



Debut de diabetes mellitus tipo 1 en el área hospitalaria de Valme

Camacho Magriñan B., Manzanares Rodríguez A.*, Espino Aguilar R.
Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Educadora en Diabetes Infantil.
UGC de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Dir. Corresp.: Camacho Magriñan B.: C/ Angelita, Número 5, Escalera 2, 1º B. beacamagri@hotmail.com

Resumen: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), o diabetes insulino-dependiente, es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica y la segunda enfermedad crónica en la infancia después del asma en países desarrollados. La etiopatogenia es compleja, presentándose en una población genéticamente susceptible, de herencia poligénica (haplotipo HLA), expuesta a factores ambientales, aún no del todo conocidos. Objetivos: Analizar aspectos epidemiológicos en el debut de un grupo de niños con DM1 en el periodo 1998-2009.

Material y métodos: Se revisa en nuestra base de datos todos los niños menores de 14 años que han acudido al hospital con debut de DM1 durante los años 1998-2009. Se aplica un protocolo de recogida de datos y se realiza un estudio observacional retrospectivo.

Resultados: Se revisan 106 historias clínicas de niños menores de 14 años, diagnosticadas de DM1, el 50% son niños y el 50% son niñas. Un 50% tenían menos de 8 años cuando debutaron. La edad media del debut fue de 8 años + 5 meses ± 3 años +3 meses. Se observa mayor número de debut en invierno, 38 casos (35,8%), seguido de primavera. De todos los casos un 34,9% (37 niños) presentan antecedentes personales de interés. Un 73,6% (78 casos) presentan algún familiar de primer o segundo grado con DM1 o DM2.

Conclusiones: La incidencia de debut de diabetes no muestra diferencias entre sexos, aumentando a mayor edad. Existe una estacionalidad evidente en invierno, seguida de primavera. Un porcentaje importante de pacientes presentan antecedentes familiares de Diabetes tipo 1 y/o Diabetes tipo 2.

Palabras claves: Diabetes Mellitus tipo 1. Diabetes insulín-dependiente.

Abstract: The Diabetes Mellitus type 1 (DM1), or insulindependent diabetes, is the most frequent chronic endocrinological disease in the paediatric age and the second chronic disease in the infancy after the asthma in developed countries. The etiopatogenia is complex, appearing in a genetically capable population, of inheritance poligénica (haplotipo HLA), exposed to environmental factors, still not completely known. Aims: epidemiological aspects analyze in the debut of a group of children with DM1 in the period 1998-2009.

Material and methods: It is checked in our database all the 14-year-old minor children who have come to the hospital with debut of DM1 during the years 1998-2009. There is applied a protocol of withdrawal of information and a study is realized observacional retrospectively.

Results: there are checked 106 clinical histories of 14-year-old minor children, diagnosed of DM1, 50 % is children and 50 % is girls. 50 % had less than 8 years when they made debut. The middle ages of the debut are 8 years + 5 months ± 3 years +3 months. Major number of debut is observed in winter, 38 cases (35,8 %), followed by spring. Of all the cases 34,9 % (37 children) presents personal precedents of interest. 73,6 % (78 cases) presents some relative of the first or second degree with DM1 or DM2.

Conclusions: The incident of debut of diabetes does not show differences between sexes, increasing to major age. An evident seasonal variation exists in winter, followed by spring. An important percentage of our patients present familiar precedents of Diabetes type 1 and / or Diabetes type 2.

Key words: Diabetes Mellitus type 1. Insulin-dependent diabetes

Recibido: 24-01-2012 Aceptado: 12-03-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(1):9-13

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 (**DM1**), o diabetes insulino dependiente, es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica y la segunda enfermedad crónica en la infancia después del asma en países desarrollados^{1,2}. El proceso autoinmune se dirige específicamente contra las células β de los islotes pancreáticos, produciendo una destrucción de éstos y un déficit de insulina. La etiopatogenia es compleja, presentándose en población genéticamente susceptible^{3,4}, expuesta a factores ambientales, aún no del todo conocidos².

La incidencia ha experimentado un incremento de casos en el mundo a partir de 1960⁵, en España oscila entre 7 y 38.7 casos por cada 100000 habitantes menores de 15 años⁶⁻⁹. A nivel mundial se han descrito amplias variaciones geográficas, que varía de 0,1/100.000 por año en China¹⁰ a más de 38/100.000 por año en Cerdeña¹¹ y 45/100.000 por año en Finlandia¹². En líneas generales, la incidencia es mayor en poblaciones de origen europeo y caucásico, incluyendo países de Europa, Estados Unidos y Canadá. Otros países con alto porcentaje de población caucásica tienen la incidencia más alta de sus respectivas regiones, tales como Argentina y Uruguay en América del Sur y Australia y Nueva Zelanda en el Pacífico Occidental. Por otra parte, la incidencia es baja en países con una proporción elevada de otros grupos étnicos, tales como México, Perú y China¹³.

Con el registro europeo **EURODIAB**¹⁴ se ha observado un aumento de la incidencia de forma desigual por edades y países. El incremento anual varía del 0.6% en España hasta el 9.3% en Polonia.

Existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de DM1¹³ y los datos deben ser interpretados con precaución dado que abarcan diferentes períodos de tiempo, áreas geográficas limitadas y emplean diferentes definiciones y métodos para recolectar la información.

En el año 2000, la OMS estima una prevalencia del 0.03% en todo el mundo y 0.15% en países desarrollados para una población menor de 20 años¹⁵. En España se sitúa entre 0,3 y 1,53 casos cada 1000 menores de 15 años.

La incidencia aumenta con la edad, alcanzando el pico en la pubertad, que supone el 50-60% de los casos^{16,17}.

Los datos de **DIAMOND** han mostrado que los niños de 5 a 9 años tienen un riesgo 1.62 veces mayor (95% intervalo de confianza (IC): 1.57- 1.66) y que entre 10 y 14 años presentan un riesgo 1.94 veces mayor (95% IC: 1.89-1.98) comparados con el grupo etéreo de 0 a 4 años¹³. En la última década se ha observado un aumento de nuevos casos en niños menores de 4 años, describiéndose un incremento medio de 3.9% cada año, siendo un 5.4% a expensas de este grupo¹⁴.

La distribución por sexo es similar en los niños. Un leve predominio en el sexo masculino ha sido recogido en poblaciones europeas, con un reducido predominio femenino en poblaciones afroasiáticas.

Se observa cierta estacionalidad al debut, con un pico de nuevos casos en invierno, característica observada en ambos sexos y en todos los grandes grupos étnicos, siendo más pronunciada en aquellos países con diferencias marcadas entre las temperaturas de invierno y verano¹⁸. Esta diferente estacionalidad también la presentan al nacimiento en comparación con la población general.

Objetivos

Analizar aspectos epidemiológicos en el debut de un grupo de niños con DM1 en el periodo 1998-2009.

Material y Métodos

Estudio observacional retrospectivo en el periodo 1998-2009, de los casos de debut de DM1 en niños menores de 14 años de edad y posterior seguimiento.

Se revisa en nuestra base de datos todos los niños menores de 14 años que han acudido al Hospital con debut de DM1 durante los años 1998-2009 y posteriormente se realiza un seguimiento en consultas externas de Endocrinología Infantil, cada 3-4 meses, hasta cumplir los 14 años. Se revisan las historias clínicas de los casos (*Archivos centrales del área*) y se aplica un protocolo de recogida de datos epidemiológicos al debut (*sexo, incidencia, edad, estacionalidad y antecedentes familiares de DM1 y 2*)

Metodología estadística:

Análisis descriptivo realizado con el programa SPSS.14.

Las variables cuantitativas se expresan con medias y desviaciones típicas o, si las distribuciones son asimétricas, con medianas y percentil (P25 y P75), mientras que las variables cualitativas con tablas de frecuencia y porcentaje.

Este análisis se realiza sobre la muestra global, así como por subgrupos de edad (*<5 años, 5-10 años, 10-14 años*) y por sexo (*varón, mujer*). Se acompaña de representaciones gráficas según el tipo de información (*histograma de frecuencias y diagrama de sectores*)

Resultados

Se revisan 106 historias clínicas de niños menores de 14 años, diagnosticadas de DM1.

– Sexo

De los 106 pacientes con DM1, el 50% (53 casos) son niños y el 50% (53 casos) son niñas.

– Incidencia

De una población de 400.000 habitantes que acude

al hospital, 65.000 son menores de 14 años. Se observa una incidencia de 13.5 casos/año/100.000.

En las siguientes gráficas presentamos el número de casos y la incidencia con la que debutan cada año (**Figura 1 y 2**).

Figura 1: Número de debut por año

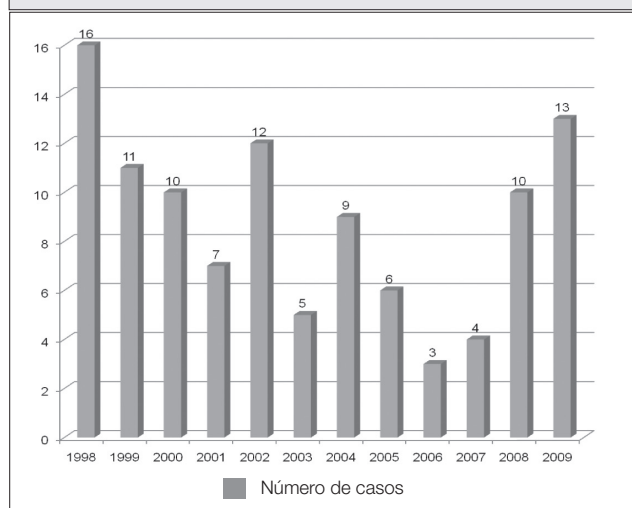
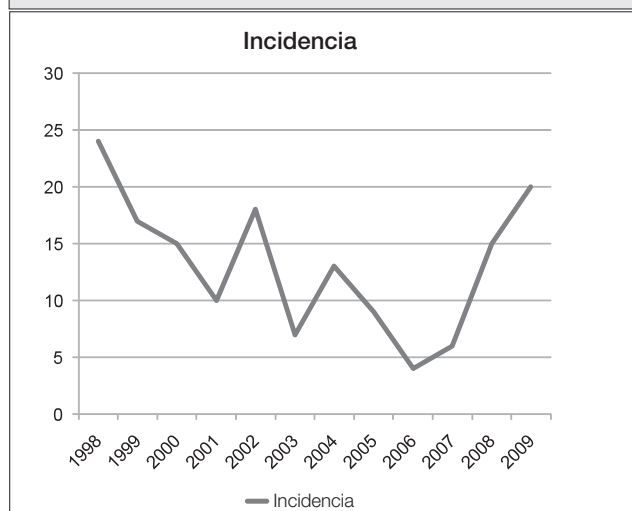


Figura 2: Incidencia de debut por año



– Edad

Se dividen por grupos de edad (**Tabla I**). Un 50% tenían menos de 8 años cuando debutaron (*mediana*). Un 25% eran menores de 5 años (*P25*) y un 25% tenían más de 11 años (*P75*). La edad media del debut es de 8 años + 5 meses ± 3 años + 3 meses.

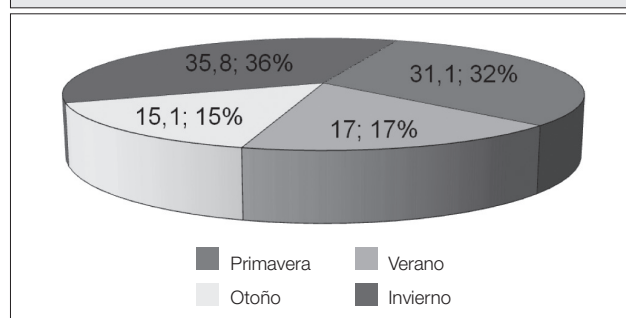
Tabla I. Número de casos por sexo y grupo de edad

Edad (años)	Mujer (nºcasos %)	Varón (nºcasos%)	Total (nºcasos (%))
<5	2 (3,8)	2 (3,8)	4 (4)
5-10	8 (15,1)	9 (17)	17 (16)
>10<14	43 (81,1)	42 (79,2)	85 (80)

– Estación

Se observa mayor número de debut en invierno, 38 casos (35,8%), seguido de primavera 33 casos (31,1%). En menor número observamos el verano con 18 casos (17%) y el otoño con 16 casos (15,1%) (**Figura 3**).

Figura 3: Número de casos por estación



Se compara el número de casos por edad que debutan en diferentes estaciones según sexos, mujeres (**Figura 4**) y varones (**Figura 5**). Se observan diferencias entre sexos en las diferentes estaciones (**Tabla 2**).

Figura 4: Número de casos por grupo de edad en cada estación en las mujeres

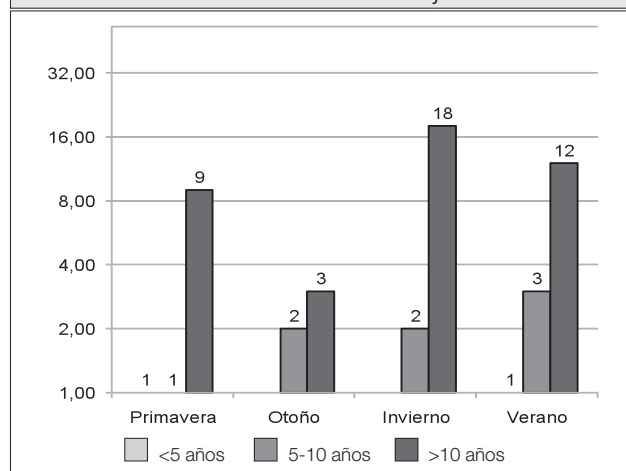


Figura 5: Número de casos por grupo de edad en cada estación en los varones

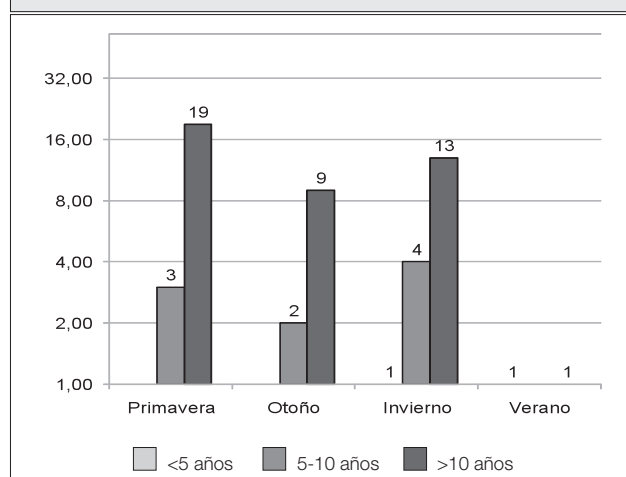


Tabla 2. Número de casos por sexo y por estación

Estación	Mujer (n°casos (%))	Varón (n°casos (%))	Total (n°casos (%))
Primavera	11 (20,8)	22 (41,5)	33(31,1)
Verano	16 (30)	2 (3,8)	18(17)
Otoño	5 (9,4)	11 (20,8)	16 (15,1)
Invierno	20(37,7)	18(34)	38(35,8)

– Antecedentes familiares

Un 73,6% (78 casos) presentan algún familiar de primer o segundo grado con DM1 o DM2. 42,3% (33 casos) son mujeres y 57,6% (45 casos) son varones.

El porcentaje de antecedentes familiares de DM2 es algo superior al de DM1, 65,3% (51 casos) con DM2 frente al 43,5% (34 casos) con DM1. Los casos con antecedentes familiares de DM1 no presentan diferencia entre sexos, mientras que los que presentan antecedentes de DM2, un 62,4% son varones y un 37,2% son mujeres.

Discusión

Se revisan 106 historias clínicas de niños menores de 14 años diagnosticados de DM1 en nuestro hospital en el periodo 1998-2009.

De los 65.000 niños menores de 14 años que atiende nuestra área sanitaria, 106 debutaron con DM1 en un periodo de 12 años, lo que supone una incidencia de 13.5 casos/año/100.000 habitantes menores de 14 años. Estas cifras entran dentro del rango de incidencia descrito en España⁶⁻⁹. De todos los casos, 50% son niños y 50% niñas, una distribución por sexo similar a la descrita. La edad media del debut es de 8 años + 5 meses, se describe mayor prevalencia a mayor edad, con un pico de incidencia en la edad puberal del 50-60%^{16,17}. En la última década se ha observado un aumento de nuevos casos en niños menores de 4 años¹⁴, se desconoce una etiología clara que explique este incremento. Existen diferentes factores genéticos y ambientales involucrados. Diversos estudios han descrito que actualmente existiría una mayor penetrancia de los alelos relacionados con diabetes, lo que ha sido atribuido en parte a interacción con inmunizaciones recibidas en la infancia. Un estudio reciente sugiere que la ganancia precoz de peso, así como el elevado índice de masa corporal en niños pequeños, puede predisponerlos a una temprana insulinorresistencia y destrucción de células β , lo que conlleva a una mayor incidencia de DM1 en este grupo. No existen trabajos que avalen con evidencia suficiente la causalidad de estos factores. En nuestra serie el grupo menor de 5 años representa el 3,7% del total, debutando un 25% en 2007 y un 75% en 2009.

Existe estacionalidad, con un pico en invierno, en ambos sexos¹⁷, coincidiendo con nuestra serie, un 35,8% de casos debutan en invierno (34% varones/ 37% mujeres), con ligera diferencia a favor del sexo femenino. En las otras estaciones las diferencias por sexo son más importantes. Está descrita la influencia de factores climáticos (*frío*) sobre la aparición de infecciones víricas siendo ésta la causa por la que regiones más cercanas al polo presentan mayor incidencia de DM1, con la excepción de Cerdeña. Estudios retrospectivos han proporcionado resultados dispares sugiriendo que infecciones inespecíficas previas al comienzo de la enfermedad pueden asociarse con un riesgo aumentado, mientras que la concurrencia preescolar diaria con mayor posibilidad de una carga infecciosa precoz, desempeñaría un papel protector.

Se observa asociación con virus del grupo enterovirus¹⁹. También se han detectado anticuerpos relacionados con los islotes después de infecciones por parotiditis, sarampión, varicela y rotavirus²⁰.

Un 73,6% presentan algún familiar de primer o segundo grado con DM1 o 2. Los antecedentes familiares de DM2 (65,3%) son algo superior al de DM1 (43,5%). 43,5% tienen antecedentes familiares de DM1, se sabe que en los gemelos homocigotos la concordancia en el caso de la DM1 alcanza un 50%, lo que sugiere que tanto factores genéticos como ambientales, influyen en el desarrollo de la enfermedad. Estudios en pacientes con DM1 han demostrado que sus hijos tienen un riesgo 4-14 veces mayor que la población general de presentar DM1, especialmente cuando la DM1 la presenta el padre. En el caso de la madre, la asociación es más débil y no significativa. No todos los casos tienen antecedentes familiares de DM1, justificando el modelo de la historia natural, en el que individuos susceptibles genéticamente con un número fijo de células β , están expuestos a un desencadenante ambiental que induce la autoinmunidad de la célula. El principal locus de susceptibilidad a DM1 se encuentra en la región HLA en el brazo corto del cromosoma 6 y contribuye con aproximadamente el 40-50% del riesgo heredado de DM1, los genes de clase II (DQ, DR y DP) representan la asociación más fuerte con la enfermedad^{21, 22}.

Conclusiones

La incidencia de debut de diabetes no muestra diferencias entre sexos.

A mayor edad, mayor número de casos debutan con Diabetes tipo 1.

Existe una estacionalidad evidente con mayor frecuencia en invierno seguida de la primavera.

Un porcentaje importante de nuestros pacientes presentan antecedentes familiares de Diabetes tipo 1 y/o Diabetes tipo 2.

Bibliografía

1. Goday A, Castell C, Tresserras R, Cano JF, Lloveras G. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinología* 1992; 36: 26-40.
2. David G, Leslie D, Elliot R. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes* 1994; 43: 843-50.
3. Wagner AM, Mauricio D, Argente J, et al. Y el grupo de estudio de la red Europea de Genética de la diabetes tipo 1 y del consorcio internacional de genética de la diabetes tipo 1. Red de Europa de Genética de la diabetes tipo 1. *Endocrinología y Nutrición* 2005; 52: 117-83.
4. Gale EAM: The Rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*: 2002; 5.
5. Giralt Muiña P, Urra Ardanaz JM, Sanabria Pérez C, et al. Diferencias biológicas en la presentación de la diabetes A1, en relación con los marcadores genéticos HLA-DQ. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:6-9.
6. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M y grupo de diabetes infantil de Galicia. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitas 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 123-7.
7. Del Pino de la Fuente A, López Sigueiro JP. Variación de la incidencia de diabetes mellitas tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). *An Pediatr (Barc)* 2003; 58Supl2:118-38.
8. Luzuriaga C, San Román M, Argumosa A, et al. Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitas tipo 1. *Bol Pediatr* 2002; 42: 283-95.
9. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged < 15 years in Castilla-León (Spain). *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 369-73.
10. Lambert AP, Gillepie KM, Thonson G. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population based study in the United Kingdom. *JCEM* 2004; 89: 4037-43.
11. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care* 2004; 27: 1623-9.
12. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaite B, Biik-Kajander M Reunanen A, Akerblom HK, Kaar ML. Prevalence and ten-year (1970-1979) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Pediátrica Scandinava* 1982; 71: 893-9.
13. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 857-66.
14. Patterson CH, Dahlquist G, Gyurus E, Green A, Soltész, EURODIAB STUDY GROUP. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373:2027-2033.
15. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections form 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
16. Devendra D, Liu E, Eisenbach GS. Type 1 diabetes. Recent developments. *BMJ* 2004; 364: 1699-700.
17. Barker JM, Barriga KJ, Yu L. et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes autoimmunity study in the young (DAYSY) S. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3896-902.
18. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A; on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1995; 38: 823-30.
19. Hyoty H. Environmental causes: viral causes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33: 27-44.
20. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8): 1319-24.
21. Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I et al. Bases genéticas de la diabetes tipo 1. *Endocrinología* 1996; 43: 312-20.
22. Bilbao JR, Calvo B, Aransay AM et al. Conserved extended haplotypes discriminate se. *Genes Immun* 2006; 7: 550-54.