provincia de Ciudad Real. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 213-218.
- **Goday A.** Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1. ¿Una vía hacia la prevención de la enfermedad? *Med. Clin. Barcelona.* 1990; 95: 178-182.
- **Goday A, Castell C, Tresseras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G.** The Catalan epidemiology diabetes study group. Incidence of type I diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetologia* 1992;35:267-271.
- **Goday A, Castell C, Tresserras R, Taberner JL, Lloveras G.** Análisis de la distribución geográfica de la incidencia de Diabetes Mellitus tipo I en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1993;101: 561-564.
- **Goday A, Castell C, Tresserras R, Taberner JL, Lloveras G.** La diabetes mellitus tipo I en España. Estimación del número de casos anuales por comunidades autónomas y provincias. *Endocrinología* 1994;41:301-304.
- **Goday A, Serrano M, Castell C.** Incidence of type I diabetes in Southern Europe. *Diabetes Care* 1995;18:733.
- **Goday A, Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes.** Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo I en España. *Avances en Diabetología* 1996;12:24-28.
- **Goday A, Lloveras G.** ¿Aumenta la incidencia de diabetes tipo 1 en Europa?. *Med Clin* 2000; 47: 253-255.
- **Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS.** Registry evaluation methods: A review and case study. *Epidemiol Rev* 1980; 2: 210-20.
- **Gorus FK, Goubert P, Semakula C, Vandewalle CL, De Schepper J, Scheen A et al.** IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 1997; 40: 95-99.
- **Green A.** Epidemiology and public health aspects of insulin-treated diabetes in Denmark. *Diabetes Care* 1985; 8: 77-81.
- **Green A, King Hom, Laporte RE.** Workshop in diabetes registers. The role of DM1 registers in diabetes research and care. En: Serrano-Rios M, Lefebvre PJ, editores. *Diabetes* 1985. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986.
- **Green A, Gale EAM and Patterson CC.** Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992;339:905-909.
- **Green A, Bingley PJ, Soltész G.** EURODIAB TIGER. Epidemiology Resource. *Diabetologia* 2001; (4) 3.

- **Green A, C.C. Patterson.** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44: 3-8
- **Green J, Casabone D, Newton R.** Coxsackie B virus serology and type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med* 2004 Jun; 21 (6): 507-6.
- **Greenbaum CJ, Kahn SE, Palmer JP.** Nicotinamide's effects on glucose metabolism in subjects at risk for IDDM. *Diabetes*. 1996; 45:1631-1634.
- **Greenbaum CJ.** Insulin resistance in type I diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2002;18: 92-200.
- **Grundschober C, Sanchez-Mazas A., Excoffier L, Langaney A, Jeannet M, and Tiercy JM.** HLA-DPB1 DNA polymorphism in the Swiss population: linkage disequilibrium with other HLA loci and population genetic affinities. *Eur.J.Immunogenet.* 1994; 21: 143-157.
- **Gubersky DL, Tomas VA, Shek WR et al.** Induction of type 1 diabetes by kilham's rat virus in diabetes resistant BB/Wor rats. *Science* 1991; 254: 1010-1013.
- **Guo SW and Tuomilehto J.** Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring. *Genetic epidemiol* 2002; 23: 323-334.
- **Gutiérrez R, Martul P, Loridan L, Igea J, López de Heredia I.** Incidencia de diabetes mellitus en la población de Vizcaya durante el período 1977-1988. *Avances en Diabetologia* 1990; 3:20.
- **Gyorffy B, Vasarhely B, Krikovszky D.** Gender specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus. *Eur J. Endocrinol.* 2002; 147: 803-808.
- **Haglung B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G.** Evidence of a relationship between childhood-onset type 1 diabetes and groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19: 873-5.
- **Hao M, Serreza DV, Mc Culloch DK et al.** Insulin antibodies from human IDDM cross react with retroviral antigen P73. *J Autoimmune* 1993; 6: 787.
- **Harfouch-Hammoud E, Timsit J, Boitard C, Bach JF, and Caillat-Zucman S.** Contribution of DRB1*04 variants to predisposition to or protection from insulin dependent diabetes mellitus is independent of DQ. *J.Autoimmun.* 1996; 9: 411-414.
- **Harjutsalo V, Podar T and Tuomilehto J.** Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10.168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563-9
- **Hathout EH, Hartwick N, Fagoaga OR, Colacino AR, Sharkey J, Racine M et al.** Clinical, autoimmune, and HLA characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: 860-863.
- **Hauptmann G, Jahn I, Uring-Lambert B, and Arnold D.** C2 nomenclature statement. *Complement Inflamm.* 1990; 7: 252-254.
- **Haynes A, Bower C, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA.** Continued increase in the incidence of child type 1 diabetes in a population based Australian sample (1985-2002). *Diabetologia* 2004; 47: 866-870.
- **Helfand RF, Gary HE, Freeman CY, Anderson LI.** Serologic evidence of an association between enteroviruses and the onset of type 1 Diabetes Mellitus. *J Infect Dis* 1995; 172: 1206-11.
- **Henson V, Maclaren NK, Riley WJ and Wakeland EK.** Polymorphisms of DQB genes in HLA-DR4 haplotypes from healthy and diabetic individuals. *Immunology* 1987; 25: 152-160.

- **Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine A-P, Åkerblom HK, Groop P-H, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Itonen J.** Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003 ; 46: 420-425.
- **Hermoso MF.** Diabetes mellitus; clasificación, diagnóstico, epidemiología, etiología. Pombo M. (Ed.) Tratado de endocrinología pediátrica. Diaz de Santos, S.A., Madrid 1997; 1041-1052.
- **Hernandez Aguilar MT, Aguayo Maldonado J.** La lactancia materna. Cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de lactancia de la AEP. *An Esp Pediatr.* 2005; 63:340-56.
- **Hirschhorn JN.** Genetic epidemiology of type 1 diabetes. *Pediatr Diabet.* 2003; 4: 87-100.
- **Holick MF.** Vitamin D: A milenium perspectiva. *J. Cell Biochem.* 2003; 88: 296-307
- **Hoorens A, Pipeleers D.** Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis but not against cytokine-induced apoptosis. *Diabetologia.* 1999, 42: 55-59.
- **Horenstein RB, Shuldiner AR.** Genetics of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004; 5: 25-36.
- **Horn GT, Bugawan TL, Long CM and Erlich HA.** Allelic sequence variation of the HLA-DQ loci: Relationship to serology and to insulin-dependent diabetes susceptibility. *Proc. Natl Acad Sci.USA* 1988; 85: 6012-6016.
- **Host A.** Cow's milk protein allergy and intolerant in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 1-36.
- **Houssay BA, Martinez C.** Experimental diabetes and diet. *Science* 1947; 23: 548-9.
- **Huang HS, Peng JT, She JY, Zhang LP, Chao CC, Liu KH and She JX.** HLA-encoded susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus is determined by DR and DQ genes as well as their linkage disequilibria in a Chinese population. *Hum.Immunol.* 1995; 44: 210-219.
- **Huang W, Connor.** Although DR3-DQB1 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndrome, the human leukocyte antigen DRS-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1-5.
- **Huang X, Yuang J and Goddard A.** Interferon expression in the pancreas of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 658-64.
- **Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG.** No major association of breast-feeding, vaccination, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000; 7: 969-74.
- **Hunt DF, Henderson RA, Shabanowitz J, Sakaguchi K, Michel H, Sevilir N, Cox AL, Appella E and Engelhard VH.** Characterization of peptides bound to the class I MHC molecule HLA-A2.1 by mass spectrometry. *Science* 1992; 255: 1261-1263.
- **Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M.** Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1394-1404.
- **Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al.** A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 652-7
- **Hyöty H, Taylor KW.** The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1353-61.

- **Hyöty H.** Enterovirus infections and type 1 diabetes. 2002 *Ann Med* 34:138-147.
- **Hyppönen E, Kenward MG, Virtanem SM, Piitulainen A, Virta-audio P, Toomilehto J et al.** Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961-65.
- **Hyppönen E, Kenward MG, Virtanem SM, Piitulainen A, Virta-audio P, Toomilehto J et al.** Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961-65.
- **Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK.** Obesity, Increased Linear Growth, and Risk of Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes Care* 2000; 23:1755-1760.
- **Hyppönen E, Laara E, Reunanen A et al.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 1500-1503.
- **Hyppönen E.** Micronutrients and the risk of type 1 diabetes: vitamin D, vitamin E, and nicotinamide. *Nutr Rev.* 2004; 62: 340-7.
- **Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J.** Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22.650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 2003; 52: 1052-5.
- **Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME et al.** Early onset diabetes Study group of the Italian society. Permanent Diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia.* 2002; 45: 798-804.
- **Ikegami H, Tahara Y, Cha T, Yamato E, Ogihara T, Noma Y, and Shima K.** Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ α chain is not protective against insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese people. *J.Autoimmun.* 1990; 3: 167-174.
- **Ilonen J, Reijonen H, Herva E et al.** Rapid HLA- DQB1 genotyping for four alleles in the assessment of risk for IDDM in the Finnish population. *Diabetes Care* 1996; 19:795-800.
- **Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa et al.** A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med* 2000;342:301-307.
- **Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop.** Childhood immunizations and type 1 diabetes. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 217-22.
- **Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Herr M, Cucca F, Welsh K, Bunce M et al.** Low frequency of HLA DRB1*03-DQB1*02 and DQB1*0302 haplotypes in Romania is consistent with the country's low incidence of type I diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 60-66.
- **Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Callin A, Mota M.** An increasing trend in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 years in Romania ten years (1988-1997) EURODIAB study experience. *JPEM.* 2004;17:983-91
- **Israel S, Kown OJ, Weintraub N, Assa S, Bloch K et al.** HLA molecular analysis of IDDM patients representing ethnic groups of Israel. In program and abstracts first international symposium of the Schneider Children Medical Center, Israel, March 1996, p 7S.
- **Japan IDDM Epidemiology Study Group.** Lack of regional variation in IDDM risk in Japan. *Diabetes Care* 1993;16:796-800.

- **Jarosz-Chobot P, Otto-Buczowska E, Koehler B, Matlakiewicz E, Green A.** Increased trend of type 1 diabetes mellitus in children's population (0-14 years) in Upper Silesia region (Poland). *Med Sci Monit.* 2000;6:573-80.
- **Johansson C, Samuelsson U and Ludvigsson J.** A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 91-94.
- **Joner G, Sovik O.** The incidence of type 1 diabetes mellitus 15-19 years in Norway 1978-1982. *Diabetologia* 1991; 34: 271-274.
- **Joner G, Stene LC, Sovik O.** Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged <15 years in Norway 1989-1998: no increase but significant regional variation in incidence *Diabetes Care* 2004; 27: 1618-22.
- **Jones ME, Swerdlow AJ, Gill LE, Goldacre MJ.** Prenatal and early life factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *Int J Epidemiol.* 1998 ; 27:444-449.
- **Juhela S, Hyöty H, Hinkkanen A, Elliot J, Roivainen M, Kulmala P et al.** T cell responses to enterovirus antigens and to beta-cell autoantigens in unaffected children positive for IDDM-associated autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 12:269-78.
- **Juhela S, Hyöty H, Roivainen M, Härkönen T, Putto-Laurila A, Simell O et al.** T-cell responses to enterovirus antigens in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1308-13.
- **Jun HS, Yoon JW.** The role of viruses in type 1 diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanism of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia* 2001; 44: 271-85.
- **Jun HS, Yoon JW.** A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabet Metab Res Rev.* 2003; 19: 8-31.
- **Kadiki OA and Moaward S.** Incidence and prevalence of Type 1 diabetes in children and adolescents in Benghazi, Libya. *Diab. Med.* 1993; 10: 866-869.
- **Kadiki OA and Roaeid RB.** Incidence of type 1 diabetes in children (0-14 years) in Benghazi Libya (1991-2000). *Diabet Metab* 2002; 6:463-7.
- **Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al.** The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
- **Kaila B, and Taback SP.** The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: A meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care* 2001; 24:1353-1358.
- **Kaila B, Dean HJ, Schroeder M, Taback SP.** HLA, day care attendance, and socio-economic status in young patients with type 1 diabetes. *Diab Med* 2003; 20:777-780.
- **Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J.** Concordance for type 1 and type 2 diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35: 1060-2.
- **Karjalainen J, Kuip M, Hyoty H. et al.** Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxsackie B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 146-152.
- **Karvonen M, Tuomileto J, Virtala E, Pitkaniemi J, Runanen A.** Seasonality in the clinical onset of insulin dependent Diabetes Mellitus in Finnish children. *Am J Epidemiol* 1996; 143:167-176.

- **Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K et al.** Sex differences in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of recent epidemiological data. *Diabet Metab Rev* 1997; 13: 275-291.
- **Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J.** Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ*. 1999; 318: 1169–1172.
- **Karvonen M, Vilkk-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, La Porte R, and Tuomilehto J.** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. DiaMONd Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-1526.
- **Karvonen M, Notkola IL, Taskinem O and Tuomilehto J.** Incidence and trend of type 1 diabetes worldwide in 1990-1999 for the World Health Organization DiaMONd Project Group. 2005. In Press.
- **Kelly H, McCann VJ, Kay H, and Dawkins RL.** Susceptibility to IDDM is marked by MHC supratypes rather than individual alleles. *Immunogenetics* 1985; 22: 643-651.
- **Kelly MA, Rayner ML, Mijovic CH, Barnett AH.** Molecular aspects of type 1 diabetes. *Mol Pathol*. 2003; 56:1-10.
- **Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I et al .**A combination of HLA-DQ β Asp57 -negative and HLA DQ α Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 1990. 85: 1315-1319.
- **Kibirige M, Metcalf B, Renuka R and Wilkin TJ.** Testing the accelerator hypothesis. The relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 10: 2865-2870.
- **Kida K, Mimura G, Kobayashi T, Nakamura K, Sonoda S, Inouye H, and Tsuji K.** Immunogenetic heterogeneity in type 1 diabetes among Japanese - HLA antigens and organ-specific autoantibodies. *Diabetologia* 1989; 32: 34-39.
- **Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z.** Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth. *Diabet Med* 2000; 17: (1) 59.
- **Kim KA, Kim S, Chang I.** IFN gamma/TNF alpha synergism in MHC class II induction: effect of nicotinamide on MHC class expression but not on islet-cell apoptosis. *Diabetologia*. 2002; 45: 385-393.
- **Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, Simell O, Knip M.** Short-term exclusive breast feeding predisposes young children with increased genetic risk of type 1 diabetes to progressive B cell autoimmunity. *Diabetologia* 2001; 44:63-69.
- **Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM, Kukko M, Kulmala P, Savola K et al.** The first sign of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4782-8.
- **Kirk RL, Theophilus J, Whitehouse S, Court J, and Zimmet P.** Genetic susceptibility to diabetes mellitus: the distribution of properdin factor B (Bf) and glyoxalase (GLO) phenotypes. *Diabetes* 1979; 28: 949-951.

- **Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K.** Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (phil)* 1998; 37: 111-115.
- **Kivik KO, Bachet I, Green A, Beck-Nielsen H, Buschard K.** No association between birth weight and type 1 diabetes mellitus – a twin control study. *Diabet Med* 2000; 17: 158-162.
- **Kivik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C et al.** The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004; 47: 377-384.
- **Knekt P, Reunamen A, Marniemi J, Leino A, Aromaa A.** Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin dependent diabetes. *J Intern Med* 1999; 245: 99-102.
- **Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Shober E, Rascher W, Holl RW.** The “accelerator hypothesis: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in al large cohort of 9.248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; Nov 11: 1-4 (Epub ahead of print).
- **Knip M.** Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999; 107: 93-100.
- **Knip M, Douek IF, Moore WP, et al.** Safety of high-dose nicotinamide A review. *Diabetologia*. 2000; 43: 1337-1345.
- **Kocova M, Trucco M, Konstantinova M, Dorman JS.** A cold spot of IDDM incidence in Europe. *Diabetes Care* 1993;16:1236-1240.
- **Komulainen J, Knip M, Sabbah E, et al.** Autoimmune and clinical characteristics of type 1 diabetes in children with different genetics risk loads defined by HLA-DQB1 alleles. *Clin. Sci.* 1998; 94: 163-269.
- **Komulainen J.** Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1950-1955.
- **Kordonouri O, Shuga N, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 291-2
- **Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara h et al.** Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002; 141:538-42.
- **Krischer JP, Cuthbertson DD, Tihamer Orban LY, Maclaren N, Jackson R, Winter WE et al.** The diabetes prevention trial-type 1 study. Screening Strategies for the Identification of Multiple Antibody-Positive Relatives of Individuals with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:103–108.
- **Kulaylat NA, Narchi H.** Clinical picture of childhood type 1 diabetes mellitus in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 43-7.
- **Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E et al.** Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2000; 49: 48-58.

- **Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M.** North American twins with IDDM, genetic, etiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity and the interval after diagnosis of the first twin. *Diabetes* 1993; 42: 1351-63.
- **Kyvik KO, Green A, and Beck-Nielsen H.** Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *Br Med J.* 1995; 311: 913-917.
- **Kyvik KO, Bache I, Green A, Beck-Nielsen H, Buschard K.** No association between birth weight and type 1 diabetes mellitus a twin control study. *Diabet Med* 2000; 17: 158-62.
- **La Nasa G, Carcassi C, Cirillo R, Mulargia M, Leone AL, Vacca A et al.** Serological and molecular studies of HLA in insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinia. *Disease Markers* 1990; 8: 333-340.
- **Laakso M, Pyorala K.** Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8: 114-117.
- **Laitinen S, Virtanen SM, Räsänen M and Penttilä PL.** Calculated dietary intakes of nitrate and nitrite by young Finn. *Food Addit Contam.* 1993; 10: 469-77.
- **Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA et al.** The Deutsche Nicotinamida Intervention Study: An Attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes* 1998; 47: 980-984.
- **Lan MS, WasserfallC, Maclaren NK et al.** IA-2 a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family is a major autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 6367-6370.
- **Landin-Olsson M., Karlsson A., Dahlquist G , Blom L , Lernmark A, Sundkvist G.** Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetología* 1989; 32: 387-395.
- **LaPorte RE, Tajima N, Akerbloom H.** Geographic differences in the risk of insulin dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* 1985; 8: 101-107.
- **LaPorte RE, Tuomilehto J, King.** WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1062-1068.
- **Laron Z.** Month of birth and subsequent development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 397-402.
- **Laron Z.** Interplay between hereditary and environment in the recent explosion of type 1 childhood diabetes mellitus. *Am J Med Genet.* 2002; 115: 4-7
- **Larsen S, Hilted J, Tronier B, et al.** Metabolic control and β cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987; 36: 964-967.
- **Last JM.** A dictionary of epidemiology. Oxford: Oxford University Press 1983.
- **Lazarow A, Liambies J, Tousch AJ.** Protection against diabetes with nicotinamide. *J Lab Med* 1950; 36: 217-23.
- **Lee HC, Cha BS, Nam M S, Song YD, Lim SK, Kim DH et al.** Relationships among 64k autoantibodies, pancreatic beta-cell function, HLA-DR antigens and HLA-DQ genes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus in Korea. *Korean J Intern Med.* 1995; 10: 1-9.
- **Lee WRW, Loke KY, Yap FKP, Hamidah K.** A tenfold rise in type 2 diabetes mellitus in Singapore children from 1992-2000. Annual meeting of ISPAD Siena (Italy) 2001; pp-11.

- **Lemire J.** 1-25-dihidroxyvitamin D3 a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatl.* 2000; 59: 24-27.
- **Leslie RDG, Pozzilli P.** Type I diabetes masquerading as type II diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:1214-1219.
- **Levy-Marsall C, Papoz L, de Beaufort C.** Incidence of juvenile type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia* 1990; 33: 465-469.
- **Levy-Marsall C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P.** Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9: 279-284.
- **Levy-Marchal C and Czernichow P.** Heterogeneity of type 1 diabetes at onset in children: results from the French incidence Study. *Diabet Metab* 1993; 19: 296-303.
- **Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A.** EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001; 44:75-80.
- **Li H, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T.** Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:589-594.
- **Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, La Porte RE, Becker DJ.** Changing prevalence of overweight children and adolescent at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 2871-2875.
- **Lie BA., Akselsen HE, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Rønningen KS, Thorsby E, and Undlien DE.** HLA associations in insulin-dependent diabetes mellitus: no independent association to particular DP genes. *Hum.Immunol.* 1997; 55: 170-175.
- **Lie BA, Todd JA., Pociot F, Nerup J, Akselsen HE, Joner G et al.** The predisposition to type 1 diabetes linked to the human leukocyte antigen complex includes at least one non-class II gene. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 793-800.
- **Like AA and Rossini AA.** Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science.* 1976; 193: 415-417.
- **Lilienfeld AM and Lilienfeld DE.** Foundations of epidemiology- New York: Oxford University Press, 1980; 50-8.
- **Lin L, Jin L, Voros A., Underhill P, and Mignot E.** Microsatellite single nucleotide polymorphism in the HLA-DQ region. *Tissue Antigens* 1998; 52: 9-18.
- **Lindsay RS, Ziegler AG, Hamilton BA et al.** Type 1 diabetes related diabetes antibodies in the fetal circulation: prevalence and influence on cord insulin and birth weight in offspring of mothers with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 3436-9.
- **Liu E, Eisenbarth GS.** Type 1A diabetes mellitus associated autoimmunity. *Endocrinol Metabol. Clin North Am* 2002; 31: 391-410.
- **Lönnrot M, Knip M, Marciulionyte D, Rahko J, Urbonaite B Moore WP et al.** Enterovirus antibodies in relation to islet cell antibodies in two populations with high and low incidence of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 2086-2088.

- **Lönnrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P et al.** Enteroviruses RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: A prospective study. *J Med Virol* 2000; 61: 214-220.
- **Lopez MJ, Blasco L, Oyarzabal M, Rodríguez M, Barrio R, Rodríguez M y cols.** Alimentación del lactante como factor de riesgo de diabetes en el niño. *Endocrinología*. 1995; 42:10-18.
- **López Siguero JP, Lora Espinosa A, Martínez-Aedo MJ y cols.** Incidencia de IDDM en niños (0-14 años) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr* 1992; 37:485-488.
- **Lopez Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA, Lora Espinosa A, Martínez Valverde A.** Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997; 47: 17-22.
- **Lopez-Siguero JP, Gomez-Gila AI, Espigares-Martín R,** The Andalusian Diabetes Study Group: Incidence of type 1 diabetes mellitus in the south of Spain (Andalucía) (Abstract). *Pediatr Res* 2001; 49: 92A
- **Lopez-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ , Moreno-Molina JA.** Increased Incidence of type 1 diabetes in the South of Spain. (Letter). *Diabetes Care* 2002; 25: 1099.
- **Lora-Gómez RE, Morales-Pérez FM, Arroyo-Díez FJ, Barquero-Romero J.** Incidence of type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 169-174.
- **Lorenzi M, Cagliero E, Schmidt NJ.** Racial differences in incidence of juvenile-onset type 1 diabetes: epidemiologic studies in southern California. *Diabetología* 1985; 28: 734-8.
- **Lu J, Li Q.** Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2 β as autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-K Da tryptic fragment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 2307-2311.
- **Ludwig H, Scherthaner G, and Mayr W R.** Is HLA-B7 a marker associated with a protective gene in juvenile-onset diabetes mellitus? *N Engl J Med*. 1976; 294: 1066.
- **Lundin KE, Rønningen KS, Aono S, Spurkland A, Gaudernack G, Isshiki G, and Thorsby E.** HLA-DQ antigens and DQ beta amino acid 57 of Japanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus: detection of a DRw8DQw8 haplotype. *Tissue Antigens* 1989; 34(4): 233-241.
- **Maclaren N, Riley W, Skordis N, Atkinson M, Spillar R, Silverstein J et al.** Inherited susceptibility to insulin-dependent diabetes is associated with HLA-DR1, while DR5 is protective. *Autoimmunity* 1988; 1: 197-205.
- **Maclaren N, Lan M, Countant R, Schatz D, Silverstein J, Muir A et al.** Only multiple antibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 β predict immune-mediated type 1 diabetes in relatives. *J. Autoimmun* 1999; 12:279-287.
- **Macmahon B, Pugh TF.** Principios y métodos de la epidemiología. 2ª edición 1970 (1984, 9º reimpresión). La Prensa Médica Mexicana S.A.
- **Magzoub MA., Stephens HAF, Sachs JA, Biro PA, Cutbush S, Wu Z, and Bottazzo GF.** HLA-DP polymorphism in Sudanese controls and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 1992; 40: 64-68.

- **Malvey J, Fontan F, Iglesias J, Espigol D, Aragón C.** Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal “Valle de Hebrón”. An Esp Pediatr 1988; 28: 497-502.
- **Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, and Sbyrakis S.** Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Crete, 1990-2001. Acta Paediatr 2003; 92:737-9
- **Mandrup PT.** The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. 1996 Diabetologia 39: 1005-1029.
- **Marcelli-Barge A, Poirier JC, Chantome R, Deschamps I, Hors J and Colombani J.** Marked shortage of C4B DNA polymorphism among insulin-dependent diabetic patients. Res Immunol. 1990; 141: 117-128.
- **Marrack P and Parker DC.** T-cell selection. A little of what you fancy. Nature 1994; 368: 397-398.
- **Marti G, Audi L, Esteban C, Oyarzábal M, Chueca M, Gussinyé M, Yeste D, Fernandez-Cancio M, Andaluz P Carrascosa A.** Asociación de los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D con la diabetes mellitus tipo 1 en dos poblaciones españolas. Med Clin (Barc) 2004; 123 (8): 286-90.
- **Matteucci E, Passerai S, Mariotti M, Fagnani F, Evangelista I, Rossi L Giampietro O.** Dietary habits and nutritional biomarkers in Italian type diabetes families : evidence of unhealthy diet and combined-vitamin-deficient intakes. Eur J Clin Nutr. 2004; 59: 114-22..
- **Mauff G, Alper CA, Dawkins R, Doxiadis G, Giles CM, Hauptmann G, Rittner C, and Schneider PM.** C4 nomenclature statement (1990). Complement Inflamm. 1990; 7: 261-268.
- **McCarthy BJ, Dorman JS, Aston CE.** Investigation genoma imprinting and susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus: an epidemiologic approach. Genet Epidemiol 1991; 8:177-86.
- **McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ.** Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes: a case control study in Yorkshire, UK. Diabetes Care 1999; 22: 928-32
- **McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR. Gurney KA et al.** Early social mixing and childhood type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. Diabet Med 2000; 17: 236-242.
- **McKinney PA on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group** Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European Regions. Diabetologia 2001; 44 Suppl 3
- **Melloni T, Marinaro AM, Mannazzu MC.** IDDM and early infant feeding: Sardinian case control-study. Diabetes Care 1997; 20: 340-342.
- **Menser MA, Forrest JM, Bransby RD.** Rubella infection and diabetes mellitus. Lancet 1978: 57-60.
- **Mercier P, Vallo JJ, Vialettes B, and Vague P.** HLA-A, B, DR antigens and insulin-dependent diabetes in Algerians. Tissue Antigens 1985;26:20-24.
- **Michalkova DM, Cernay J, Dankova A.** Incidence and prevalence of childhood diabetes in Slovakia (1985-1992). Diabetes Care 1995;18:315-320.

- **Michalkova D, Mikulecky M, Tomeckova E.** IA-2A positivity rate at manifestation of type 1 diabetes mellitus in Slovak children culminates in September. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Dec;16:1263-5.
- **Michalkova DM, Minarik P, Hlava P, Camajova J and Nazarov V.** Trends in the incidence of childhood onset type 1 in Slovakia 1985-2000. *Cent Eur J Public Health.* 2004; 12: 75-77.
- **Moghaddam PH, de Knijf P, Roep BO, Van der Auwera B, Naipal A, Gorus F et al.** Genetic Structure of IDDM1 Two separate regions in the major histocompatibility complex contribute to susceptibility or protection. *Diabetes* 1998; 47: 263-269.
- **Moltchanova E, Ryttonen M, Kousa A, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M.** Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland. *Diabet Med* 2004; 21:256-61
- **Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G, et al.** Bovine beta-casein antibodies in breast and bottle-fed infants: their relevance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17: 51-4.
- **Money JA, Helms PJ, Jolliffe IT and Smail P.** Seasonality of type 1 diabetes mellitus in children and its modification by weekends and holidays: retrospective observational study. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 970-3.
- **Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M.** Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr* 2000; 89:101-104.
- **Moran A, Jacobs DR, Steinberg J et al.** Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 2002; 48: 2039-2044.
- **Morton RF, Hebel JR.** *Bioestadística y epidemiología.* Edit. Interamericana Mc Graw-Hill New Cork 1988. 27-33.
- **Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R, Niino M Fukazama T, Kasuga A et al.** Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 149: 591-596.
- **Mulders MN, Salminen M, Kalkkinen N, Hovi T.** Molecular epidemiology of coxsackievirus B4 and disclosure of the correct VP21/2A cleavage site: evidence for high genomic diversity and long-term endemic of distinct genotypes. *J. Gen Virol* 2000; 81: 803-12.
- **Muntoni F, Congia M, Cucca F, Cossu P, Porcu S, Frau F et al.** The HLA DQB1*0502 allele is neutrally associated with insulin-dependent diabetes mellitus in the Sardinian population. *Tissue Antigens* 1992; 39: 262-265.
- **Muntoni S, Cocco P, Aru G, Cucca F, Muntoni S.** Nutritional factors and worldwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Am J. Clin Nutr* 2000; 71: 1525-29.
- **Nairn C, Galbraith DN, Taylor KW, Clements GB.** Enterovirus variants in the serum of children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 509-13.
- **Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T, Nakatsuji T, Inoko H, Tsuji K, and Kosaka K.** Association of HLA-A24 with complete beta-cell destruction in IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1086-1093.

- **Nepom GT and Kwok WW.** Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes* 1998; 47: 1177-1184.
- **Neu A, Eehalt S, Willasch A et al.** Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children- epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatric Diabetes* 2001; 2: 147-153.
- **Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R and Ranke MB.** Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children, frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 77-81.
- **Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Paterson AD, Crumel C et al.** High incidence of children type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care.* 2004; 27: 885-888.
- **Nishimaki K, Kawamura T, Inada H, Yagawa K, Nose Y, Nabeya N et al.** HLA DPB1*0201 gene confers disease susceptibility in Japanese with childhood onset type I diabetes, independent of HLA-DR and DQ genotypes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 47: 49-55.
- **Noble JA, Valdes A.M, Cook M, Klitz W, Thomson G, and Erlich HA.** The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am Hum Genet.* 1996; 59: 1134-1148.
- **Noble JA, Valdes AM, Thomson G, and Erlich HA.** The HLA class II locus DPB1 can influence susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 121-125.
- **Norris JM, Beaty B, Klingensmith G.** Lack of association between early exposure to cow's milk protein and β cell autoimmunity. *JAMA* 1996; 276: 609-14.
- **Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA et al.** Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003; 290:1713-20.
- **Offit PA, Hackett CJ.** Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003; 111:653-9.
- **Ohtsu S, Yokota Y, Kazahari K.** Incidence of childhood diabetes mellitus in Japan: a study based on the registration system for medical aid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1036.
- **Okubo M, Watanate H.** Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes criteria. *Diabetología* 1999; 42: 1168-1170.
- **Oldstone MB, Nerenberg M, Southern P, Price J, Lewicki H.** Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: role of anti-self virus immune response. *Cell* 1991; 65: 319-31.
- **Ongagna JC and Levy-Marchal C.** Sensitivity at diagnosis of combined beta-cell autoantibodies in insulin-dependent diabetic children. French Registry of IDDM in Children Study Group. *Diabetes Metab* 1997; 23: 155-160.
- **Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J.** Worldwide increase in incidence of Type I diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetología* 1999;42:1395-1403.
- **Ortlepp JR, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost HG.** The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabet. Med.* 2001; 18: 842-845.

- **Otonkoski T, Roivainen M, Vaarala O, Dinesen B et al.** Neonatal type I diabetes associated with maternal echovirus 6 infection: a case report. *Diabetologia* 2000; 43: 1235-8.
- **Oyarzun A, Santos JL, Carrasco E, Albala C, Salinas A, Perez F.** Bovine serum albumin antibodies in children with recently diagnosed type 1 diabetes with breast feeding and milk exposition. *Rev Med Chile.* 2003; 131: 865-72.
- **Paidaja Z, Tuomilehto J, Karvonen M, et al.** Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic populations during 1983-1992. *Diabetologia* 1997; 40: 187-192.
- **Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Brigis G, Virtala E, Kohtamaki K, Cepaitis Z, Tuomilehto-Wolf E.** Seasonal variation in the incidence of Type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabet Med.* 1999;16:736-43
- **Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK and Paquette TL.** Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222: 1337-1339.
- **Pandit MK, Burke J et al.** Drug induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med.* 1993; 118: 529-540.
- **Pani MA, Knapp M, Donner H, et al.** Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type1 diabetes in Germans. *Diabetes.* 2000; 49: 504-507.
- **Paricio Talayero JM.** Aspectos históricos de la alimentación al seno materno. En: *La lactancia materna: Guía para profesionales.* Madrid: Ergón; 2004; 7-27.
- **Park YS, She JX, Noble JA, Erlich HA, Eisenbarth GS.** Tran racial evidence for the influence of the homologous HLA DR-DQ haplotype on transmission of HLA DR4 haplotypes to diabetic children, *Tissue Antigens* 2001; 57: 185-191.
- **Passa P.** Diabetes trend in Europe. *Diabet Metab Res Rev.* 2002;18: 3-8.
- **Patrick SL, Kadohiro JK, Waxman SH, Curb JD, Orchard TJ, Dorman JS et al.** IDDM incidence in a multiracial population: the Hawaii IDDM Registry, 1980-1990. *Diabetes Care* 1997; 20: 983-987.
- **Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A.** Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001; 44: 9-16.
- **Patterson CC and Waugh NR.** Urban/Rural and deprivational differences in incidence and clustering of childhood diabetes in Scotland. *Int J Epidemiol* 1992; 108-117.
- **Pav J, Jezkova Z, and Skrha F.** Insulin antibodies. *Lancet* 1963; II: 221-222.
- **Perez-Bravo F, Oyarzun A, Carrasco E, Albala C, Dorman JS, Santos JL.** Duration of breast feeding and bovine serum albumin antibody levels in type 1 diabetes: a case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4: 157-61.
- **Pettit DJ, Forman MR, Hanson RL et al.** Breastfeeding and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1997; 350: 166-8.
- **Pilecki O, Robak-Kontna K, Jasinski D, Bogun-Reszczynska Z, Bojko-Zbikowska M.** Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Bydgoszcz region in the years 1997-2002]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2003; 9:77-81.

- **Pitkaniemi J, Onkamo P, Tuomilehto J, Arjas E.** Increasing incidence of Type 1 diabetes role for genes? *BMC Genet.* 2004; 5(1):5.
- **Podar T, Onkamo P, Forsen T, Karvonen M, Tuomilehto-Wolf E and Tuomilehto J.** Neonatal anthropometric measurements and risk of childhood onset type 1 diabetes. DiMe study group (letter). *Diabetes Care* 1999; 22: 2092-4.
- **Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaite B et al.** Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia* 2001 44; 3; 17-20.
- **Pozilli P, Brownw PD, Kolb H.** Meta-analysis of nicotinamida treatment in patients with recent onset IDDM. *The Nicotinamide trials: Diabetes Care.* 1996; 19: 1357-1363.
- **Pozzili P, Cherubini V, Pinelli A, Valenti L, Suraci C. IMDIAB Group.** Low levels of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 in patients with recent onset type1 diabetes living in a Mediterranean country. *Diabetes* 2002; 51: 289.
- **Pozzili P, Crino A, Constantico A.** Vitamin D supplementation in patients with recent onset type 1 diabetes: IMDIAB XI trial. *Diabetes* 2003; 52:44.
- **Prats R, Bassols M, Prats B, Pérez G, Tresserres R, Salleras LI.** Evolució de la lactància materna a Catalunya. *Pediatría Catalana* 2002; 62: 285-288.
- **Prats R, Tresserres R, Taberner JL.** Lactancia materna a Catalunya. *Salut Catalunya* 1991 ; 5 :161-2
- **Price DE and Burden AC.** Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992;15: 1393-1395.
- **Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh Z, Alper CA, Erlich HA et al.** HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 608-613.
- **Pugliese A.** Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 1: 1-16.
- **Pundziute A, Dahlquist G and Nyström L for the Swedish childhood diabetes study.** The incidence of type 1 diabetes has not increases but shifted to a younger ages at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden in 1983-1998. *Diabetologia* 2002; 45: 783-91.
- **Pundziute-Lycka A, Urbonaite B, Ostrauskas R, Zalinkevicius r, Dahlquist G.** Incidence of type 1 diabetes in Lithuanians aged 0-39 years varies by the urban-rural setting, and the time change differs for men and for women during 1991-2000. *Diabetes Care.* 2003; 3: 671-6.
- **Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Urbonaite B and Zalinkevicius.** Time trend of childhood type 1 diabetes incidence in Lithuania and Sweden, 1983-2000. *Acta Paediatric* 2004; 93: 1519-1524.
- **Pundziute-Lycka A, Persson L-A, Cedermark G, Jansson-Roth A, Nilsson U, Westin V, Dalhlquist G.** Diet, Growth, and the risk for type 1 diabetes in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27: 2784-2789.
- **Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, Yoo-Warren H, Oles J, Hicks JM et al.** Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol.* 1994; 152: 3183-3188.

- **Rabinovitch A and Skyler JS.** Prevention of type 1 diabetes. *Med Clin North Am.* 1998; 82: 739-755.
- **Rami B, Whalldhor T and Schober E.** Incidence of type 1 diabetes mellitus in children and young adults in the province of Upper Austria, 1994-1996. *Diabetologia* 2001; 44: 45-47.
- **Raum D, Glass D, Carpenter CB, Schur PH, and Alper CA.** Mapping of the structural gene for the second component of complement with respect to the human major histocompatibility complex. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 35-41.
- **Raum D, Stein R, Alper CA, and Gabbay KH.** Genetic marker for insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet* 1979; 1208-1210.
- **Raum D, Awdeh Z, and Alper CA.** BF types and the mode of inheritance of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Immunogenetics* 1981; 12: 59-74.
- **Raum D, Awdeh Z, Yunis EJ, Alper CA, and Gabbay KH.** Extended major histocompatibility complex haplotypes in type I diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984; 74: 449-454.
- **Raymond NT, Jones JR, Swift PG, Davies MJ, Lawrence G et al.** Comparative incidence of type 1 diabetes in children aged under 15 years from South Asian and White or other ethnic backgrounds in Leicestershire, UK, 1989 to 1998. *Diabetología* 2001; 44: 32-6.
- **Reijonen H, Ilonen J, Knip M, Michelsen B, and Åkerblom HK.** HLA-DQ beta-chain restriction fragment length polymorphism as a risk marker in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a Finnish family study. *Diabetologia* 1990; 33: 357-362.
- **Report of a WHO Study Group on Diabetes Mellitus.** Series 727, World Health Organization, Geneva, 1985.
- **Report of the committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care* 1999; 1:5-19.
- **Reunanen A, Akerblom HK, Kaar MI.** Prevalence and ten-year (1970-79) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1982; 893-899.
- **Rewers M, Stone RA, Laporte RE.** Poisson regression modelling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania and Wielkopolska, Poland 1970-1985. *Am J Epidemiol* 1989; 129:569-581.
- **Rewers M.** The changing face of the epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus. Research designs and models of disease causation. *Ann of Med* 1991; 23: 419-426.
- **Rich SS, Weitkamp LR, and Barbosa J.** Genetic heterogeneity of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus: evidence from a study of extended haplotypes. *Am J Hum Genet.* 1984; 36: 1015-1023.
- **Risch N.** Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet.* 1987; 40: 1-14.
- **Risch N, Ghosh S, and Todd J A.** Statistical evaluation of multiple-locus linkage data in experimental species and its relevance to human studies: application to non-obese diabetic (NOD) mouse and human insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 1993; 53: 702-714.

- **Roca J, Muñoz A.** Los estudios de prevalencia. Salud pública. Madrid Interamericana-McGraw Hill. 1995.
- **Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z.** Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 779-82.
- **Roivainen M, Knip M, Hyöty H, Kulmala P et al.** Several different enteroviruses serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. DiMe Study Group: *J Med Virol* 2000; 61: 214-20.
- **Rolandsson O, Hägg E, Hampe C et al.** Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like-protein (IA-2) autoantibody index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index. *Diabetologia* 1999; 42: 555-9
- **Roldan MB, Escobar Monreale, Barrio R.** Crecimiento puberal, talla final y ganancia ponderal en niñas con DM tipo I diagnosticadas en periodo prepuberal. *An Esp Pediat* 1999; 51; 493-498.
- **Rosenbauer J, Herzig P, Von Kries R, Neu A, Giani G.** Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999; 42: 1055-1059
- **Rosenbauer J, Icks A, Giani G.** Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalia region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Sep-Oct; 15 (8): 1137-45.
- **Rothwell PM.** Seasonality of birth of patients with childhood diabetes in Britain. *BMJ* 1996; 312: 1456-1457.
- **Ruwaard D, Gijzen R, Bartelds AIM.** Is the incidence of diabetes increasing in all age-groups in the Netherlands? results of the second study in the Dutch Sentinel Practice Network. *Diabetes Care* 1996; 19:214-218.
- **Rytönen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M;** SPAT Study Group; Finnish Childhood Diabetes Registry Group. The incidence of type 1 diabetes among children in Finland--rural-urban difference. *Health Place.* 2003; 9:315-25.
- **Rønningen KS, Spurkland A, Iwe T, Vartdal F, and Thorsby E.** Distribution of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles and DQA1-DQB1 genotypes among Norwegian patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 1991; 37: 105-111.
- **Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P et al** Disease-associated autoantibodies and HLA-DQB1 genotypes in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Clin Ex Immunol.* 1999; 116: 78-83.
- **Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, Salmela PA and Knip M.** Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23; 1326-32.
- **Sadauskaite-Kuehne V, Samuelsson U, Jasinskiene E, Padaiga Z, Urbonaite B, Edenvall H and Ludvigsson.** Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low incidence of the condition. *Diab Res Clin Pract.* 2002; 55: 247-54.

- **Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padairga Z, Jasinskien E, Samuelsson U.** Longer breast feeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabet Metab Res Rev.* 2004; 20: 150-7.
- **Salardi S, Zucchini S, Cicognani A, Corbelli E, Santoni R et al.** The severity of clinical presentation of type 1 diabetes in children does not significantly influence the pattern of residual beta-cell function and long-term metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4: 1-3.
- **Salminen K, Sadeharju K, Lonnrot M, B asalo P, Kupila A et al.** Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *KJ Med Virol.* 2003; 69: 91-98.
- **Samuelsson U.** Breast-feeding seems to play marginal role in the prevention of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 19: 203-210.
- **Samuelsson U, Johansson C and Ludvigsson J.** Month of birth and risk of developing insulin dependent diabetes in South-east. *Arch Dis Child* 1999; 81: 143-146
- **Samuelsson U, Ludvigsson J.** Seasonal variation of birth month and breastfeeding in children with diabetes mellitus. *JPEM* 2001; Vol 14: 43-46.
- **Samuelsson U, Cartensen J.** Space-Time clustering at birth and at diagnosis of type 1 Diabetes Mellitus in relation to early clinical manifestation. *JPEM* 2003 ; 16: 859-867.
- **Samuelsson U, Lofman O.** Geographical mapping of type 1 diabetes in children and adolescents in south east Sweden. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58:388-92.
- **Samuelsson U, Sadauskaite V, Paidaiga Z and Ludvigsson J.** A fourfold difference in the incidence of type 1 diabetes between Sweden and Lithuania but similar prevalence of autoimmunity. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 66: 173-181.
- **Samuelsson U, Stenhammar L.** Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 an 2001 in the south-east of Sweden. *Diab Res Clin Pract.* 2005; 68: 49-55.
- **Schernthaner G, Mayr W R, Pacher M, Ludwig H, Erd W, and Eibl M.** HL-A8, W15 and T3 in juvenile onset diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 1975; 7: 521-522.
- **Schober E, Frich H.** Incidence of childhood diabetes mellitus in Austria 1979-1984. *Acta Pediatr Scand* 1988 ; 77: 299-302.
- **Schober E, Schneider U, Waldh or T.** Increasing incidence of IDDM in Austrian children. A nationwide study 1979-1993. *Diabetes Care* 1995; 18:1280-1283
- **Schoenle EJ, Molianari L, Bagot M, Semadeni S, Wiesendander M.** Epidemiology of IDDM in Switzerland: INcreasing incidence rate and rural-urban differences in Swiss men born 1948-1972. *Diabetes Care* 1994; 17: 955-960.
- **Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend J, Laimbacher J, Mullis PE, Torresani T et al.** Epidemiology of type diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year's old children in the past decade. *Diabetologia* 2001; 44: 286-289
- **Schranz AG.** Trends in incidence of childhood type 1 diabetes in Malta. *Diabetes Care* 1998; 21:194-5.

- **Schwartz BD.** The human major histocompatibility human leukocyte antigen (HLA) complex. In Stites DP and Terr AI (Eds.) Basic and clinical immunology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut 1991; 45-60.
- **Schranz DB and Lernmark Å.** Immunology in diabetes: An update. *Diabetes.Metab.Rev.* 1998; 14: 3-29.
- **Segurado OG, Iglesias-Casarrubios P, Morales P, Martinez-Laso J, Partanen J, Campbell RD, and Arnaiz-Villena A.** Genetic structure of the novel low-frequency haplotype HLA-B49, SC01, DR4 and its contribution to insulin-dependent diabetes susceptibility. *Immunogenetics* 1992; 37:69-72.
- **Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J.** Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care* 28: 290-295, 2005.
- **Serra LL, Aranceta J, Rodríguez F.** Crecimiento y desarrollo. *Estudio enKid.* 2003.
- **Serrano-Rios M, Regueiro JR, Severino R, Lopez-Larrea C and Arnaiz-Villena A.** HLA antigens in insulin dependent and non-insulin dependent Spanish diabetic patients. *Diabet Metab* 1983; 9: 116-120.
- **Serrano-Rios M, Moy CS, Martin-Serrano R, Minuesa A, De Tomás ME, Zarandieta G, Herrera J.** Incidence of type I diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990; 33: 422-424.
- **Serreze DV, Wasserfall C, Ottendorfer EW, Stalvey M, Pierce MA Gauntt C et al.** Diabetes acceleration or prevention by a coxsackievirus B4 infection: critical requirements for both interleukin-4 and gamma interferon. *Journ of virol* 2005; 1045-1052.
- **Shaikh H, Bappal B, Nair R et al.** A five years study of the incidence and familial characteristics of insulin dependent diabetes in the Muscat region of Sultanate of Oman. The 14th International Child Health Conference of Recent Advances in Child Health. Muscat, Oman 2001.
- **Shamis I, Gordon O, Albag Y, Goldsand G, Laron Z.** Ethnic differences in the incidence of childhood IDDM in Israel 1965-1993. Marked increase since 1985 specially in Yemenites Jew. *Diabetes Care* 1997; 20: 504-508.
- **She J-X.** Susceptibility to type 1 diabetes: HLA-DQ and DR revisited. *Immunol. Today.* 1996; 17: 323-329.
- **Sheehy MJ.** HLA and insulin-dependent diabetes. A protective perspective. *Diabetes* 1992;41: 123-129.
- **Shehadeh N, Shamir R, Berant M, Etzioni A.** Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2001; 2: 175-7.
- **Shiba T, Morino Y, Tagawa K, et al.** Onset of diabetes with high titter anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diab Res Clin Pract* 1996; 30: 237-241.
- **Shield JP, Wadsworth EJ, Baum JD.** The genetic contribution to disease pathogenesis in childhood diabetes is greatest in the very young- *Diabet Med.* 1995; 12: 377-9.
- **Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, et al.** Case control study of IDDM. *Diabetes Care* 1989;12: 209-16

- **Simon S, Awdeh Z, Campbell RD, Ronco P, Brink SJ, Eisenbarth GS et al.** A restriction fragment of the C2 gene is a unique marker for C2 deficiency and the uncommon C2 allele C2*B (a marker for type 1 diabetes). *J Clin Invest* 1991; 88: 2142-2145.
- **Sipetic S, Vlajinac H, Kocev N, Marinkovic J, Radmanovic S, Denic L.** Family history and risk of type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002; 39: 111-115.
- **Skordis N, Hadjiloizou S.** Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Greek Cypriot children and adolescents, 1990-1994. *JPEM* 1997;10:203-7.
- **Skrabic V, Zemunik T, Situm M, Terzic J.** Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type I diabetes in the Dalmatian population. *Diab Res Clin Pract.* 2003; 59:31-35.
- **Slonim AE, Surber ML, Page DL et al.** Modification of chemically induced diabetes in rats by vitamin E. Supplement of diabetes minimizes and depletion enhances development of diabetes. *J. Clin Invest.* 1983; 71: 1282-1288.
- **Solimena M, Folli A, Aparisi R et al.** Autoantibodies to GABA-nergic neurons and pancreatic beta cell in staff-man syndrom. *N Engl J Med*, 1992; 41: 347-353.
- **Soltész G, Jeges S, Dahlquist G.** Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Hungarian Childhood diabetes Epidemiology Study Group. *Acta Paediatr* 1994; 83: 730-5.
- **Soltész G.** Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003 46:447-454.
- **Somoza N, Vargas F, Roura-Mir C, Vives-Pi M, Fernandez-Figueras MT, Ariza A et al.** Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus. Changes in HLA, adhesion molecules and autoantigens, restricted T cell receptor V beta usage, and cytokine profile *J Immunol.* 1994; 153: 1360-1377.
- **Songini M, Loche M, Muntoni S, et al.** Increasing prevalence of juvenile onset type 1 diabetes mellitus in Sardinia: The military service approach. *Diabetologia* 1993; 36: 547-52.
- **Songini M.** Seasonality of birth of Sardinian children and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 :179.
- **Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth in children (0-14) years and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *JPEM* 2002; 14: 781-3
- **Spinas GA, Matter L, Wilkin T, Staffelbach O, and Berger W.** Islet-cell and insulin autoantibodies in first-degree relatives of type I diabetics: a 5-year follow-up study in a Swiss population. *Adv Exp Med Biol.*1988; 246: 209-214.
- **Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Sharer RV, Gottlieb PA and Rewers AJ.** Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28:296-300.
- **Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G.** Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093-1098.
- **Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G** and the Norwegian Childhood diabetes study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322: 889-892.

- **Stene LC, Magnus P, Ronningen KS, Joner G.** Diabetes associated HLA-DQ genes and birth weight. *Diabetes* 2001; 50: 2879-82.
- **Stene LC, Joner G.** Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood onset type1 diabetes: a large, population-based case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1128-1134.
- **Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G** and the Norwegian childhood diabetes study group. No association between preeclamsia or caesarean section and incidence of type 1 diabetes among children: a large, population based cohort study. *Pediatric Res* 2003; 54: 487-490.
- **Stenhouse E, Zhao HX, Millward BA.** Birth weight is not a risk factor for childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 Jul; 17 (7): 552.
- **Strotmeyer ES, Yang Z, Laporte RE, Chang YF, Steenkiste AR, Pietrolo M et al.** Infant diet and type 1 diabetes in China. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65: 283-92.
- **Styne DM.** Fetal Growth. *Clin Perinatol* 1998; 25: 917-38.
- **Svejgaard A, Platz P and Ryder LP.** HLA and disease 1982 a survey. *Immunol Rev.* 1983; 70: 193-218.
- **Svensson J, Carstensen B, Mortensen HB, Borch-Johnsen K.** Danish study group of Diabetes in childhood: Gender associated differences in type 1 diabetes risk factors? *Diabetología* 2003; 46: 442-443.
- **Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW.** Diabetes mellitus due to viruses-some recent developments. *Diabetologia* 1993; 36: 687-95.
- **Tai T-Y, Wang Cy, Lin LL-K et al.** A case-control study on risk factor for type 1 diabetes in Taipei City. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 197-203.
- **Tait BD, Drummond BP, Varney MD, and Harrison LC.** HLA-DRB1*0401 is associated with susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus independently of the DQB1 locus. *Eur J Immunogenet.* 1995; 22: 289-297.
- **Tait BD, Harrison LC, Drummond BP, Stewart V, Varney MD and Honeyman MC.** HLA antigens and age at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol.* 1995; 42: 116-122.
- **Tattersall RB, Pyke DA.** Diabetes in identical twins. *Lancet* 1972; 1120-5.
- **Taylor SI.** Lilly lecture: molecular mechanism of insulin resistance : lesson from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992; 41: 1473-1490.
- **Ten-Wolde S, Breedveld FC, De-Vries RR, D'Amaro J, Rubinstein P, Schereuder GM et al.** Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993; 341: 200-202.
- **Thai AH-C, Eisenbart GS.** Natural History of IDDM. *Diab Rev* 1993; 1: 1-14.
- **Thomsen M, Molvig J, Zerbib A, de Preval C, Abbal M, Dugoujon JM et al** The susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus is associated with C4 allotypes independently of the association with HLA-DQ alleles in HLA-DR3,4 heterozygotes. *Immunogenetics* 1988; 28: 320-327.

- **Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, MacDonald MJ, Gottschall JL et al.** Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 1988; 43: 799-816.
- **Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, and Klitz W.** HLA and insulin gene associations with IDDM. *Genet Epidemiol.* 1989; 6: 155-160.
- **Thorsby E and Rønningen KS.** Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 371-377.
- **Thorsdottir I, Birgisdottir BE, Johannsdottir IM.** Different beta-casein fractions in Iceland versus Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes in Iceland. *Paediatrics* 2000; 106: 719-724.
- **Thorsdottir I, Ramel A.** Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2003; 47:267-75.
- **Todd JA, Bell JI and McDevitt HO.** HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329: 599-604.
- **Todd JA and Farrall M.** Panning for gold: genome-wide scanning for linkage in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 1996; 5: 1443-1448.
- **Toniolo A, Onodera T, Yoon-J-W.** Induction of diabetes by cumulative environment insults from viruses and chemicals. *Nature.* 1980; 288: 383-5
- **Tood JA.** A protective role of the environment in the development of type 1 diabetes? 1991 *Diabet Med* 8: 906-910.
- **Trucco M.** To be or not to be Asp 57, that is the question. *Diabetes Care* 1992; 15: 705-715.
- **Tuomilehto J, Podar T, Reunanen A, et al.** Comparison of incidence of IDDM in childhood between Estonia and Finland, 1980-1988. *Diabetes Care* 1991; 14: 982-988.
- **Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E.** Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland: Background of a nationwide study of type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;15:70-76
- **Tuomilehto J, Dabee J, Karvonen GK.** Incidence of IDDM in Mauritian children and adolescents from 1986-1990. *Diabetes Care* 1993;16:1588-1591.
- **Tuomilehto J, Podar T, Toumileno-Wolf E , Virtala E.** Evidence for important of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring o IDDM parents. *Diabetologia* 1995; 38: 975-982.
- **Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J.** Is the high incidence of diabetes in young children diagnosed under the aged of 4 years determined by genetic factors in Finland? The DIME Study Group. *Diabet Metab.* 1993; 19 167-72.
- **Turpeinen H, Hermann R, Vaara S et al.** Vitamin D receptor polymorphism: no association with type 1 diabetes in the Finnish population. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 591-596.
- **Undlien DE, Friede T, Rammensee HG, Joner G, Dahl-Jorgensen K, Sovik O et al.** HLA-encoded genetic predisposition in IDDM: DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes* 1997; 46: 143-149.

- **Urbonaite B, Zalinkevicius R, Paidaga Z et al.** Incidence, prevalence and mortality of insulin dependent diabetes in Lithuanian children population during 1983-1998. *Lietuvos Endokrinologija* 1999; 73-80.
- **Ursic-Bratina N, Battelino T, Krzisnik C, Laraon-Kenet, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth in children (0-14) years with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. *JPEM*. 2001;14: 47-52.
- **Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ.** Incidence of childhood diabetes in the Netherlands: A decrease from North to South over North Western Europe?. *Diabetologia* 1984; 27:203-206.
- **Vadheim CM, Rotter JI, Maclaren NK, Riley WJ and Anderson CE.** Preferential transmission of diabetic alleles within the HLA gene complex. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1314-1318.
- **Van der AB, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle C, Gorus F, and Flament J.** DRB1*0403 protects against IDDM in Caucasians with the high-risk heterozygous DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 genotype. *Belgian Diabetes Registry. Diabetes* 1995; 44: 527-530.
- **Vandewalle CL, Falorni A, Lernmark A, Goubert P, Dorchy H, Coucke et al.** Associations of GAD65- and IA-2- autoantibodies with genetic risk markers in new-onset IDDM patients and their siblings. *The Belgian Diabetes Registry. Diabetes Care* 1997; 20: 1547-1552.
- **Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F.** Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1999; 22: 7-9.
- **Varela-Calvino R, Peakman M.** Enteroviruses and type 1 diabetes. *Diabet Metab Res Rev*. 2003; 19: 431-41.
- **Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T.** Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J. Pediatr*. 2000; 137: 163-265.
- **Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA et al.** Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-933.
- **Verge CF, Gianani R, Yu L, Pietropaolo M, Smith T, Jackson RA et al.** Late progression to diabetes and evidence for chronic beta-cell autoimmunity in identical twins of patients with type I diabetes. *Diabetes* 1996; 44: 1176-1179.
- **Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM et al.** Environmental factors in childhood IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1381-1389.
- **Verge CF, Howard NJ, Rowley MJ.** Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study- *Diabetologia* 1994; 37: 1113-1120.
- **Vexiau P, Helmy-Khalil S, Deschamps I, Homberg JC, Cathelineau G, Woimant G et al.** Organ-specific autoantibodies in HLA genotyped insulin-dependent diabetes mellitus families. *J Autoimmun*. 1988; 1: 253-261.
- **Vicario JL, Martinez-Laso J, Corell A, Martin-Villa JM, Morales P, Lledo G, et al.** Comparison between HLA-DRB and DQ DNA sequences and classic serological markers as type 1 diabetes mellitus predictive risk markers in the Spanish population. *Diabetologia* 1992; 35: 475-481.

- **Virtanem SM, Rasanen L, Aro A et al.** The childhood diabetes in Finland Study Group. Infant feeding in Finnish children < 7 years age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 (5): 415-417.
- **Virtanen SM, Rasanen L, Aro A et al.** Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children. The “childhood Diabetes in Finland” Study Group. *Diabet Med* 1992; 9: 815-819.
- **Virtanen SM, Jaakkola L, Rásänen L.** Nitrate and nitrate intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. *Diabet Med* 1994; 11: 652-62.
- **Virtanen SM, Van’t Veer P, Kok F, Kardinal AFM, Aro A, The EURAMIC study Group.** Predictors of adipose tissue carotenoide and retinol levels in nine countries. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 968-79.
- **Virtanem SM, Laara E, Hyppönen E, et al.** Cow’s milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 912-917
- **Virtanen SM and Knip M.** Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:1053-67.
- **Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E, Conte A, De Cicco AL, D’Elia R et al.** Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch Dis Child* 2003; 88: 695-8.
- **Viskari H, Kostela P, Lönnrot M, Hyöty H, Luonuansuu S, Reunanen A, Baer M, Hyöty H, et al.** Can enterovirus infections explain the increasing incidence of type I diabetes? *Diabetes Care* 2000; 23: 414-416.
- **Viskari H, Roivainen M, Reunanen A, Pitkaniemi J et al.** Maternal first trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 2002; 51: 2568-71.
- **Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Hermann R, Soltesz G et al.** Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: results from the EPIVIR project. *J Med Virol.* 2004; 72:610-7.
- **Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Hermann R, Soltesz G et al.** Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 2005; 48: 1280-7.
- **Vreugdenhil GR, Geluk A et al.** Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in Coxsackie’s B virus protein 2 C and islet auto antigen GAD65 is highly conserved in the Coxsackie’s B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia* 1998; 41: 40-46.
- **Waldhor T, Schober E, Rami B, Tuomilehto J.** The prevalence of IDDM in the first degree relatives of children newly diagnosed with IDDM in Austria. *Clin Endocrinol. Diabetes* 1999; 107: 323-327.
- **Waldhör T, Schober E and Rami B.** Regional distribution of risk for childhood diabetes in Austria and possible association with body mass index. *Eur J Pediatr* 2003; 162:380-384.
- **Wallace FA, Miles EA, Evans C et al.** Dietary fatty acids influence the production of TH1-but not Th2-type cytokines. *J. Leukoc Biol* 2001; 69: 449-57.

- **Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, and Kahn CR.** Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med.* 1984; 311: 149-152.
- **Warram JH, Martin BS, Krolewski AS.** Risk of IDDM in children of diabetic mothers decreases with increasing maternal age at pregnancy. *Diabetes* 1991; 40: 1679-84.
- **Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MVL, Rooman R, Mathieu C, Rottiers R et al.** The incidence of Type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000. *Diabetes Care* 2000; 25: 840-846.
- **Weets I, Van der Auwera BJ, Schuit FC et al.** Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immune related form, nor is it HLA:DQ restricted: possible relation to increased body mass index. *Diabetologia* 2001; 44:40-47.
- **Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C, Casteels K, Weber A et al.** Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negatives males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614-621.
- **West KM.** Epidemiology of diabetes and its vascular lesions, Elsevier. New York 1978: 223-230.
- **WHO Expert Committee, Diabetes Mellitus Report.** Technical Report Series 646, World Health Organization, Geneva, 1980.
- **WHO Study Group on Diabetes Mellitus.** Technical Report Series 729. Geneve 1985; 12-26.
- **WHO DIAMOND Project Group** WHO multinational project for childhood diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1062-1068.
- **Wilcox AJ.** On the importance-and the unimportance- of birth weight. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1233-41
- **Wilkin TJ.** The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.*2001; 44: 914-922.
- **Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, and Voss LD.** The relative contributions of birth weight, catch-up weight and current weight to insulin resistance in contemporary five-years-olds. *Diabetes* 2002, 51: 3468-3472.
- **Williams AJK, Bingley PJ, Moore WPT, Gale EAM. Endit Screening Group.** Islet auto antibodies, nationality and gender: a multinational screening study in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 217-23
- **Willis JA, Scott RS, Darlow BA, et al.** Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May; 15(5): 645-7.
- **Winter WE, Chihara T, and Schatz D.** The genetics of autoimmune diabetes. Approaching a solution to the problem. *Am J Dis Child.* 1993; 147: 1282-1290.
- **Wong GWK, Leun SSF, Oppenheimer SJ.** Epidemiology of IDDM in southern Chinese children in Hong-Kong. *Diabetes Care* 1993;16:926-928.

- **Worsaae A, Hejnaes K, Moody A, Ludvigsson J, Pociot F, Lorenzen T and Dyrberg T.** T cell proliferative responses to glutamic acid decarboxylase-65 in IDDM are negatively associated with HLA DR3/4. *Autoimmunity* 1995; 22: 183-189.
- **Yasunaga S, Kimura A, Hamaguchi K, Rønningen KS and Sasazuki T.** Different contribution of HLA-DR and -DQ genes in susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Tissue Antigens* 1996; 47: 37-48.
- **Ye Chen R-G, Ashkenazi I, Laron Z.** Lack of seasonality in childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *JPEM* 1998; 11: 461-464.
- **Yin H, Tuvemo T, Frisk G.** High frequency of enterovirus RNA in lymphocytes from IDDM children at onset. *Diabetologia* 2000; 43:A96.
- **Yokota I, Satomura S, Kitamura S.** Association between vitamin D receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1244.
- **Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL.** Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *New Engl J Med* 1979; 300: 1173-9.
- **Young TK, Dea HJ, Flett B, Wood-Steiman P.** Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000; 136: 365-369.
- **Yu DTY, Yoon Choo S, Schaack T.** Molecular mimicry in HLA B 27 related arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 581-591.
- **Zamani M, Spaepen M, Buyse I, Marynen P, Bex M., Bouillon R and Cassiman JJ.** Improved risk assessment for insulin-dependent diabetes mellitus by analysis of amino acids in HLA-DQ and DRB1 loci. *Eur J Hum Genet*. 1994; 2: 177-184.
- **Zamani M, Pociot F, Spaepen M, Raeymaekers P, Nerup J, and Cassiman JJ.** Linkage and association of HLA gene complex with IDDM in 81 Danish families: strong linkage between DRβ1Lys71+ and IDDM. *J Med Genet*. 1996; 33: 899-905.
- **Zamani M and Cassiman JJ.** Reevaluation of the importance of polymorphic HLA class II alleles and amino acids in the susceptibility of individuals of different populations to type I diabetes. *Am J Med Genet*. 1998; 76: 183-194.
- **Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R.** Impaired insulin secretor capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASE B.J.* 2003; 17: 509-511.
- **Zella JB and DeLuca HF.** Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003; 88: 216-222.
- **Zhao HX, Stenhouse E, Demaine AG and Milward BA.** The average age at onset is decreasing in children with Type 1 diabetes in Devon and Cornwall, England. *Diabet Med* 2000; 17:877 (letter).
- **Zhao HX, Stenhouse E, Sanderson E, Soper C, Hughes P, Cross D, Demaine AG, Millward BA.** Continued rising trend of childhood type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabet Med*. 2003; 20: 168-70.
- **Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS and Eisenbarth GS.** Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1320-1325.

- **Ziegler R, Alper CA, Awdeh ZL, Castaño L, Brink SJ, Soeldner JS, et al.** Specific association of HLA-DR4 with increased prevalence and level of insulin auto antibodies in first-degree relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 709-714.
- **Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.** Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721-8.
- **Zimmet PZ, Toumi T, Mackay R et al.** Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): The role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11: 299-303.
- **Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE.** Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-17.

8. ANEXOS

8.1. Hoja de declaración del registro

ESTUDI D'INCIDÈNCIA DE DIABETIS MELLITUS TIPUS 1 A CATALUNYA	
Registre de DM1 des del 1987, amb edat inferior a 30 anys al diagnòstic, residents a Catalunya AGRAÏM LA VOSTRA COL·LABORACIÓ I RECORDEM QUE ES MANTINDRÀ EN TOT MOMENT LA CONFIDENCIALITAT DE LES DADES.	
DADES DE FIL·LIACIÓ:	
NOM: _____	COGNOMS: _____ SEXE: <input type="checkbox"/> home <input type="checkbox"/> dona
DATA DE NAIXEMENT: _____ 19____	LLOC DE NAIXEMENT: <input type="checkbox"/> Catalunya <input type="checkbox"/> Espanya <input type="checkbox"/> Estranger
ORIGEN ÈTNIC: <input type="checkbox"/> Europeu <input type="checkbox"/> Altres:	
POBLACIÓ: Tipus de residència: <input type="checkbox"/> Urbà <input type="checkbox"/> Semiurbà <input type="checkbox"/> Rural	
Persona per contactar Nom i Cognom: _____ Telèfon: _____	
DADES CLÍNQUES DEL DEBUT DEL CAS:	
DATA DEL DIAGNÒSTIC: _____ 200____	EDAT AL DIAGNÒSTIC: ____ anys.
DATA DE PRIMERA DOSI D'INSULINA: _____ 200____	<input type="checkbox"/> la del diagnòstic <input type="checkbox"/> posterior.
DURADA DELS SÍMPTOMES PREVIS AL DIAGNÒSTIC: ____ mesos (0: sense símptomes).	
HOSPITALITZACIÓ al diagnòstic o insulinització: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Desconegut.	
CETOSI al diagnòstic: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Desconegut. ACIDOSI al diagnòstic: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Desconegut.	
Hb A _{1c} al diagnòstic _____ % V. Normalitat:.....%	
GLICÈMIA al diagnòstic _____ mgrs/dl. o _____ mmols/l.	
DADES OPTATIVES:	
HISTÒRIA FAMILIAR DE DIABETIS TIPUS 1: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Desconegut. En cas afirmatiu, <input type="checkbox"/> Pare, <input type="checkbox"/> Mare, <input type="checkbox"/> Germà, <input type="checkbox"/> Fill, <input type="checkbox"/> Espòs, <input type="checkbox"/> Avi, <input type="checkbox"/> Altres Especificar:	
HISTÒRIA FAMILIAR DE DIABETIS TIPUS 2: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Desconegut. En cas afirmatiu, <input type="checkbox"/> Pare, <input type="checkbox"/> Mare, <input type="checkbox"/> Germà, <input type="checkbox"/> Fill, <input type="checkbox"/> Espòs, <input type="checkbox"/> Avi, <input type="checkbox"/> Altres Especificar:.....	
NOMBRE DE GERMANS (esclós el cas): _____ Germà bessó <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
ALÇADA al diagnòstic: _____ cm. PES al diagnòstic: _____ Kg PÈRDUA DE PES prèvia: _____ kg	
PRESÈNCIA D'ALTRES MALALTIES AL DIABÈTIC: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Quina _____ <input type="checkbox"/> Desconegut	
FASE PUBERAL AL DIAGNÒSTIC: _____ (TANNER 1,2,3,4, X = Desconegut).	
LACTÀNCIA MATERNA: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, durada _____ mesos <input type="checkbox"/> Desconegut	
DESENCADENANT PREVI AL DIAGNÒSTIC:.... <input type="checkbox"/> Cap <input type="checkbox"/> Infecció <input type="checkbox"/> Estrès <input type="checkbox"/> Pubertat <input type="checkbox"/> Medicació <input type="checkbox"/> Altres:	
Observacions:	
DATA: _____ 200____ CENTRE HOSPITALARI: _____	
EN CAS DE NO HABER TINGUT CAP CAS, marqueu la casella corresponent: <input type="checkbox"/> Primer trimestre <input type="checkbox"/> Segon trimestre <input type="checkbox"/> Tercer trimestre <input type="checkbox"/> Quart trimestre 200____	

8.2. Relación de centros que participan en el registro.

1. CONSORCI SANITARI MATARÓ
2. CONSORCI SANITARI PARC TAULÍ
3. HOSPITAL SANT JAUME DE CALELLA
4. HOSPITAL CLÍNIC Y PROVINCIAL
5. HOSPITAL COMARCAL MORA D'EBRE
6. HOSPITAL DE BARCELONA
7. HOSPITAL DEL MAR
8. HOSPITAL GENERAL DE CATALUÑA
9. HOSPITAL GENERAL DE MANRESA
10. HOSPITAL GENERAL DE GRANOLLERS
11. HOSPITAL GENERAL DE VIC
12. HOSPITAL GERMAN TRIAS I PUJOL
13. HOSPITAL JOAN XXIII DE TARRAGONA
14. HOSPITAL PIUS DE VALLS
15. HOSPITAL SANT JOAN DE REUS
16. HOSPITAL SANT JOAN DE DEU
17. HOSPITAL SANT PAU
18. HOSPITAL VALL D'HEBRÓN
19. HOSPITAL DE TERRASA
20. HOSPITAL VERGE DE LA CINTA
21. HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA
22. HOSPITAL SANTA TECLA
23. HOSPITAL JOSEP TRUETA
24. HOSPITAL D'ELS CAMILS
25. NEW TEKNON

8.3. Población de menores de 5 años distribuida por comarcas y regiones sanitarias de Cataluña.

**TABLA 1
REGIÓN SANITARIA LLEIDA. POBLACIÓN DE MENORES DE 5 AÑOS POR COMARCA. Censo 1996.**

COMARCAS	POBLACIÓN
Alt Urgell	707
Alta Ribagorça	119
Garrigues	621
Noguera	1212
Pallars Jussà	397
Pallars Sobirà	183
Pla d'Urgell	1228
Segarra	815
Segrià	6551
Urgell	1267
Val d'Aran	381

POBLACIÓN TOTAL: 13.481

**TABLA 2
REGIÓN SANITARIA TARRAGONA. POBLACIÓN DE MENORES DE 5 AÑOS POR COMARCA. Censo 1996.**

COMARCA	POBLACIÓN
Alt Camp	1459
Baix Camp	6846
Baix Penedès	2605
Conca de Barberà	652
Priorat	273
Ribera d'Ebre	783
Tarragonès	8252

POBLACIÓN TOTAL: 20.870

TABLA 3
REGIÓN SANITARIA TORTOSA. POBLACIÓN DE MENORES DE 5 AÑOS
POR COMARCA. Censo 1996.

COMARCA	POBLACIÓN
Baix Ebre	2487
Montsià	2253
Terra Alta	368

POBLACIÓN TOTAL: 5108

TABLA 4
REGIÓN SANITARIA GIRONA. POBLACIÓN DE MENORES DE 5 AÑOS.
POR COMARCA. Censo 1996.

COMARCA	POBLACIÓN
Alt Empordà	4520
Baix Empordà	4750
Garrotxa	1884
Gironès	6908
Pla de l'Estany	1310
Ripollès	808
Selva	5424

POBLACIÓN TOTAL: 25.604

TABLA 5
REGIÓN SANITARIA COSTA PONENT. POBLACIÓN DE MENORES DE 5
AÑOS POR COMARCA. Censo 1996.

COMARCA	POBLACIÓN
Alt Penedès	3358
Anoia	3713
Baix Llobregat	32065
Garraf	4950
HOSPITALET LLOBREGAT	8940

POBLACIÓN TOTAL: 53.026

TABLA 6
REGIÓN SANITARIA BARCELONES NORD i MARESME. POBLACIÓN DE
MENORES DE 5 AÑOS POR COMARCA. Censo 1996.

COMARCA	POBLACIÓN
Maresme	16346
BARCELONES NORD	23000

POBLACIÓN TOTAL: 39.347 hab.

TABLA 7
REGIÓN SANITARIA CENTRE. POBLACIÓN DE MENORES DE 5 AÑOS
POR COMARCA. Censo 1996.

COMARCA	POBLACIÓN
Bages	6233
Berguedà	1126
Cerdanya	590
Osona	5941
Solsonès	488
Vallès Occidental	34410
Vallès Oriental	15010

POBLACIÓN TOTAL: 63.798.

TABLA 8
REGIÓN SANITARIA BARCELONA CIUTAD. POBLACIÓN DE MENORES
DE 5 AÑOS POR COMARCA. Censo 1996.

	POBLACIÓN
Barcelona Ciutat	46.809

8.4. Delegaciones de la Asociación de Diabetes en Cataluña

1. Alt Marésme
2. Alt Penedès
3. Alt Urgell
4. Amposta
5. Baix Camp-Reus
6. Baix Ebre
7. Baix Llobregat (Gavà)
8. Baix Llobregat (Sant Esteve Sesrovires)
9. Baix Penedès
10. Barcelona
11. Garraf (Sitges)
12. Garraf (Vilanova i la Geltrú)
13. Comarques Gironines
14. L'Hospitalet
15. LLeide
16. Manresa
17. Maresme
18. Mollet
19. Osona
20. Puigcerdà
21. Sabadell, Sant Cugat
22. Terrassa