

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE
LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DIAGNOSTICADA DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1.
20 AÑOS DE EVOLUCIÓN EN CANTABRIA**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PEDIATRIC POPULATION
DIAGNOSED OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS. 20 YEARS OF EVOLUTION IN CANTABRIA**

TESIS DOCTORAL

MARÍA LAURA BERTHOLT ZUBER

ENERO 2016

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA DIAGNOSTICADA DE DIABETES
MELLITUS TIPO 1.
20 AÑOS DE EVOLUCIÓN EN CANTABRIA**

Trabajo de Investigación Presentado por

MARÍA LAURA BERTHOLT ZUBER

Para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Cantabria

DIRIGIDO POR LOS DOCTORES

M^A. CRISTINA LUZURIAGA TOMÁS

Profesora Asociada de Pediatría de la Universidad de Cantabria
Especialista en Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

DOMINGO GONZÁLEZ LAMUÑO LEGUINA

Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Cantabria
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Facultad de Medicina
Universidad de Cantabria

D.^a M. Cristina Luzuriaga Tomás

D. Domingo González-Lamuño Leguina

ACREDITAN que M. Laura Bertholt Zuber ha realizado bajo su dirección la memoria de esta Tesis Doctoral titulada: “Características Clínicas y Epidemiológicas de la Población Pediátrica Diagnosticada de Diabetes Mellitus Tipo 1. 20 Años de Evolución en Cantabria”, para que sea oportunamente defendida y juzgada.

Y para que conste se firma el presente certificado en Santander, en enero de 2016

FDO DRA MC LUZURIAGA TOMÁS FDO DR PROF D. GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA

“Y conoceréis la verdad, y la verdad os hará libres”

(Juan 8:32)

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”.

(Albert Einstein)

A mis padres Susana y Héctor, mis raíces
A mi esposo Federico y mi hijo Pedro, las estrellas
A Dios, mi piedra angular

Agradecimientos:

- A la Dra. Cristina Luzuriaga: por ser un ejemplo como profesional y como persona. Por su guía, su impulso incansable, su dedicación y su amor a los pacientes y a la profesión
- Al Dr. Jesús Andrés de Llano: por su apoyo incondicional, su ayuda inestimable y su consejo
- Al Dr. Domingo González-Lamuño: por su orientación y sus apreciaciones
- Al equipo de Endocrinología Pediátrica del HUMV: Inmaculada Palenzuela, Ana Rebollo, Sara Pozas, Carmen Llana y Guadalupe García. Por ser siempre parte de todos los trabajos emprendidos.
- Al Dr. Germán Romero Ruíz. Jefe de Sección de Planificación e Información de la Consejería de sanidad y servicios sociales de Cantabria: por su continua ayuda con los datos de áreas de salud y epidemiología.
- De forma muy especial, a los pacientes y sus familias, por permitirnos aprender de nuestros errores y crecer en el arte de la medicina

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	22
1.1	Introducción.....	23
1.2	Breve Reseña Histórica.....	23
1.3	Definición, Clasificación y Criterios Diagnósticos.....	35
1.3.1	Definición y Clasificación.....	35
1.3.2	Criterios Diagnósticos.....	37
1.3.3	Presentación Clínica.....	39
1.4	Fisiopatogenia.....	42
1.4.1	Historia Natural de la Enfermedad.....	42
1.4.2	Factores Genéticos.....	44
1.4.3	Autoinmunidad y Relación con Otras Enfermedades Autoinmunes.....	48
1.4.4	Factores Medioambientales.....	53
1.5	Control metabólico y Complicaciones de DM1.....	56
1.6	Epidemiología.....	60
1.6.1	Distribución por Edad y Sexo.....	60
1.6.2	Variación Estacional.....	61
1.6.3	Incidencia en el Mundo y en Europa.....	61
1.6.4	Incidencia en España.....	67
1.6.5	Estudios Previos en Cantabria.....	69
1.7	Costo Sociosanitario.....	71
2	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	74
3	OBJETIVOS.....	77
4	POBLACIÓN Y METODOS.....	79
4.1	Diseño.....	80
4.2	Características Sociodemográficas de Cantabria.....	80
4.3	Sujetos a estudio.....	82

4.4	Recogida de datos.....	83
4.5	Métodos de Laboratorio	84
4.6	Análisis Estadístico	89
4.7	Limitaciones del Estudio	91
4.8	Aspectos Éticos y Legales.....	91
5	RESULTADOS	92
5.1	Características Generales de la Población en Estudio	93
5.1.1	Datos Epidemiológicos Básicos	93
5.1.2	Estacionalidad	95
5.1.3	Antecedentes Familiares.....	98
5.1.4	Antecedentes Personales.....	103
5.1.5	Presentación Clínica	104
5.1.6	Datos del Ingreso	106
5.1.9	Reserva Pancreática al Debut	114
5.1.10	Análisis de la Predisposición Genética.....	117
5.1.11	Anticuerpos Célula β Pancreática	118
5.2	Comparaciones entre Grupos Etarios	121
5.2.1	Analítica al Ingreso.....	121
5.2.2	Presencia de Cetoacidosis.....	122
5.2.3	Hb A1c al Debut	125
5.2.4	Reserva Pancreática al Debut y al Mes	126
5.2.5	Anticuerpos Célula β Pancreática	128
5.3	Datos durante la Evolución	130
5.3.1	Características generales de la muestra	130
5.3.2	HbA1c.....	132
5.3.3	Complicaciones tardías	137
5.3.4	Patología autoinmune asociada al debut y durante la evolución.....	138

5.4	Análisis de las Tendencias Temporales	144
5.4.1	Incidencia de Diabetes Tipo 1	144
5.4.2	Incidencia Diabetes 1: análisis por grupos etarios	147
5.5	Incidencia por Zona Básica de Salud	154
5.6	Frecuencia y evolución de Cetoacidosis en Cantabria	158
6	DISCUSIÓN	161
6.1	Sobre las Características Generales de la Población.....	162
6.2	Sobre los Antecedentes Familiares y Personales.....	163
6.3	Sobre la presentación clínica y hospitalización.....	165
6.4	Sobre los Resultados de Laboratorio	166
6.5	Sobre HLA II, Anticuerpos célula β pancreática y Enfermedades Autoinmunes relacionadas.....	168
6.6	Sobre el seguimiento, HbA1c y complicaciones tardías.	171
6.7	Sobre la evolución de la incidencia de DM1 y cetoacidosis.....	172
6.8	Sobre las limitaciones del presente estudio	175
7	CONCLUSIONES.....	177
8	BIBLIOGRAFÍA.....	180
10	ANEXOS.....	206
10.1	Anexo 1: Tabla de población Cántabra por año y edad.....	207
10.2	Anexo 2: Tabla de Municipios de Cantabria.....	208
10.3	Anexo 3: Tabla de Áreas y Zonas Básicas de Salud.....	210
10.4	Anexo4: Certificado CEIC.....	211

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes. Se presenta en idioma anglosajón para conservar su originalidad.	36
Tabla 2. Criterios diagnósticos de DM (ADA/ISPAD 2014) ¹⁷⁻¹⁹	38
Tabla 3. Haplotipos HLA II relacionados con riesgo de DM1 ⁵⁷	46
Tabla 4. Riesgo de padecer DM1 en familiares de pacientes con DM1.....	48
Tabla 5. Incidencia de anticuerpos y patología autoinmune. Modificado de Guía Nacional de Práctica Clínica sobre DM1 (2012)..	52
Tabla 6. Distribución en estaciones del año expresada en número absoluto y porcentaje de pacientes.	96
Tabla 7. Distribución por meses del año expresada en número absoluto y porcentaje de pacientes.....	97
Tabla 8. Tabla de antecedentes familiares de primer y segundo grado por número absoluto y por porcentaje.....	99
Tabla 9. Tabla de antecedentes familiares de primer grado por número absoluto y por porcentaje.....	100
Tabla 10. Antecedentes de Primer Grado de DM1	101
Tabla 11. Tabla de antecedentes familiares de segundo grado por número absoluto y por porcentaje.....	102
Tabla 12. Tabla de antecedentes personales por número absoluto y por porcentaje.	103
Tabla 13. Distribución de los síntomas de presentación expresados como número absoluto y como porcentaje.....	105
Tabla 14. Correlaciones entre la variable días en acudir y HbA1c al debut, edad al debut y péptido C al debut.....	107
Tabla 15. Principales datos de laboratorio expresados en media y desvío estándar.	109
Tabla 16. Péptido C Basal y tras estímulo con glucagón al momento del debut y un mes después expresado en media y desvío estándar.....	114
Tabla 17 Distribución de HLA II expresado en número de pacientes y en porcentaje.	117
Tabla 18. Comparación entre grupos etarios de principales resultados de laboratorio al momento del debut.	122

Tabla 19. Comparación entre grupos etarios de forma de presentación al debut (con o sin cetoacidosis).....	123
Tabla 20. Comparación entre grupos etarios de la presencia de acidosis grave al momento del debut.	124
Tabla 21. HbA1c por grupo etario expresada en media y desvío estándar.....	125
Tabla 22. Péptido C tras estímulo al debut expresado en media y desvío estándar. Comparación entre grupos.	126
Tabla 23. Péptido C tras estímulo al mes del debut expresado en media y desvío estándar. Comparación entre grupos.	127
Tabla 24. Correlaciones entre HbA1c y Péptido C tras estímulo	128
Tabla 25. Comparación entre grupos etarios de los resultados de GADA al momento del debut.....	129
Tabla 26. Comparación entre grupos etarios de los resultados de IA2 al momento del debut.	129
Tabla 27. Comparación entre grupos etarios de los resultados de IAA al momento del debut ($p < 0,05$)	130
Tabla 28. HbA1c al momento del debut y al mes del mismo, y cambio en número absoluto y porcentaje. Comparación entre grupos etarios.....	132
Tabla 29. Evolución de HbA1c: al año, dos, cinco y diez años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.	134
Tabla 30. Pacientes diagnosticados de retinopatía. Años de evolución de DM1.	137
Tabla 31. Pacientes diagnosticados de microalbuminuria persistente. Años de evolución de DM1.	138
Tabla 32. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea durante la evolución.	139
Tabla 33. Anticuerpos anti-tiroglobulina durante la evolución.....	140
Tabla 34. Anticuerpos anti-gliadina durante la evolución	141
Tabla 35. Anticuerpos anti-transglutaminasa durante la evolución	142
Tabla 36. Incidencia de anticuerpos y patología autoinmune. Modificado de Guía Nacional de Práctica Clínica sobre DM1 (2012)	143
Tabla 37. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años, período 1995-2014. Distribución anual.....	144
Tabla 38. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 0 a 4 años.	148

Tabla 39. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 5 a 9 años. 150

Tabla 40. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 10 a 14 años. 152

Tabla 41. Incidencia por zona básica de salud. 156

Tabla 42. Cetoacidosis expresada en porcentaje sobre el total de debuts de diabetes tipo 1. Distribución anual en el período 1995-2014. 158

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Papiro de Ebers	24
Figura 2. Galeno de Pérgamo (130-200 DC) y Figura 3. Avicena (980-1037 DC)	25
Figura 4. Claude Bernard (1813-1878) y Figura 5. Paul Langerhans (1847-1888)	26
Figura 6. Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931)	28
Figura 7. Banting, Best, McLeod y Collip.....	29
Figura 8. Banting y Best con uno de sus perros y Figura 9. Leonard Thompson, primer paciente en recibir tratamiento con insulina.....	29
Figura 10. Niño de 3 años: a la izquierda antes de recibir insulina, a la derecha dos meses después de iniciar tratamiento.	30
Figura 11. Niños antes y después de recibir tratamiento con insulina.....	31
Figura 12. Frasco de insulina de la Universidad de Toronto y Figura 13. Insulina y dispositivo original de Nordisk.....	31
Figura 14. Primeras bombas de infusión continua de insulina y Figura 15. Sistema integrado, bomba Medtronic 640G.....	34
Figura 16. Modelo Fisiopatológico DM1. <i>Atkinson. Lancet 2001.</i>	44
Figura 17. Estructura del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.....	45
Figura 18. Relación de la presencia de HLA-DQ con variación en la posición 57 (no Asp) e incidencia de DM1 en el mundo.	47
Figura 19. Incidencia de la DM1 por países en menores de 15 años. De Karvonen. <i>Diabetes Care 2000.</i>	63
Figura 20. Incidencia de la DM1 por países y regiones. Nelson. Tratado de Pediatría. Adaptado de Karvonen. <i>Diabetes Care 2000.</i>	64
Figura 21. Tasas de incidencia en 36 centros EURODIAB, periodo 1989-1998. De Soltesz. <i>Pediatric Diabetes 2007</i>	66
Figura 22. Tasas de incidencia de DM1 por comunidades autónomas. De Conde Barreiro. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España.	68
Figura 23. Mapa de incidencias de DM1 por comunidades autónomas. De Conde Barreiro. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España.	69
Figura 24. Mapa de incidencia por zona básica de salud. Período 1977-2001	70
Figura 25. Mapa de incidencia por zona básica de salud. Período 2003-2012.....	71

Figura 26. Tipos de Coste. Carnero	72
Figura 27. Coste de DM en España. González. <i>Med Clin (Barc)</i>	73
Figura 28. Distribución de los costes por DM en España. González. <i>Med Clin (Barc)</i>	73
Figura 29. Distribución de la población según densidad de población. Fuente INE ..	81
Figura 30. Distribución de la muestra según sexo al momento del debut.	93
Figura 31. Edad de presentación al momento del debut	94
Figura 32. Edad al momento de la realización del presente estudio.	94
Figura 33. Distribución por grupos etarios según estratificación clásica.	95
Figura 34. Distribución de la muestra por estación del año, expresado en número de casos.....	96
Figura 35. Distribución de la muestra por meses del año, expresado en número de casos.....	98
Figura 36. Distribución de antecedentes familiares de primer y segundo grado expresado en porcentaje de pacientes.....	100
Figura 37. Distribución de antecedentes familiares de primer grado expresado en porcentaje de pacientes.....	101
Figura 38. Distribución de antecedentes familiares de segundo grado expresado en porcentaje de pacientes.....	102
Figura 39. Gráfica de distribución de antecedentes personales expresados en porcentaje de pacientes.....	104
Figura 40. Distribución de los síntomas al momento del debut expresado en porcentaje de pacientes.....	105
Figura 41. Gráfica de días de evolución antes de consultar.....	107
Figura 42. Gráfica de días de estancia hospitalaria.....	108
Figura 43. Gráfica que expresa valor de glucemia y su variabilidad.....	110
Figura 44. Gráfica que expresa valor de cetonemia y su variabilidad.....	111
Figura 45. Gráfica que expresa valor de pH al momento del debut y su variabilidad.	112
Figura 46. Gráfica que expresa valor de bicarbonato al momento del debut y su variabilidad.....	112

Figura 47. Porcentaje de pacientes con y sin cetoacidosis al momento del debut...	113
Figura 48. Gráfica que expresa valor de HbA1c al momento del debut y su variabilidad.	113
Figura 49. Péptido C tras estímulo con glucagón al momento del debut.....	115
Figura 50. Péptido C tras estímulo con glucagón al mes del debut.....	116
Figura 51. Péptido C tras estímulo con glucagón al momento del debut.....	116
Figura 52. Distribución de la frecuencia de haplotipo HLA II..	118
Figura 53. Resultado de anticuerpos anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GADA) al momento del debut en porcentaje de pacientes	119
Figura 54. Resultado de anticuerpos anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2) al momento del debut en porcentaje de pacientes	120
Figura 55. Resultado de anticuerpos anti-insulina (IAA) al momento del debut en porcentaje de pacientes	120
Figura 56. Comparación entre grupos etarios de forma de presentación al debut (con o sin cetoacidosis).....	123
Figura 57. Comparación entre grupos etarios de la presencia de acidosis grave al momento del debut, expresado como porcentaje sobre el total de pacientes de ese grupo etario.	124
Figura 58. Nivel de HbA1c por grupo etario expresado en media.....	125
Figura 59. Péptido C tras estímulo al debut. Comparación entre grupos expresado en media.	126
Figura 60. Péptido C tras estímulo al mes del debut. Comparación entre grupos expresado en media.	127
Figura 61. Edad al momento del estudio.....	131
Figura 62. Años de evolución de la diabetes tipo 1 al momento del estudio.....	131
Figura 63. HbA1c al momento del debut expresada en media. Distribución por grupo etario.	133
Figura 64. HbA1c al mes del debut expresada en media. Distribución por grupo etario.	133
Figura 65. Evolución de HbA1c al año del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.	135
Figura 66. Evolución de HbA1c a los dos años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.	135

Figura 67. Evolución de HbA1c a los cinco años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.	136
Figura 68. Evolución de HbA1c a los diez años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.	136
Figura 69. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea durante la evolución.	139
Figura 70. Anticuerpos anti-tiroglobulina durante la evolución.	140
Figura 71. Anticuerpos anti-gliadina durante la evolución.	141
Figura 72. Anticuerpos anti-transglutaminasa durante la evolución.	142
Figura 73. Distribución del número de casos de nuevo diagnóstico de DM1 por año y tendencia temporal.	145
Figura 74. Evolución incidencia diabetes tipo 1 en Cantabria: Análisis de <i>joinpoint</i>	146
Figura 75. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 0 a 4 años. Distribución por año y tendencia temporal.	148
Figura 76. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 0 a 4 años en Cantabria: Análisis de <i>joinpoint</i>	149
Figura 77. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 5 a 9 años. Distribución por año y tendencia temporal.	151
Figura 78. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 5 a 9 años en Cantabria: Análisis de <i>joinpoint</i>	151
Figura 79. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 10 a 14 años. Distribución por año y tendencia temporal.	153
Figura 80. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 10 a 14 años en Cantabria: Análisis de <i>joinpoint</i>	154
Figura 81. Incidencia de DM1. Distribución por Zonas de Salud.	157
Figura 82. Distribución del porcentaje de debut de DM1 por año con presencia y ausencia de cetoacidosis.	159
Figura 83. Evolución de cetoacidosis como forma de presentación al debut de diabetes tipo 1: Análisis de <i>joinpoint</i>	160

ABREVIATURAS



- **ADA:** Asociación Americana de Diabetes
- **AG:** Anticuerpos anti-gliadina
- **AI:** Autoinmune
- **APC:** Porcentaje Anual de Cambio (análisis de *jointpoint*)
- **ATTG:** Anticuerpos anti-transglutaminasa
- **CA:** Cetoacidosis
- **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos
- **DE:** Desvío Estándar
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DM 1:** Diabetes Mellitus Tipo 1
- **DM 2:** Diabetes Mellitus Tipo 2
- **DQX:** cualquier DQ excepto DQ2 o DQ8
- **ESPE:** Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica
- **GADA:** Anticuerpo anti-decarboxilasa de ácido glutámico
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- **HLA:** Antígeno Leucocitario Humano
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- **IA2:** Anticuerpo anti-tirosina fosfatasa
- **IAA:** Anticuerpo anti-insulina
- **ICA:** Anticuerpo anti-células de los islotes pancreáticos
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **ISPAD:** Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y del Adolescente
- **MHC:** Complejo Mayor de Histocompatibilidad
- **SEEP:** Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
- **TG:** Anticuerpos anti-tiroglobulina
- **TPO:** Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea
- **ZnT-8:** Transportador de Zinc 8

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA



1.1 Introducción

En 2007, la población mundial de niños de 0 a 14 años fue estimada en 1.800 millones. El 0,02% de los mismos está diagnosticado de diabetes, lo que representa aproximadamente 497.000 niños. Cada año surgen 79.000 casos nuevos.¹

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por una destrucción de la célula β pancreática,² que determina la deficiencia de insulina. Es diagnosticada más frecuentemente en niños y adolescentes, y requiere la administración de insulina exógena como tratamiento.

1.2 Breve Reseña Histórica

La historia de la diabetes es probablemente tan antigua como la del hombre mismo. Encontramos referencias desde que las civilizaciones más antiguas comenzaron a dejar registros escritos. Es así como ya en el antiguo Egipto se reconocían dolencias compatibles. Como prueba de ello, por ejemplo, encontramos el llamado "Papiro de Ebers" (1550 AC), descubierto en Luxor, por Edwin Smith en 1862. Posteriormente comprado y traducido por el egiptólogo alemán Georg Ebers (1837-1898), al que debe su nombre. Es uno de los tratados médicos conocidos más antiguos y extensos. Contiene 877 apartados que describen patologías de numerosos campos, entre ellas una dolencia que causa poliuria.^{3,4} Se conserva actualmente en la biblioteca universitaria de Leipzig (Alemania).



Figura 1. Papiro de Ebers

Casi contemporáneamente, en libros de la India de 1500-1000 AC, ya se describía una *“enfermedad misteriosa que causa sed, enorme producción de orina y consumo del cuerpo, que atrae a moscas y hormigas hacia la orina de la gente”*.⁵ En el libro sagrado de la India *Ayur Veda Susruta* (400 AC) se describe el sabor dulce de la orina de los pacientes que la padecían por lo que la denominaron *“malhumeha”* (orina de miel).⁶

Posteriormente, se acuña el término Diabetes, palabra griega que significa *“sifón”* o *“pasar a través de”*, haciendo referencia a que el agua ingerida no permanecía en el cuerpo, sino que era expulsada inmediatamente en forma de orina. Algunos historiadores defienden que fue el médico turco Areteo de Capadocia (81-133 DC), quien acuñó este término. Otros autores, sin embargo, creen que fue Apolonio de Menfis, en el siglo III AC quien comenzó a utilizarlo. Fue este médico quien describió la evolución fatal de la diabetes. Explicaba los síntomas de la siguiente manera: *“enfermedad fría y húmeda en la que la carne y los huesos se funden para convertirse en orina”*.⁷

Durante el período del Imperio Romano, en el siglo I, Celso (30 AC – 50 DC) describe la poliuria y polidipsia, aconsejando a estos enfermos ejercicio físico. Galeno (130 – 200 DC) en el siglo II, describía a la diabetes como una enfermedad renal, y atribuía la presencia de caquexia a la poliuria.

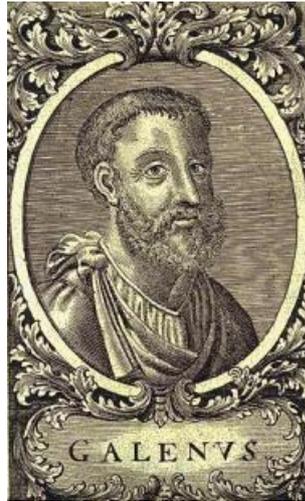


Figura 2. Galeno de Pérgamo (130-200 DC).

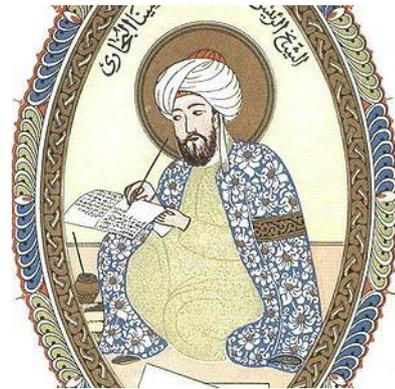


Figura 3. Avicena (980-1037 DC)

Posteriormente, en Persia Avicena (980-1037) realiza una descripción detallada de la diabetes en su famoso “*Canon de la Medicina*”. Describe el apetito anormal, la alteración en las funciones sexuales, la gangrena y el sabor dulce de la orina.

Durante el Renacimiento se abren nuevas puertas al conocimiento. Es así como Paracelso (1493-1541) describe a la diabetes como una enfermedad general y obtiene cristales de “sal” al evaporar la orina de estos pacientes. En el siglo XVII, el médico inglés Thomas Willis (1621-1675) introduce a la diabetes en la literatura occidental, describiendo la orina dulce de estos pacientes y haciendo referencia a que en la antigüedad era poco frecuente pero que “*en nuestros días la buena vida y la afición al vino hacen que encontremos casos a menudo*”.

Es Mathew Dobson (1732–1784), médico de Liverpool, quien en 1775 confirma por primera vez la presencia de azúcar en la sangre⁸ y en la orina de estos pacientes, atribuyendo la patología a un defecto de la digestión que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado por la orina. Posteriormente John Rollo (¿-1809) un cirujano militar escocés, utilizó este conocimiento para tratar a los pacientes con una dieta rica en proteína y pobre en hidratos de carbono, logrando mejoría clínica en algunos casos. Identificó el aliento cetónico de algunos pacientes describiéndolo como olor a “manzana”, y fue el primero en acuñar el término “mellitus” para diferenciarla de otros tipos de poliuria.⁹

En 1857 el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) notifica que la glucosa es almacenada en el hígado en forma de glucógeno describiendo avances importantes en el conocimiento del metabolismo de los hidratos de carbono. En 1859, Paul Langerhans (1847-1888), patólogo, fisiólogo y biólogo alemán describe *“...células pequeñas, de contenido prácticamente homogéneo y de forma poligonal, con núcleo redondeado sin nucléolo y unidas siempre de dos en dos o formando pequeños grupos”*. Pero es en 1893 cuando el histólogo francés Gustave-Édouard Laguesse (1861-1927) afirma que estas células podrían fabricar un producto de secreción interna y las denomina “islotos de Langerhans”.¹⁰



Figura 4. Claude Bernard (1813-1878)



Figura 5. Paul Langerhans (1847-1888)

En 1889 en Austria, Josef Von Mering y Oskar Minkowsky descubren el rol del páncreas en la patogénesis de la enfermedad. Extirpan este órgano a un perro comprobando que se producían todos los síntomas de la diabetes. Estos hallazgos estimularon, en los últimos años del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, a muchos investigadores en un intento de descubrir la misteriosa sustancia secretada por el páncreas. Hubo varias tentativas realizadas en la misma época, (Kleiner y Metzer; Murlin y Kramer; Scott) no prosperando ninguna de ellas.

En 1919, el médico norteamericano Frederick Allen (1879–1964) del Instituto de Rockefeller en Nueva York establece el tratamiento “del hambre” en el que se ofrecía a los pacientes con diabetes una dieta muy baja en hidratos de carbono (aproximadamente 8% del total de calorías diarias).¹¹

En 1916, el fisiólogo inglés Sir Edward Albert Sharpey-Schäfer (1850-1935) hace referencia a que la diabetes está causada por la falta de una sustancia secretada por los islotes de Langerhans y acuña el término “Insulina”. Sin embargo, falla en sus intentos de tratar a pacientes con extractos de páncreas, probablemente debido a la contaminación por enzimas proteolíticas.

Ese mismo año Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) fisiólogo rumano de renombre internacional, logra una disminución espectacular de la glucosa en sangre y en orina en animales de experimentación tras la administración endovenosa de una solución de páncreas en agua destilada salada a la que denominó “Pancreina”. Lamentablemente sus investigaciones se ven interrumpidas por la Primera Guerra Mundial. En 1919 retoma el tema y logra finalmente publicar sus trabajos en 1921 con el título “*Action de l’extract pancreatique injecté dans le sang chez un animal diabétique*”.¹² Obtuvo del Ministerio de Industria y Comercio de Rumania la patente de invención N° 6254 del 10 de Abril de 1922 referida a la “Pancreina” y su fabricación.

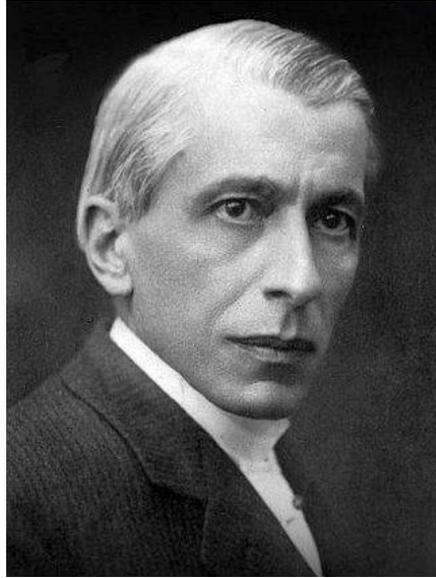


Figura 6. Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931)

Ese mismo año, unos meses más tarde de las primeras publicaciones de Paulescu, Frederik Grant Banting (1891-1941) y Charles Herbert Best (1899-1978) inician sus trabajos en el laboratorio de fisiología de la Universidad de Toronto, bajo de dirección del profesor John MacLeod. Logran aislar y purificar el extracto pancreático que denominan “Isletina” el cual reduce el azúcar sanguíneo. Luego a pedido de Macleod, se cambia el nombre a “insulina”. Como consecuencia de este descubrimiento Banting y MacLeod reciben el premio Nobel en 1923. El 11 de enero de 1922 Leonard Thompson de 14 años paciente en el Hospital General de Toronto, se convierte en la primera persona en recibir insulina inyectada para tratar la diabetes, pero con importantes reacciones adversas locales lo que motivó la necesidad de obtener extractos más purificados. Finalmente, el bioquímico J. B. Collip (1892-1965) logra un extracto eficaz y tolerable para el paciente.¹³ Los resultados del equipo de MacLeod fueron publicados con el título “*Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus*”.¹⁴

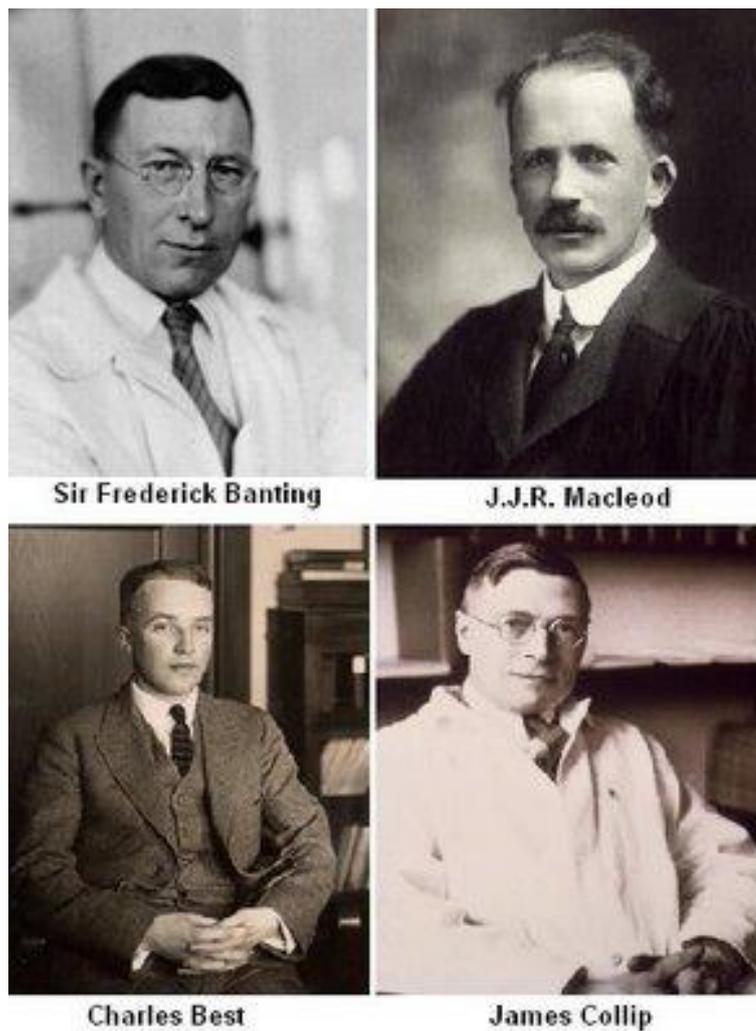


Figura 7. Banting, Best, McLeod y Collip.



Figura 8. Banting y Best con uno de sus perros.



Figura 9. Leonard Thompson, primer paciente en recibir tratamiento con insulina

Posteriormente se planteó el problema de la producción a gran escala. En este sentido, la colaboración de Eli Lilly Company resultó ser un gran éxito. Puso a disposición del equipo de McLeod no solo su laboratorio, sino también sus químicos e ingenieros químicos. Paralelamente Banting y Best patentaron su procedimiento y el nombre de insulina, y donaron los derechos. Finalmente, George B. Walden, químico de Lilly, ideó un método de purificación por fraccionamiento isoeléctrico que mejoró el rendimiento y la potencia de la hormona facilitando la producción a gran escala. En mayo de 1922, Eli Lilly firmó un acuerdo donde se comprometía a pagar royalties a la Universidad de Toronto.

A partir de ese momento la diabetes cambia radicalmente su perfil. El tratamiento con insulina convierte una enfermedad letal en una dolencia crónica. Aumenta radicalmente el número de pacientes con diabetes en todo el mundo.



Figura 10. Niño de 3 años: a la izquierda antes de recibir insulina, a la derecha dos meses después de iniciar tratamiento.



Figura 11. Niños antes y después de recibir tratamiento con insulina.

En 1923, August Krogh y Hans Christian Hagedorn (1888-1971) inician la producción masiva de insulina extraída de páncreas porcino en Dinamarca, estableciendo así el Laboratorio Nordisk de Insulina (actualmente Novo Nordisk).

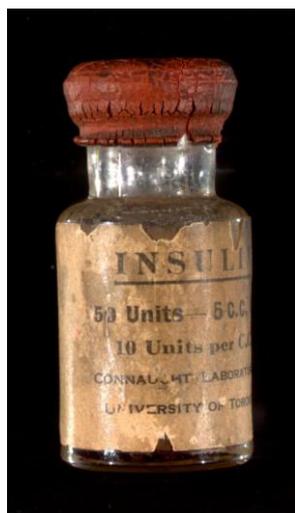


Figura 12. Frasco de insulina de la Universidad de Toronto



Figura 13. Insulina y dispositivo original de Nordisk

En 1926, John J. Abel (1857-1936) obtuvo la cristalización de la insulina y purificación para su extracción. Pero la hormona altamente purificada continuaba teniendo el problema de su corta duración. En 1936, Hagedorn y su equipo, consigue prolongar la acción de la insulina con la adhesión de protamina en la molécula (insulina de protamina-zinc (IPZ)). Sin embargo, esta insulina tenía el inconveniente del retraso en el inicio de su acción. Tras perfeccionarla, el laboratorio Nordisk comercializa en 1950 la insulina NPH, con un inicio de acción más precoz.

En 1955, Sir Frederick Sanger (1918-2013) de la Universidad de Cambridge describe la secuencia de aminoácidos que constituyen la insulina humana, convirtiéndola en la primera proteína secuenciada.¹⁵ Demostró que estaba formada por dos cadenas de aminoácidos unidas por dos puentes de sulfuro, la cadena A con 21 aminoácidos y la B con 30. Este descubrimiento facilitó su síntesis posterior en laboratorio. En 1958 recibe por este trabajo el Premio Nobel de Química.

El bioquímico norteamericano Donald Frederick Steiner (1930-2014) demuestra en 1967 que la insulina se sintetiza a partir de una molécula de gran tamaño, describiendo la preproinsulina y proinsulina.

En 1969, después de décadas de trabajo, la bioquímica británica Dorothy Hodgkin (1910-1994) describe la conformación tridimensional o estructura terciaria de la molécula de insulina mediante estudios de rayos X. Recibe el premio Nobel de química en 1964 por el descubrimiento de la cristalografía.

Entre 1976 y 1978, varios grupos en el mundo comienzan la introducción de tiras reactivas para la monitorización de la glucemia por el propio paciente.

Arthur Riggs and Keiichi Itakura en el Instituto Beckman de Investigación de la ciudad de Hope con la colaboración de Herbert Boyer de Genentech fueron los responsables de sintetizar en 1978 la primera insulina “humana” biosintética a partir

de *E. coli*. La compañía Genentech, fundada por Swanson, Boyer y Eli Lilly and Company, fue la primera en comercializarla en el año 1982, con la marca “Humulina”. Actualmente la insulina recombinante “humana” se produce a partir de *E. coli* o de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*).

En 1980, la O.M.S. a través de un comité de expertos emite los primeros criterios de clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus, revisados en 1997 por propuesta de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

En 1981 John Ireland y colaboradores introducen la pluma como método de administración de la insulina. En 1986 Goldstein y otros dan a conocer la metodología y la aplicación clínica de la hemoglobina glicosilada.

En 1993, se lleva a cabo el primer gran estudio sobre diabetes, el *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*, dirigido por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)*. Cambió radicalmente el manejo de la diabetes, demostrando que el tratamiento con múltiples dosis de insulina mejoraba la evolución de la enfermedad. El estudio completo fue publicado en el *New England Journal of Medicine* in 1993.¹⁶

En los últimos años se han sintetizado y comercializado diferentes análogos de insulina de acción lenta (glargina, detemir) y rápida (lispro, aspártica y glulisine), que significaron importantes mejoras tanto en la calidad de vida de los pacientes como en el control de la enfermedad.

La primera bomba de infusión continua de insulina fue desarrollada en 1963 por el Dr Arnold Kadish. Suministraba insulina y glucagón. Los sistemas fueron progresando hasta la actualidad, haciéndose cada vez más pequeños y manejables y adquiriendo funciones como el calculador de bolo, el recuento de insulina activa, el sistema integrado con monitorización continua de glucosa subcutánea o la suspensión en predicción de hipoglucemia.



Figura 14. Primeras bombas de infusión
 continua de insulina



Figura 15. Sistema integrado, bomba Medtronic
 640G

En la actualidad se encuentran abiertos diversos campos de investigación sobre el tema, que van desde el páncreas artificial (con suministro de insulina o insulina/glucagón), hasta insulinas con vías de administración no agresivas o células madre.

Los conocimientos sobre la patología han progresado de manera vertiginosa en el último siglo, con importantes avances a nivel de calidad de vida y tratamiento. Sin embargo, muchos detalles de la etiopatogenia y factores desencadenantes permanecen desconocidos. Es entonces cuando los estudios epidemiológicos vuelven a cobrar un papel primordial.

1.3 Definición, Clasificación y Criterios Diagnósticos

1.3.1 Definición y Clasificación

Los términos diabetes mellitus describen un desorden metabólico complejo caracterizado por una hiperglucemia crónica que es resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Dichos defectos enmarcados dentro de las complejas vías metabólicas, devienen en una acción insuficiente de la insulina sobre los tejidos, con la consiguiente repercusión sobre el equilibrio del metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas.¹⁷⁻¹⁹

Históricamente, la diabetes se ha clasificado en tipo 1, en la que existe una deficiencia de la secreción de insulina; y tipo 2 en la que la resistencia a la insulina se combina con una respuesta secretora inadecuada.

Sin embargo, en la actualidad la clasificación se ha ampliado enormemente, distinguiendo etiologías diferentes dentro de lo que antes se conocía, como la diabetes monogénica y formas inusuales de diabetes inmunomediada. En la tabla 1 se describe la clasificación etiológica actual basada en la clasificación de la ADA y de la ISPAD.¹⁷⁻¹⁹

Table 2. Etiological classification of diabetes

<p>I. Type 1 β-Cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency A. Immune mediated B. Idiopathic</p>	
<p>II. Type 2 May range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with or without insulin resistance</p>	
<p>III. Other specific types</p>	
<p>A. Genetic defects of β-cell function</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chromosome 12, <i>HNF1A</i> (MODY3) 2. Chromosome 7, <i>GCK</i> (MODY2) 3. Chromosome 20, <i>HNF4B</i> (MODY1) 4. Other rare forms of MODY including: Chromosome 13, <i>IPF-1</i> (MODY4); Chromosome 17, <i>HNF1B</i> (MODY5); Chromosome 2, <i>NEUROD1</i> (MODY6); Chromosome 2, <i>KLF11</i> (MODY7); Chromosome 9, <i>CEL</i> (MODY8); Chromosome 7, <i>PAX4</i> (MODY9) 5. TNDM (most commonly <i>PLAGL1/HYMAI</i> imprinting defect on 6q24) 6. PNDM (most commonly <i>KCNJ11</i> gene encoding Kir6.2 subunit of beta-cell KATP channel) 7. Mitochondrial DNA mutation 8. Others 	<p>E. Drug- or chemical-induced</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidine 3. Nicotinic acid 4. Glucocorticoids 5. Thyroid hormone 6. Diazoxide 7. β-Adrenergic agonists 8. Thiazides 9. Dilantin 10. α-Interferon 11. Others
<p>B. Genetic defects in insulin action</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Type A insulin resistance 2. Leprechaunism 3. Rabson–Mendenhall syndrome 4. Lipomatrophic diabetes 5. Others 	<p>F. Infections</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Congenital rubella 2. Cytomegalovirus 3. Enterovirus 4. Others
<p>C. Diseases of the exocrine pancreas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreatitis 2. Trauma/pancreatectomy 3. Neoplasia 4. Cystic fibrosis 5. Hemochromatosis 6. Fibrocalculous pancreatopathy 7. Others 	<p>G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 'Stiff-man' syndrome 2. Anti-insulin receptor antibodies 3. Autoimmune polyendocrine syndrome (APS) types I and II 4. IPEX 5. Others
<p>D. Endocrinopathies</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acromegaly 2. Cushing's syndrome 3. Glucagonoma 4. Pheochromocytoma 5. Hyperthyroidism 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Others 	<p>H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Down syndrome 2. Klinefelter syndrome 3. Turner syndrome 4. Wolfram syndrome 5. Friedreich's ataxia 6. Huntington's chorea 7. Laurence–Moon–Biedl syndrome 8. Myotonic dystrophy 9. Porphyria 10. Prader–Willi syndrome 11. Others
<p>IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)</p>	
<p><i>CEL</i>, carboxyl ester lipase; <i>HNF</i>, hepatocyte nuclear factor; <i>IPEX</i>, immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome; <i>IPF</i>, insulin promoter factor; <i>KLF11</i>, Kruppel-like factor 11; <i>MODY</i>, maturity-onset diabetes of the young; <i>PAX4</i>, Paired Domain gene 4.</p> <p>Individuals with any form of diabetes may or may not require insulin treatment at various stages of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the diabetes type.</p>	

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes. Se presenta en idioma anglosajón para conservar su originalidad.

La diabetes tipo 1 continúa siendo la forma más frecuente en la edad pediátrica sobre todo en países con raíces caucásicas. A su vez se han distinguido dos subclases dentro de la misma: diabetes mellitus tipo 1A, en la que se identifican

anticuerpos anti-célula β pancreática positivos (DM1 Autoinmune); y DM 1B, en la que dichos anticuerpos son negativos (DM1 Idiopática). La DM 1A es el resultado de la destrucción autoinmune mediada por células T de la célula β pancreática, en un individuo genéticamente predispuesto y probablemente desencadenado por un estímulo medioambiental. Este proceso generalmente se prolonga durante varios meses o años, en los que el paciente permanece asintomático.

Por otra parte, la diabetes tipo 2 está ganando importancia como problema de salud pública global, y en poblaciones de riesgo y países como Estados Unidos.²⁰

En cualquier caso, debemos considerar el diagnóstico diferencial con otros tipos de diabetes sobre todo si existe una historia familiar de diabetes con características autosómicas dominantes; si se diagnostica antes de los 6 meses de vida; si encontramos glucemias en ayunas con valores entre 100 y 150 mg/dl que no progresan en un paciente joven, delgado y asintomático; o si existen antecedentes de ingesta de fármacos tóxicos para la célula β .¹⁷

1.3.2 Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos se basan en los niveles de glucosa en sangre, la HbA1c y la presencia o ausencia de síntomas.^{18,21} Es importante recordar que debe tratarse de una hiperglucemia inequívoca, fuera de procesos agudos que puedan producirla, como una enfermedad intercurrente o tratamiento farmacológico. En caso de dudas, está indicado realizar controles pre y post prandiales o una prueba de sobrecarga oral de glucosa, para confirmar la hiperglucemia antes de iniciar tratamiento.

El diagnóstico de DM se realiza de acuerdo a los criterios detallados en la tabla 2, revisados por la ADA y la ISPAD en 2014.¹⁷⁻¹⁹

Síntomas clásicos de DM o crisis hiperglucémica + Glucemia casual, o	≥200mg/dL
Glucemia en ayunas, o <i>(Ayunas: no ingesta calórica al menos 8hs antes)</i>	≥126mg/dL
Glucemia 2hs postprandial (en Prueba de Tolerancia Oral a Glucosa) <i>(PTOG: con 75g de glucosa disuelta en agua o 1,75 g/kg de peso hasta un máximo de 75g)</i>	≥200mg/dL
HbA1c <i>(un valor inferior no excluye el diagnóstico por glucemia. El valor del diagnóstico por HbA1c en pediatría no está claro.)</i>	>6,5%

Tabla 2. Criterios diagnósticos de DM (ADA/ISPAD 2014)¹⁷⁻¹⁹

Un correcto diagnóstico etiológico tiene importantes implicancias tanto en el manejo como en el tipo de educación que debe recibir el paciente. Es por ello que, aunque la valoración de anticuerpos de célula β pancreática y el tipaje HLA II no resultan indispensables para hacer el diagnóstico de DM, si lo son a la hora de hacer un enfoque global lo más amplio posible.

Dada la conocida asociación de la DM 1 con otras enfermedades autoinmunes el despistaje inicial de las más frecuentes (tiroiditis, enfermedad celíaca) mediante la medición de anticuerpos, es una práctica adecuada.

Para el diagnóstico de cetoacidosis se tienen en cuenta los consensos de la *Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica* (ESPE) de 2004, la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) de 2006 y la *Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y del Adolescente* (ISPAD) de 2007. Según los mismos, los criterios bioquímicos que definen cetoacidosis diabética son:²²⁻²⁶

- Glucemia superior a 200 mg/dl
- Acidosis metabólica (pH venoso menor de 7,3 y/o bicarbonato plasmático menor de 15 mEq/l),
- Cetonemia y cetonuria

La gravedad de la cetoacidosis viene definida por el grado de acidosis, de este modo se clasifica como:²⁷

- Leve: pH 7,2-7,3 y/o bicarbonato 10- 15 mEq/l
- Moderada: pH 7,1-7,2 y/o bicarbonato 5-10 mEq/l
- Grave pH <7,1 y/o bicarbonato <5 mEq/l

1.3.3 Presentación Clínica

Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia y pérdida de peso. En un estudio irlandés,²⁸ donde se reclutaron 283 niños diagnosticados de DM1 durante 2 años (enero de 1997 a diciembre de 1998), el 70% presentó poliuria y polidipsia, el 34% pérdida de peso y el 16% letargia. El 25% del total presentó cetoacidosis, pero

este porcentaje ascendió al 33% si solo se consideraban los menores de 2 años. El 10% de los pacientes tenía antecedentes familiares de primer grado de DM1 y el 27% en familiares de primer o segundo grado.

Sin embargo, en pediatría, la enfermedad puede manifestarse de diferentes maneras:²⁹

Presentación Clásica

La presentación clásica sin cetoacidosis es, en la mayoría de los estudios publicados, la más frecuente. En la misma los síntomas derivan de la hiperglucemia e incluyen: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

La poliuria sobreviene al superarse el umbral renal de la glucosa (180mg/dL). Este síntoma en la infancia puede manifestarse como nicturia en un niño con continencia previa.

Fruto del aumento de la osmolaridad sanguínea surge la polidipsia.

Finalmente, el catabolismo energético produce la pérdida ponderal. En la edad pediátrica, a diferencia de los adultos tras un aumento inicial del apetito, sobreviene la anorexia, que incrementa la pérdida de peso.

Excepto que la familia se encuentre alerta por la existencia de un familiar afecto, el motivo de consulta puede ser inespecífico (astenia, pérdida de peso). En los niños pequeños, sobre todo en los menores de 2 años, los síntomas son mucho más sutiles y pueden pasar desapercibidos para sus padres hasta que el niño se encuentre francamente descompensado.³⁰ La familia no suele referir la polidipsia ni

la poliuria, y solo una anamnesis exhaustiva determinada por la sospecha clínica puede alertar sobre la patología.

Cetoacidosis Diabética

A pesar del gran avance en el conocimiento de la patología y en la mejora en la atención primaria de la población, un gran porcentaje de niños sigue presentando cetoacidosis al debut de la DM1.

Los síntomas son los mismos que en la presentación clásica pero más acentuados.

Se ha reportado que esta forma de presentación representa entre un 15 y un 67% en Europa y Estados Unidos.³¹⁻³⁶ En España su frecuencia al diagnóstico se estima entre un 25 y un 40%.³⁷⁻³⁹ Un estudio multicéntrico llevado a cabo por grupo de diabetes de la SEEP y publicado en el año 2012, que evaluó 1169 pacientes de 11 centros en el período 2004-2008, encontró un porcentaje de 39,5% de cetoacidosis al diagnóstico globalmente y de 51,7% en el grupo de 0 a 4 años.⁴⁰

Los niños pequeños, sobre todo los menores de 2 años, tienen más riesgo de presentar cetoacidosis al debut probablemente debido al retraso en el diagnóstico.^{2,41-43} También presentan mayor riesgo aquellos niños pertenecientes a minorías étnicas, o cuyos padres no tienen un rápido acceso a la atención sanitaria.^{35,37,44,45}

Paciente Asintomático

Es la forma de presentación menos frecuente. Se trata del diagnóstico casual de la enfermedad antes de que los síntomas clásicos se pongan de manifiesto. El hallazgo puede hacerse en un análisis sanguíneo por otros motivos, o en controles realizados por la familia cuando existe un familiar afecto.

1.4 Fisiopatogenia

1.4.1 Historia Natural de la Enfermedad

En la última guía de la ISPAD, publicada en 2014 se proponen las siguientes etapas en la historia natural de la DM: ⁴⁶

- I. Autoinmunidad, con glucemias normales, sin síntomas.
- II. Autoinmunidad y disglucemia (Tolerancia deteriorada a hidratos de carbono (glucemia en prueba de tolerancia oral entre 140 y 200 mg/dl a las dos horas) o glucemia alterada en ayunas (glucemia en ayunas 100-125mg/dl)), sin síntomas.
- III. Autoinmunidad, y criterios diagnósticos de diabetes en la prueba oral de sobrecarga de glucosa (glucemia >200 mg/dl a las 2hs) o por glucemia en ayunas (>126mg/dl), pero sin presencia de síntomas.
- IV. Diabetes tipo 1 sintomática de reciente comienzo.
- V. Diabetes tipo 1 establecida.
- VI. Diabetes tipo 1 establecida con complicaciones a largo plazo.

Finalmente, según las manifestaciones clínicas pueden distinguirse las siguientes fases: Diabetes preclínica (comprende I, II y III), Inicio de la diabetes clínica, fase de remisión o luna de miel y diabetes establecida (IV y V).

- 1) Autoinmunidad preclínica: meses o años en los que los anticuerpos contra células β -pancreática son positivos con defecto progresivo de la secreción de insulina: autoanticuerpos positivos en ausencia de síntomas. ⁴⁷

- 2) Inicio de la Diabetes clínica: presencia de síntomas de hiperglucemia y descompensación metabólica.

- 3) Remisión transitoria o periodo de “Luna de Miel”: período de tiempo que precede al diagnóstico en el que los requerimientos de insulina son inferiores a 0,5 UI/kg/día con HbA1c <7%. ^{46,48}
 Hasta un 80% de los niños y adolescentes presentarán esta fase tras iniciar el tratamiento con insulina⁴⁸, debido a la recuperación parcial de la célula β y a una mejoría en la sensibilidad a la insulina. ⁴⁹

- 4) Diabetes establecida: agotamiento de la reserva pancreática, con dependencia de insulina exógena. Sin embargo, estudios recientes han demostrado valorando la reserva pancreática mediante medición de Péptido C, que persiste una discreta producción endógena a largo plazo hasta en un 75% de los pacientes. ⁵⁰

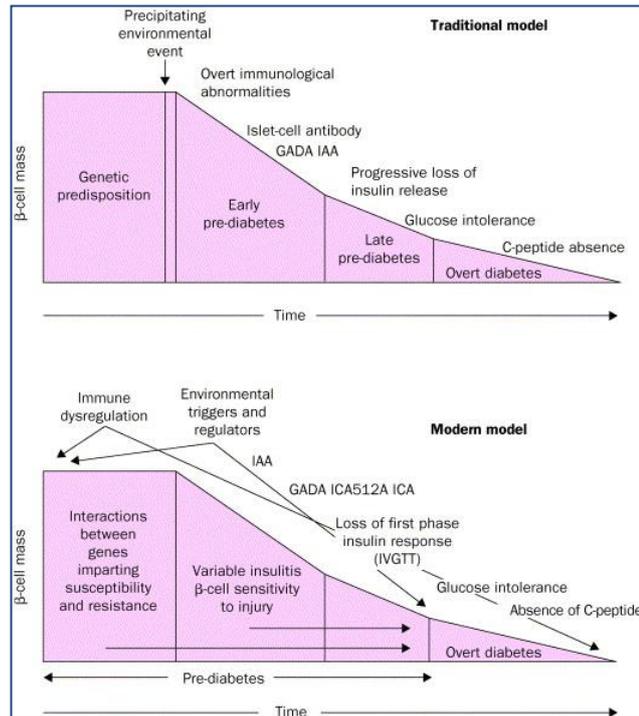


Figura 16. Modelo Fisiopatológico DM1. Atkinson. *Lancet* 2001. ⁵¹

1.4.2 Factores Genéticos

Excepto por la agregación familiar, que justifica aproximadamente el 10% de los casos⁵², la DM1 es una enfermedad genéticamente compleja que no sigue ningún modelo clásico de herencia. En estudios amplios de genoma se han encontrado más de 60 *loci* de riesgo,⁵³ incluidos HLA-DQ α , HLA-DQ β , HLA-DR, preproinsulina, PTPN22, CTLA-4 y CD25.

El principal grupo de genes que predisponen a la DM1 se localiza en el cromosoma 6 humano, específicamente 6q21. Esta región contiene un gran *cluster* o agrupación de genes llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II, que expresan los antígenos leucocitarios humanos (HLA). El locus clase II

es extraordinariamente polimorfo y está compuesto por varias subregiones formadas por *loci* específicos que codifican para distintos antígenos de superficie celular, tales como: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Se estima que un 48% de agregación familiar puede actualmente adscribirse a un *loci* conocido, aunque el HLA podría representar hasta un 50% del riesgo,^{54,55} aunque su papel fisiopatológico concreto sigue siendo desconocido.

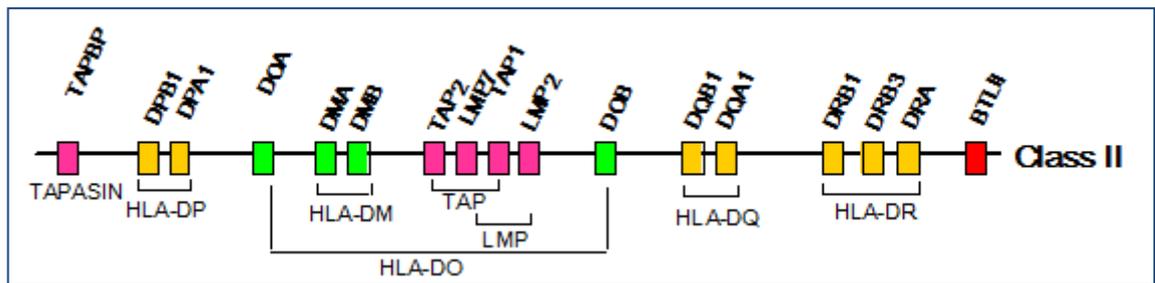


Figura 17. Estructura del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

La literatura describe una clara predisposición a padecer la enfermedad asociada a las variantes alélicas de HLA-DR (HLA-DR3 y HLA-DR4).⁵⁶ La herencia de dichos antígenos aumenta el riesgo de padecer la enfermedad de dos a tres veces, pero cuando se heredan juntos (DR3/DR4) la *odds ratio* asciende a 30.⁵⁷ Sin embargo, el hecho de que 38% de la población general sea DR3 y/o DR4, y de que menos del 10% de los susceptibles desarrollen diabetes⁵⁸ indica la existencia de otros factores implicados.

Posteriormente se ha constatado que el 95% de los DR4 que tenían un alelo DQB 0302 eran diabéticos, mientras que los DR4 DQB 0301 no lo eran. Estos datos sugieren que son más importantes las moléculas DQ, y que la asociación con DR se debe al desequilibrio de ligamiento existente entre los genes HLA DR y HLA DQ.^{59,60} Se ha demostrado que las cadenas DQB de los pacientes afectados tienen

valina, alanina o serina en la posición 57, en contraposición al ácido aspártico normalmente presente. La presencia de Asp57 conferiría protección y su ausencia, susceptibilidad. Sin embargo, existen excepciones a esta asociación.⁶¹ Por lo tanto, en la población caucásica es la combinación específica de alelos DR con DQ lo que determina la susceptibilidad.⁶²

También existen haplotipos relacionados con protección, por ejemplo, DR2 que está presente en un 20% de la población de Estados Unidos, pero es extremadamente raro en pacientes con DM1 (<1%).⁶³

Haplotipo	Designación Serológica	Riesgo
HLA DR3 - DQA1*0501 – DQB1*0201	DQ2	Haplotipo Susceptible
HLA DR4 – DQA1*0301 – DQB1*0302	DQ8	Haplotipo Susceptible
HLA DR2 – DQA1*0102 – DQB1*0602		Haplotipo Protector

Tabla 3. Haplotipos HLA II relacionados con riesgo de DM1⁵⁷

Sin embargo, la herencia en esta patología es sumamente complicada. Por ejemplo, el 50% de la población general es portadora de HLA-DR3 o DR4, pero el riesgo de estas personas de padecer diabetes es solo de una décima parte del que tendría un hermano HLA idéntico de un caso índice que presente estos dos marcadores. Por otra parte, hasta un 10% de los pacientes con diabetes no son portadores de ninguno de los dos antígenos.

Aproximadamente 90-95% de los sujetos de raza blanca diagnosticados de DM1 tienen haplotipo HLA-DR3, HLA-DR4 o ambos. En cambio, solo un 40% de los

sujetos sanos son portadores de dichos haplotipos. Por otra parte, 40-50% de los pacientes con DM1 son heterocigotos DR3/DR4, y solo el 5% de los sujetos sanos lo son.^{61,64}

La presencia de HLA de riesgo varía ampliamente según el origen étnico y podría explicar, por ejemplo, una incidencia de DM1 muy baja en China o muy alta en Cerdeña y países nórdicos (Figura 18).⁶⁶

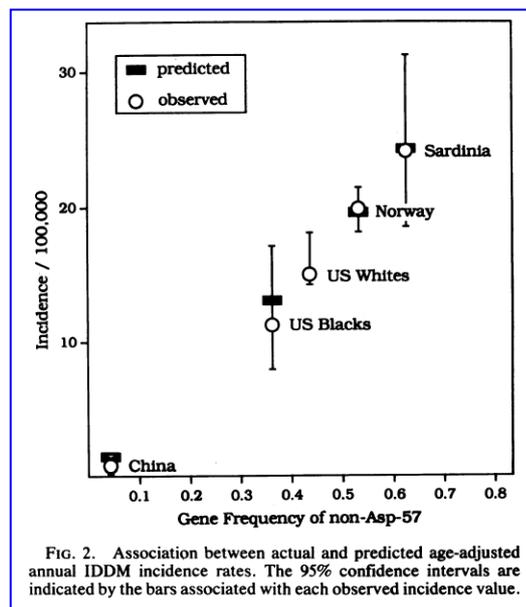


Figura 18. Relación de la presencia de HLA-DQ con variación en la posición 57 (no Asp) e incidencia de DM1 en el mundo.⁶⁵

Otros genes no-MCH se encuentran implicados. Dichos genes solo ejercen un efecto si se encuentran en presencia de los HLA apropiados. Son ejemplos: los polimorfismos de la región promotora del gen de la insulina y un cambio de aminoácidos en una tirosina fosfatasa específica de los linfocitos (denominado lyp, PTPN22).^{66,67}

El riesgo de padecer DM 1 se encuentra significativamente aumentado en los familiares de los pacientes.^{68,69} Esta tendencia varía según el grado de

parentesco. El riesgo es mayor en los hijos de un padre afecto (3,6 a 8,5%) comparado con el de un hijo de madre afectada (1,3 a 3,6%).⁷⁰⁻⁷³

RELACIÓN	RIESGO
Sin historia familiar de DM1	0,4%
Hijo de Madre Afecta	2-4%
Hijo de Padre Afecto	5-8%
Hijo de Ambos Padres Afectos ⁷⁴	30%
Hermano Afecto ^{73,75}	5%
Gemelo Diczigoto Afecto	8%
Gemelo Monocigoto Afecto ⁷⁶	30-50%

Tabla 4. Riesgo de padecer DM1 en familiares de pacientes con DM1.

1.4.3 Autoinmunidad y Relación con Otras Enfermedades

Autoinmunes

La DM1 es consecuencia de la destrucción progresiva de las células β de los islotes de Langerhans mediada por los linfocitos T, expresión celular de la patología inmune del islote pancreático. Pero también hay una expresión humoral, que se detecta por la presencia de anticuerpos circulantes en suero contra auto-antígenos expresados en la célula β pancreática. Su detección en las fases iniciales de la enfermedad permite utilizarlos como marcadores precoces del desarrollo del proceso inmune desencadenado contra el páncreas endocrino.

Se han descrito los siguientes anticuerpos: GADA (anticuerpo anti-decarboxilasa de ácido glutámico), IA2 (anti-tirosina fosfatasa), IAA (anticuerpos anti-insulina), ICA (anticuerpos anti-células de los islotes) y ZnT-8 (transportador de Zinc 8).⁷⁷⁻⁷⁹

- **Anticuerpo anti-islote (ICA):** Fue el primer marcador estudiado; se detectó por métodos de inmunofluorescencia indirecta. Fue descrito por Nerup y cols en los años 70, Se detectan en más del 60 % de los pacientes al comienzo clínico de la enfermedad. Pero esta alta prevalencia va desapareciendo tras varios años de evolución clínica. Sin embargo, solo son positivos en el 1% al 3-4% en la población no diabética. La dificultad para obtener páncreas humanos, y el estado metabólico de cada uno de los páncreas utilizados ha derivado en la necesidad de estandarizar internacionalmente la positividad de las muestras analizadas con las unidades uJDF (termino anglosajón, *Juvenile Diabetes Foundation*). El valor predictivo de títulos bajos es escaso, pero con títulos superiores a 80 uJDF desarrollan diabetes en el plazo de 7 años el 80% de los sujetos, porcentaje que se reduce al 73% con títulos de ICA de entre 20 y 80 uJDF. Si las técnicas utilizadas detectan valores elevados son muy específicos y de gran valor predictivo.

- **Anticuerpos anti-insulina (IAA):** Se estudiaron posteriormente, ya que la insulina fue el primero de los antígenos proteicos de auto-respuesta identificados. Su estudio se llevó a cabo en la década de los 90 por Pav y colaboradores al detectar la presencia de estos anticuerpos en pacientes diabéticos no tratados con insulina incluso unos años antes de ser detectada la enfermedad clínicamente. Su papel patogénico en la destrucción de la célula β es poco importante, pero según los datos aportados por diferentes investigadores constituyen un buen marcador predictivo del proceso autoinmune. Cuando ha sido detectado en familiares de

pacientes con diabetes, hasta un 53% de sujetos desarrollaron DM1, riesgo que aumenta hasta un 77% si se detecta ICA conjuntamente.

- **Anticuerpos anti-GAD (GADA):** Son anticuerpos contra la proteína del de los islotes pancreáticos, y fueron detectados en suero de niños recién diagnosticados de DM1 en los años 80. Son positivos en un 70% de los pacientes con diabetes al inicio clínico. El antígeno correspondiente a este auto anticuerpo de 64 KDa es el enzima glutamato decarboxilada (GAD), que cataliza la conversión del aminoácido L-glutamato en el neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) se ha encontrado tanto en el sistema nervioso como en los islotes pancreáticos. Hay muchos trabajos en la literatura actual que contemplan títulos elevados de anti-GAD en cuadros neurológicos asociados a diabetes tipo 1, siendo el primero de todos ellos el “Síndrome de la persona rígida” o “Síndrome de Stiff”. El GABA podría ser un enzima importante para el metabolismo energético de la célula β . Existen dos isoformas de la molécula GAD de pesos moleculares diferentes la 65 kDa (GAD65) y la de 67KDa (GAD67) respectivamente codificadas por genes diferentes e independientes y con distribuciones celulares específicas para cada una de ellas. En los islotes pancreáticos del ser humano la forma predominante es la 65GAD y están presentes en el suero de los diabéticos en el momento del diagnóstico hasta en un 80%, mientras que la forma 67GAD en el 20%. Se asocian al haplotipo DR3 y DQB1*02.

- **Anticuerpos antitirosin-fosfatasa (IA2/IC):** “*Islet Cell antigen 512*”, también conocido con el término IA2 (insulinoma asociado a proteína 2). Se trata de una proteína de membrana que se asocia a gránulos de secreción en células de proteínas de cerebro de hipófisis y páncreas. El gen de IA2, localizado en el cromosoma 2q35 codifica para una proteína de 979 aminoácidos que guarda relativa analogía con la familia de receptores tirosin-fosfatasas. Los IA2A son

marcadores que complementan a los GADA y a diferencia de estos están asociados al haplotipo HLA DR4.

En un 85% de los pacientes diagnosticados de DM1 y pacientes con prediabetes se identifican autoanticuerpos contra célula β pancreática.² La distribución de los mismos parece estar relacionada con la edad. Así, en los niños pequeños (<10 años) predominan IAA y ZnT-8, y en los mayores IA2 y GAD.⁸⁰

La mayoría de los niños con múltiples anticuerpos positivos progresan a diabetes en los siguientes 15 años, aproximadamente el 70% en 10 años. El porcentaje disminuye a 15% en 10 años cuando existe solo un anticuerpo positivo. La progresión es aún mayor cuando la seroconversión se da antes de los 3 años y el paciente posee genotipo DR3/DR4-DQ8.⁸¹

Los niños que debutan con anticuerpos negativos (DM1B) tienen niveles similares de descompensación metabólica. Sin embargo, los que cuentan con mayor número de los diferentes anticuerpos positivos parecen tener una destrucción más acelerada de los islotes y requerimientos de insulina más elevados durante el segundo año de enfermedad clínica.⁸²

En los pacientes con DM1 existe una incidencia más elevada que en la población general de patología autoinmune, lo que se expresa en la tabla 5, adaptada de la Guía Nacional de Práctica Clínica⁸³ y de la revisión clínica de Barker.⁸⁴ Este hecho estaría relacionado principalmente con la presencia de HLA-DR3 (DQ2).⁸⁵ Aparentemente en estos individuos la destrucción de la célula β sería más lenta, comparada con aquellos HLA-DR4 (DQ8), que son más jóvenes al diagnóstico y tienen menos riesgo de presentar otras enfermedades autoinmunes.

Enfermedad	Autoantígenos	Ac. en población general (%)	Enf. en población general (%)	Ac en DM1 (%)	Enfermedad en DM1 (%)
Hipotiroidismo	TPO	13%	<1% evidente	17-27%	28%
	TG	11%	<5% subclínica	8-16%	
Enfermedad Celíaca	EM	1%	0,9-1%	10%	4-9%
	TTG	1,5%		12%	
Enfermedad de Addison	21-OH	Raro	0,005%	1,5%	<5%

Tabla 5. Incidencia de anticuerpos y patología autoinmune. Modificado de Guía Nacional de Práctica Clínica sobre DM1 (2012).⁸³ TPO: peroxidasa tiroidea, TG: tiroglobulina, EM: endomisio, TTG: transglutaminasa, 21-OH: 21-hidroxilasa.

La tiroiditis autoinmune es particularmente frecuente, afectando aproximadamente al 25% de los pacientes. La prevalencia parece aumentar con la edad y ser superior en mujeres.^{86,87} Diversos estudios han descrito que entre un 3 y un 8% desarrollan hipotiroidismo autoinmune y requieren, por lo tanto, tratamiento con levotiroxina.⁸⁸⁻⁹² Se ha demostrado incluso que la presencia de hipotiroidismo subclínico podría asociarse a un riesgo aumentado de episodios de hipoglucemia sintomática⁹³ y afectación del crecimiento.⁹⁴ Es mucho más raro que los pacientes con DM1 desarrollen hipertiroidismo, con incidencias informadas de 1-2%.⁹⁵

Los anticuerpos anti-transglutaminasa son positivos en un 7-10% de los pacientes diabéticos y aproximadamente la mitad de los mismos cuentan con niveles elevados y biopsia compatible con enfermedad celíaca.^{89,96,97} Los factores de riesgo informados son: sexo femenino, presencia de tiroiditis, inicio precoz y mayor duración de la diabetes.^{89, 98-100} La presentación clínica suele ser insidiosa, con escasos síntomas gastrointestinales, manifestándose con alteración en los

controles glucémicos (hipoglucemias, gran variabilidad, peor control) y alteración del crecimiento.¹⁰¹⁻¹⁰³

Dada la prevalencia de tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca, y la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento en estas dos entidades, la ADA recomienda medir anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO), anti-tiroglobulina (TG), anti-transglutaminasa (ATTG) al momento del debut.²¹ Además, la Guía de Práctica Clínica Nacional basada en las recomendaciones de la ADA, sugieren repetir el estudio cada 2 años los dos primeros años de la enfermedad y posteriormente cada 5 años, en individuos asintomáticos.

También se ha descrito una incidencia más elevada de anticuerpos anti-adrenales (<1%) e insuficiencia suprarrenal de causa autoinmune¹⁰⁴, de síndrome poliglandular autoinmune, ooforitis, artritis reumatoide y hepatitis autoinmune, entre otras.

1.4.4 Factores Medioambientales

Existe una teoría ampliamente aceptada de que, en individuos genéticamente predispuestos, la exposición a agentes medioambientales desencadena una respuesta inmune anómala, que es la causa final de la enfermedad.

Se han propuesto diversos estímulos desencadenantes como infecciones víricas, vacunas, dieta (introducción precoz de leche de vaca o gluten), hipótesis higiénica, nitratos, deficiencia de vitamina D3 y otros.

Sin embargo, dichas teorías no han podido ser confirmadas fehacientemente en los estudios, incluso encontrando resultados contradictorios. Por lo tanto, los factores medioambientales que precipitan la destrucción de la célula β permanecen prácticamente desconocidos. A continuación, se resume la evidencia sobre los temas más ampliamente estudiados.

Factores Perinatales

Diversos estudios han valorado las características durante el embarazo y período neonatal encontrando evidencia estadística, aunque clínicamente poco relevante. Es así como en un subestudio de EURODIAB, en el que se valoraron 892 niños con DM1¹⁰⁵ comparándolos con 2291 niños sanos, los factores que aumentaban modestamente el riesgo eran: edad materna superior a 25 años, preeclampsia, distrés respiratorio en el recién nacido e ictericia (sobre todo por incompatibilidad ABO). Los factores protectores fueron: bajo peso o longitud para la edad gestacional.

Infecciones Víricas

Se ha demostrado que los virus pueden causar diabetes en modelos animales, por infección directa de la célula β pancreática o activando un ataque del sistema autoinmune contra éstas células.¹⁰⁶ Sin embargo, se desconoce la implicancia real de las infecciones víricas.

Se ha reportado una asociación entre infecciones por enterovirus y el desarrollo de anticuerpos contra célula β pancreática y DM1.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Además en un estudio finlandés¹⁰⁹ se informaron títulos de anticuerpos contra Coxsackie significativamente más elevados en mujeres embarazadas cuyos hijos desarrollaron subsecuentemente DM1, y que las infecciones por enterovirus eran casi dos veces

más frecuentes en niños que desarrollaron DM1 comparados con sus hermanos sanos.

Leche de Vaca

Se ha sugerido que la introducción precoz de los derivados de leche de vaca podrían ser un factor precipitante para la DM1, por ejemplo en un estudio epidemiológico realizado en Finlandia.¹¹⁰ Sin embargo dicha evidencia no pudo ser confirmada en otros proyectos.¹¹¹ Estudios prospectivos no pudieron confirmar una asociación entre la duración de la lactancia materna o la introducción de leche de vaca y el desarrollo de autoinmunidad en niños predispuestos.^{112,113}

Otros autores han estudiado una proteína específica como detonante de la DM1, la β -caseína. Un estudio epidemiológico publicado en el año 1999, llevado a cabo en diez países, encontró una fuerte correlación entre la incidencia de DM1 y el consumo de β -caseína.¹¹⁴

En resumen, las proteínas de leche de vaca podrían tener un papel en la precipitación a DM1, pero dicho papel aún no ha sido convenientemente aclarado.

Introducción de Cereales

Se ha postulado que, en niños predispuestos, el momento de introducción de los cereales podría inducir autoinmunidad β -pancreática. En dos estudios de cohortes prospectivos muy amplios en los que se siguieron casi 2800 lactantes con riesgo de desarrollar DM1 (por antecedentes familiares de primer grado o por HLA) la introducción de cereales antes de los tres meses^{115,116} o después de los 7 meses¹¹⁶ se asoció a un aumento en el riesgo de desarrollar anticuerpos contra célula β pancreática e incluso DM1. En uno de ellos se observó con la introducción

de los cereales con gluten,¹¹⁵ pero en el otro fue con los cereales en general.¹¹⁶ Otro estudio publicado en 2013, en el que se siguieron 1835 lactantes de riesgo, constató que la lactancia materna durante la introducción del gluten era un factor protector, y que el mejor momento para el inicio de la alimentación complementaria era entre los 4 y los 6 meses de edad.¹¹⁷

1.5 Control metabólico y Complicaciones de DM1

Las complicaciones vasculares a largo plazo de la DM1 incluyen a la retinopatía, nefropatía, neuropatía y macroangiopatía.

Son muchos los estudios que a lo largo de la literatura han relacionado el control metabólico y las complicaciones de la diabetes, inicialmente estandarizados en la población adulta.^{16,118} Los resultados del Diabetes *Control and Complications Research Group (DCCT)*,^{16,46} así como de otros estudios posteriores, han sentado las bases del manejo actual de la DM1, demostrando la necesidad de realizar un tratamiento intensivo de la diabetes infantil desde el inicio de la enfermedad, consistente en la administración de múltiples dosis de insulina o sistema de infusión continua, la automonitorización frecuente de las glucemias capilares y el autocontrol tras la adecuada educación diabetológica. El tratamiento intensivo es más complejo en niños (preferentemente si son menores de 5 años, por el riesgo hipoglucémico, dato que ya se mencionaba en el DDCT) y en los adolescentes con DM1 (por la autosuficiencia propia de la edad, así como por el abandono parcial e incluso total de las terapias, y por la propia

insulinorresistencia característica de la pubertad)⁵ Se han establecido como objetivos glucémicos óptimos para un buen control metabólico los expresados en el consenso de la ISPAD del año 2000. En el mismo, se definen como cifras óptimas de glucemia preprandial valores de 80-140 mg/dL, postprandial 100-180 mg/dL y nocturna (determinada a las 3.00 am) no inferior a 80 mg/dL.

Otro parámetro de control importante, reseñado en el DDCT y consensuado sobre todo para los diabéticos adultos, tanto del tipo 1 como el tipo 2, es la hemoglobina glicosilada. La glucosa se adhiere a la molécula de hemoglobina (Hb) durante el ciclo de vida del glóbulo rojo circulante para formar hemoglobina glicosilada (HbA1c). Dicho parámetro es fiel reflejo de los niveles glucémicos de las 6-12 semanas anteriores. La bibliografía define que es la mejor medida de evaluación del control metabólico en el paciente con diabetes, dada su relación directa con el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares^{119,120} Cifras superiores a 7,5% suponen un incremento paulatino del riesgo microvascular. En el año 2005, la ADA publicó los objetivos en el cuidado de niños y adolescentes con DM1.¹²¹ Posteriormente, en 2014, dichas recomendaciones han sido revisadas¹²² y actualmente, la ADA y la ISPAD, comparten un objetivo de HbA1c por debajo de 7,5% en niños y adolescentes.

En cuanto a la metodología para la valoración de HbA1c, para que un análisis pueda ser eficiente a fin de evaluar la condición del paciente, se requiere que su resultado sea exacto y que, además, sea armónico en los

diferentes laboratorios, lo que se conoce como trazabilidad. En España, el Ministerio de Sanidad, realizó un consenso reuniendo a profesionales de laboratorios de Bioquímica de la Patología Molecular (SEQC) y a profesionales de la diabetes. Las publicaciones y guías clínicas elaboradas a partir de la fecha del acuerdo deben incluir las dos unidades (% y mmol/mol) en sus textos.¹²³ Los métodos utilizados deben tener una imprecisión (coeficiente de variación) inferior al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión inferior al 2%.

En épocas más recientes se han utilizado sistemas de determinación de HbA1c en sangre capilar, con los que se dispone de resultado en un tiempo mínimo. Los métodos capilares son especialmente útiles en la edad pediátrica por ser significativamente menos agresivos que la extracción venosa. Resultan métodos simples, fáciles de usar, precisos, y de gran utilidad, ya que permiten a los profesionales de la salud hacer ajustes inmediatos en el tratamiento de la diabetes. Han requerido y superado análisis de comprobación y estandarización referidas en diferentes estudios.¹²⁴

De todas las complicaciones de la diabetes, la más importante es la vascular, porque puede ocasionar invalidez o conducir una muerte prematura. Esta afectación condiciona tanto una obstrucción progresiva de los capilares sanguíneos (microangiopatía), como la macroangiopatía diabética. Esta última, menos relevante en niños porque el proceso ateroesclerótico requiere un tiempo de daño o lesión, no expresable con el

estudio de los lípidos y/o control de la tensión arterial diastólica y sistólica, aspectos que aun así deben ser estudiados siempre, toda vez que influyen en el diagnóstico de microangiopatía. Recientemente se están realizando otros métodos de estudio que valoran la afectación precoz del endotelio, como la medición del grosor íntima-medio carotideo.¹²⁵ Cambios vasculares precoces pueden ser detectados en estos pacientes antes del desarrollo franco de macroangiopatía.¹²⁶

El objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas. Los grandes avances que se han producido en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en los últimos años parecen estar consiguiendo este objetivo dado que diversos estudios han comunicado una disminución en dichas complicaciones.^{127,128} Sin embargo, lamentablemente esta premisa solo es aplicable a los países que cuentan con una adecuada cobertura sanitaria. Se ha demostrado que una educación y un tratamiento intensivos pueden retrasar o prevenir el desarrollo de complicaciones tardías.^{129,130} Es por ello que el grupo de trabajo de diabetes de la SEEP, planteó en 2013 la necesidad de centros de referencias, con equipos multidisciplinares entrenados en el manejo de este tipo de pacientes.¹³¹

1.6 Epidemiología

1.6.1 Distribución por Edad y Sexo

En cuanto a la edad de presentación, parecen existir dos picos predominantes: uno de los 4 a los 6 años y otro en el grupo de 10 a 14 años.¹³²

En un estudio realizado en Chile publicado en 1979,¹³³ se reclutaron 525 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 antes de los 30 años, constatando una distribución bimodal con un pico a los 12 y otro a los 6 años.

En otro estudio que evaluó las características epidemiológicas de la diabetes tipo 1 en Sudán¹³⁴ entre los años 1987 y 1990, se reclutaron 327 pacientes, obteniendo también una distribución bimodal con un pico a los 12 años en mujeres y 14 en varones; y otro pico a los 7 años en ambos sexos. Varios estudios a nivel nacional obtuvieron resultados similares. Así, por ejemplo, en el estudio de Galicia realizado entre los años 2001 y 2002, que valoró la incidencia y características al debut de la enfermedad en 109 pacientes de 0 a 14 años, se encontró un predominio en el grupo de 5 a 9 años (40,3%), seguido del grupo de 10 a 14 (33%).¹³⁵

Mientras que la mayoría de las enfermedades autoinmunes afectan predominantemente al sexo femenino, en la DM1 no existen grandes diferencias entre géneros.¹³⁶ Sin embargo, algunos estudios han reportado un predominio en varones a partir de la etapa puberal. Por ejemplo, un estudio epidemiológico realizado en Finlandia que valoró a 10.787 niños, durante el período 1980-2005,

encontró un predominio en varones mayores de 13 años, con una ratio varon/mujer de 1,7 en ese grupo.¹³⁷

1.6.2 Variación Estacional

Clásicamente se ha hecho referencia a diferencias estacionales en el debut de la DM1. Diversas publicaciones postulan un aumento de la incidencia en invierno y una disminución en verano.^{138,139}

Otros estudios, sin embargo, han descrito un predominio en los meses cálidos,¹⁴⁰ o incluso variación entre los diferentes años.^{141,142}

1.6.3 Incidencia en el Mundo y en Europa

La DM1 es el tipo de diabetes más frecuente de la edad pediátrica en la mayoría de los países occidentales. Se estima que en el mundo aproximadamente 80.000 niños menores de 15 años desarrollan DM1 cada año.¹

A nivel de estudios epidemiológicos sobre la materia resulta fundamental reseñar a dos grandes grupos de trabajo: uno a nivel mundial (DIAMOND) y otro a nivel Europeo (EURODIAB).

En 1990, la OMS crea el proyecto DIAMOND, con la participación de más de 90 centros de 50 países de todo el mundo y el objetivo principal de estudiar la epidemiología de la DM1 en la década de 1990 a 1999.¹⁴³ En el año 2000 se

publican resultados de la incidencia en los diferentes países en menores de 15 años entre 1990 a 1994, valorando un total de 19.164 casos para una población de 75,1 millones de niños.¹⁴⁴ Estos resultados reportaban una gran variabilidad en la incidencia entre los diferentes países, que oscilaba entre 0,1/100.000 por año en China y Venezuela¹⁴⁵, hasta 36,8/100.000 en Cerdeña y 36,5/100.000 en Finlandia.^{144,146} En dicho estudio, se dividió arbitrariamente a los países según su grado de incidencia en cinco grupos: muy baja incidencia <1/100.000 por año, baja incidencia 1-4,99/100.000 por año, incidencia intermedia 5-9,99/100.000 por año, alta 10-19,99/100.000 por año y muy alta $\geq 20/100.000$ por año. De este modo, la incidencia en Europa se informó como alta o muy alta, con incidencias bajas o muy bajas en China y Sudamérica. También se encontró que la incidencia aumentaba con la edad y que el mayor número de casos se daba en el grupo de 10 a 14 años.

En el año 2006, se publican los resultados finales del período 1990-1999 del grupo DIAMOND, con la participación de 112 centros de 57 países, y recogiendo 43.013 casos en una población de 84 millones de niños.¹⁴⁷ La variabilidad e incidencias son muy similares al estudio anterior, aunque se confirma un aumento global, con una incidencia máxima en Finlandia con 40,9/100.000. La media de incremento anual fue de 2,8%: 2,4% en el período 1990-1994 y 3,4% en el período 1995-1999. En la valoración por continentes, dicho aumento ascendía a 4% en Asia, 3,2% en Europa y 5,3% en Norteamérica, con excepción de Centroamérica y las Antillas donde se constató un descenso del 3,6%. Informaban además que en Europa existe un descenso en la edad al momento del debut.

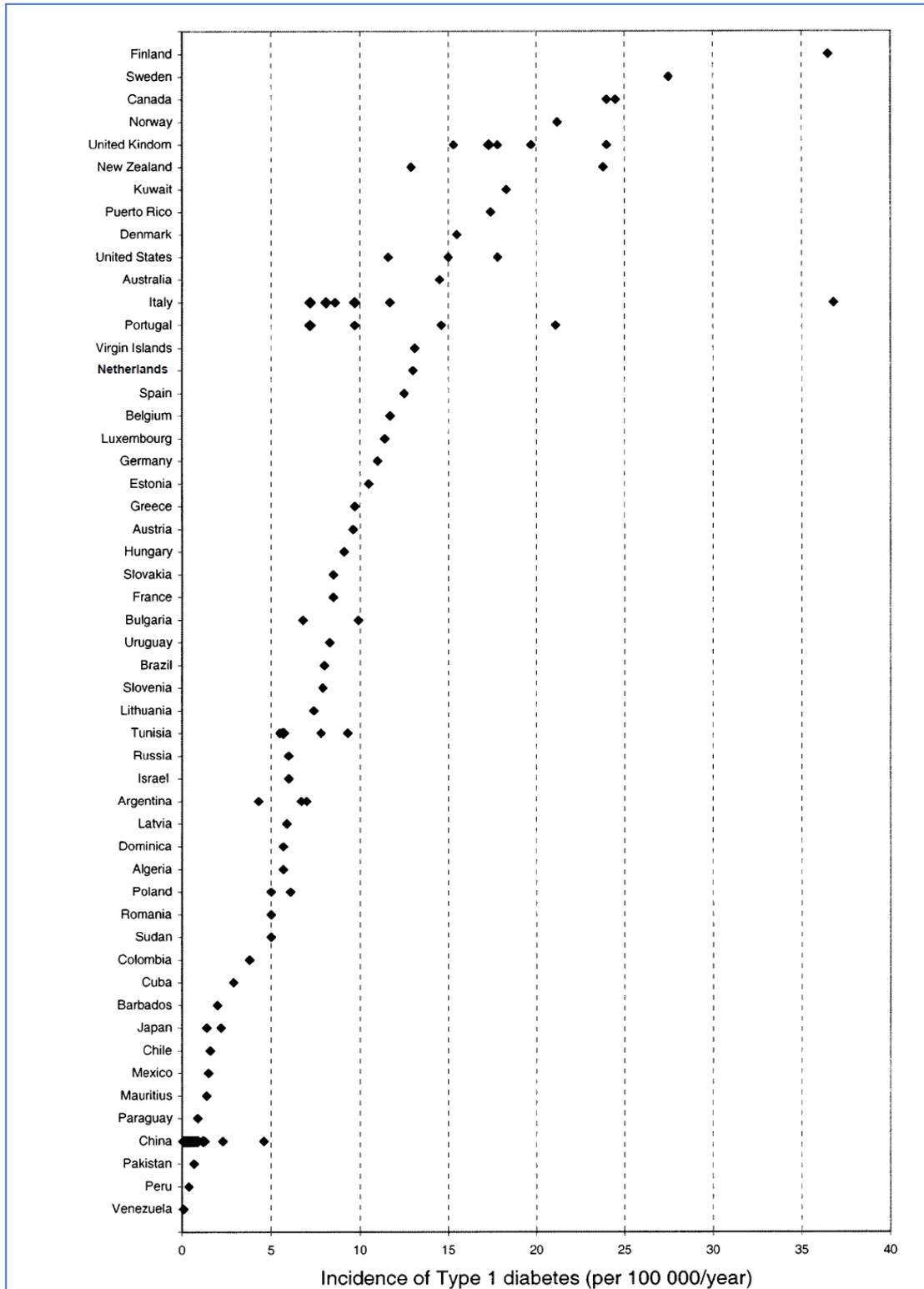


Figura 19. Incidencia de la DM1 por países en menores de 15 años. De Karvonen. *Diabetes Care* 2000. ¹⁴⁴

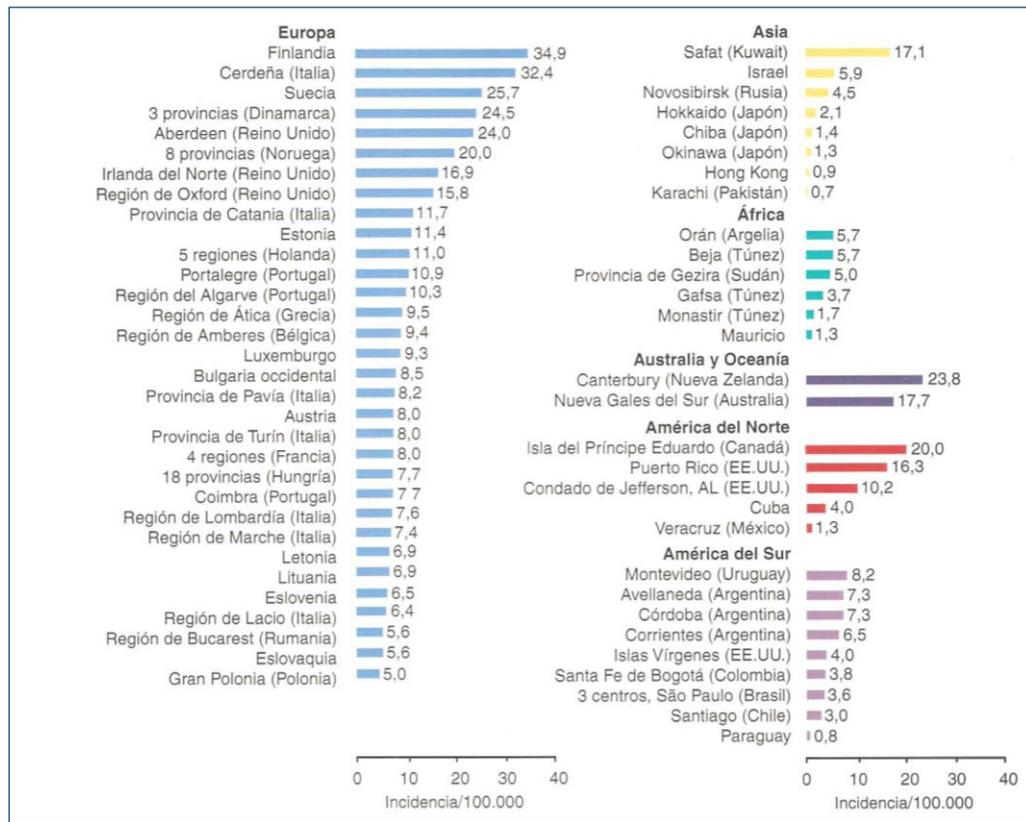


Figura 20. Incidencia de la DM1 por países y regiones. Nelson. Tratado de Pediatría. Adaptado de Karvonen. *Diabetes Care* 2000. 144,148

A finales de los años ochenta se constituye EURODIAB, un estudio colaborativo Europeo para determinar mediante registros prospectivos la incidencia de DM1, valorar el gradiente norte-sur y esclarecer causas y patogénesis de la enfermedad.¹⁴⁹ Los primeros resultados, publicados en *Lancet* de 1992, contaban con la participación de 24 regiones bien definidas de Europa e Israel, durante los años 1989 y 1990. Certificó también una amplia variabilidad, con tasas bajas (4,6/100.000) en el norte de Grecia y otras muy altas, de hasta 42,9/100.000 en Finlandia. Las regiones del este de Europa parecían tener tasas de incidencia más bajas. Aunque se cumplía el gradiente norte-sur (con excepción de Cerdeña), las regiones del sur contaban con una incidencia superior a la esperada.

En 2001 el grupo EURODIAB comunica un aumento global en la incidencia de DM1.¹⁵⁰ Valorando 24.423 niños, pertenecientes a 36 centros con una cobertura de 20 millones de niños, durante el período 1989-1998. Se determinó un aumento global del 3,2% anual, con un predominio en el grupo de 0 a 4 años (4,8%) y un menor aumento en el grupo de 10 a 14 años (2,1%). Este aumento ha sido confirmado en una publicación del año 2009 donde se analizaba el período 1989-2003.¹⁵¹ En este período también se comunicó un predominio en el grupo de menores de 5 años. En los últimos años, sin embargo, algunos estudios han informado que esta tendencia podría estar revirtiendo en algunos países.¹⁵² Por ejemplo, Suecia y Nueva Zelanda, han reportado un aumento en la edad al diagnóstico de niños nacidos a partir del año 2000.^{153,154}

Además de lo expuesto, otros estudios regionales han confirmado un aumento progresivo de la incidencia mundial, reportándose un incremento anual de entre el 2 y el 5% en Europa, Australia y Oriente Medio.¹⁵⁵⁻¹⁶¹

Para el final del pasado milenio, el grupo EURODIAB contaba con la participación de 44 centros que representan a la mayoría de las regiones europeas, con una cobertura de cerca de 30 millones de niños. En el año 2006, contaba con un registro de 47.000 casos en niños menores de 15 años diagnosticados desde 1989.¹⁶²

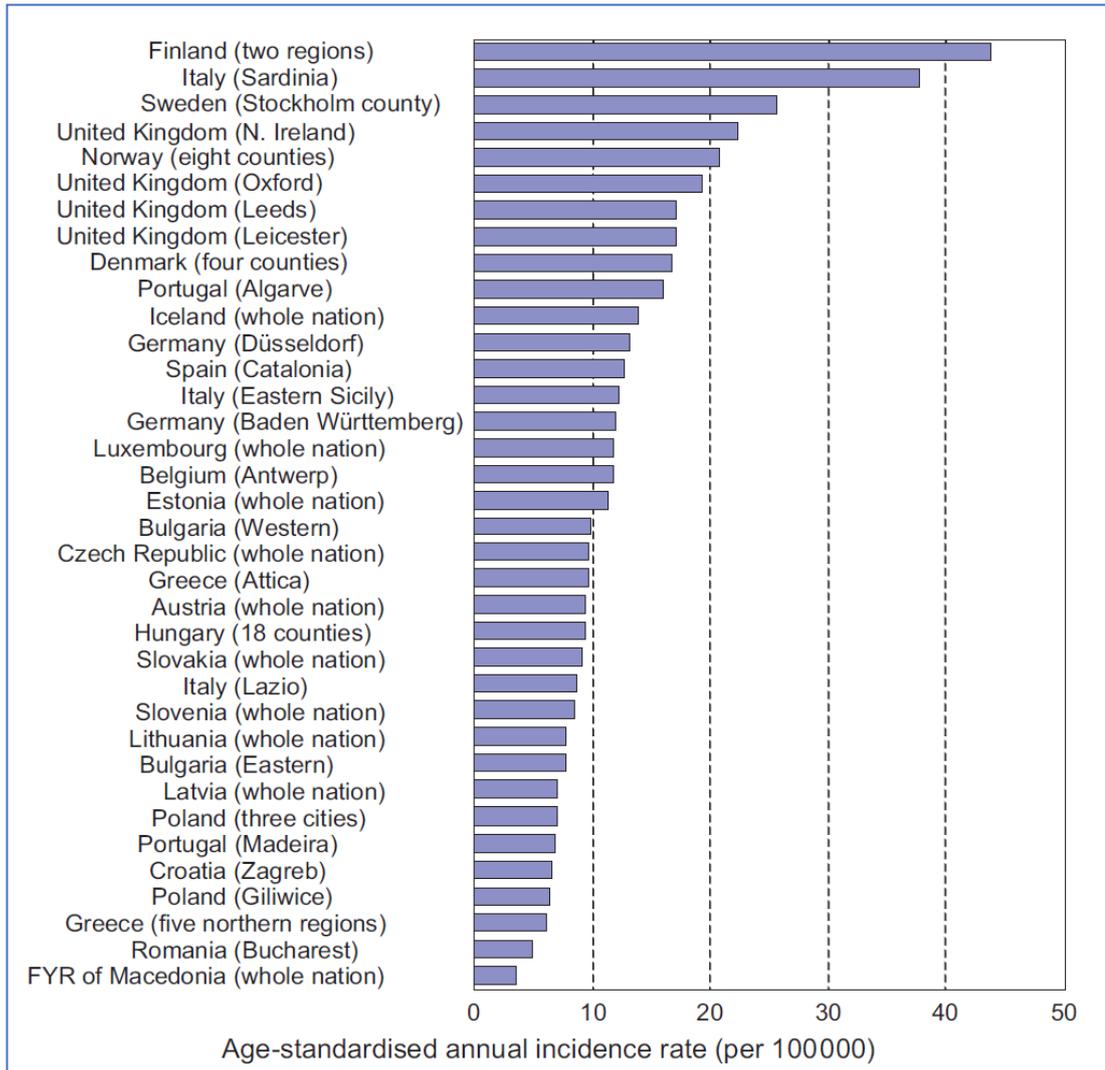


Figura 21. Tasas de incidencia en 36 centros EURODIAB, periodo 1989-1998. De Soltesz. *Pediatric Diabetes* 2007

Por todo lo expuesto, resulta visible la gran variabilidad en la incidencia entre los diferentes países, entre regiones de un mismo país e incluso según el origen étnico. Esta variabilidad parece correlacionarse con la frecuencia de HLA de riesgo en la población general. ¹⁶³⁻¹⁶⁵

Algunos estudios han destacado, un aumento en la prevalencia de HLA sin riesgo para DM1 coincidiendo con la elevación en la incidencia de la

enfermedad.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ Este hecho podría resaltar el papel de los factores ambientales en la fisiopatología de la enfermedad.

1.6.4 Incidencia en España

En España se han llevado a cabo diversos estudios a lo largo del tiempo, con diversa metodología y duración. Los más significativos se encuentran recogidos en el artículo de Conde Barreiro, publicado en el año 2014.¹⁶⁸ En el mismo se describen las tasas en las diferentes comunidades autónomas recogidas mediante búsqueda bibliográfica, comunicadas entre enero de 2001 y septiembre de 2013. Existe una amplia variabilidad, con rangos que van desde 11,5 casos/100.000 en Asturias, hasta 27,6 casos/100.000 en Castilla la Mancha. A pesar de las dificultades que surgen de la gran heterogeneidad, los autores han calculado una incidencia media anual en España de 17,69 casos por 100.000 habitantes.

Esta información contrasta con la reflejada en las publicaciones de los grupos DIAMOND y EURODIAB en las que se atribuían a España tasas más bajas, en torno a 13/100.000. Este hecho se debe a que el único centro participante de dichos grupos a nivel nacional pertenece a Cataluña, con una incidencia baja dentro del país.

Se encuentra una mayor incidencia en el centro y sur del país, y una menor incidencia en las comunidades del norte, por lo que en este caso no se cumple el gradiente norte-sur descrito en otras regiones del mundo.

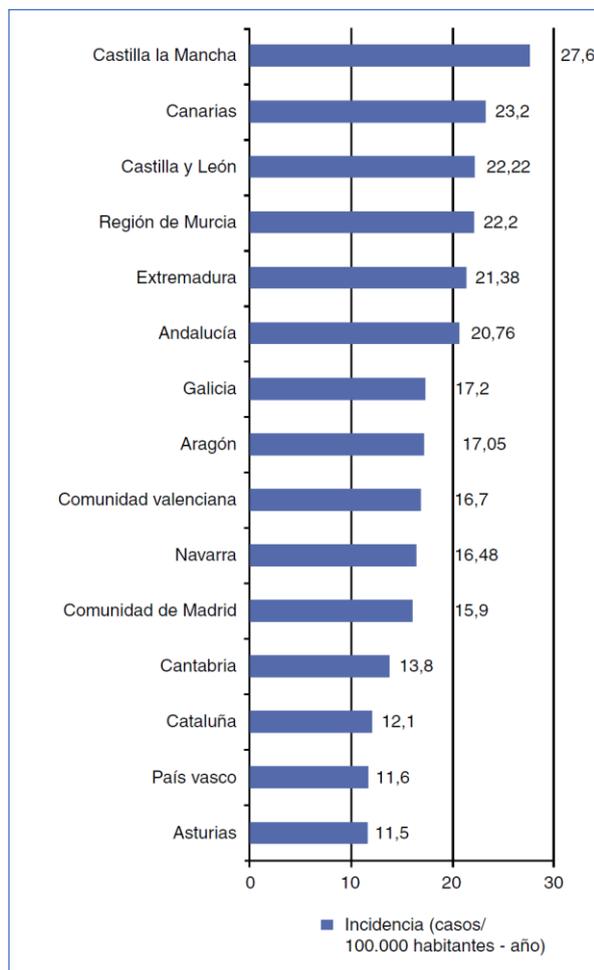


Figura 22. Tasas de incidencia de DM1 por comunidades autónomas. De Conde Barreiro. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. ¹⁶⁸

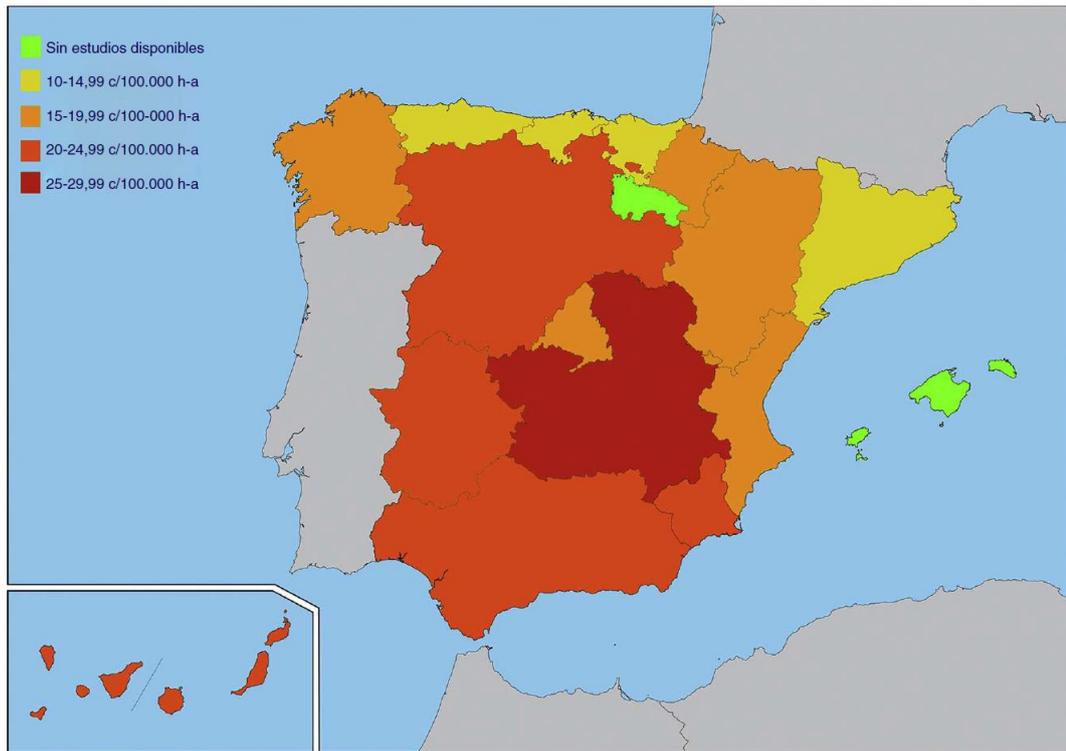


Figura 23. Mapa de incidencias de DM1 por comunidades autónomas. De Conde Barreiro. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España.

1.6.5 Estudios Previos en Cantabria

A lo largo del tiempo se han realizado varios estudios de incidencia en la comunidad autónoma de Cantabria.

El primero fue llevado a cabo entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 1996. En ese momento la población de Cantabria era de 527.326 habitantes, con una población de riesgo que ascendía a 96.528 niños menores de 15 años. La incidencia media del período fue de 15,2/100.000 (rango 9,3 a 19,7).¹⁶⁹

El segundo estudio se realizó en el período 1977-2001, recogiendo 203 casos en menores de 15 años. En el mismo se estudió la incidencia de DM1 en

las diferentes zonas de salud. En el período 1990-2001 se estimó una incidencia media de 16,1/100.000.¹⁷⁰

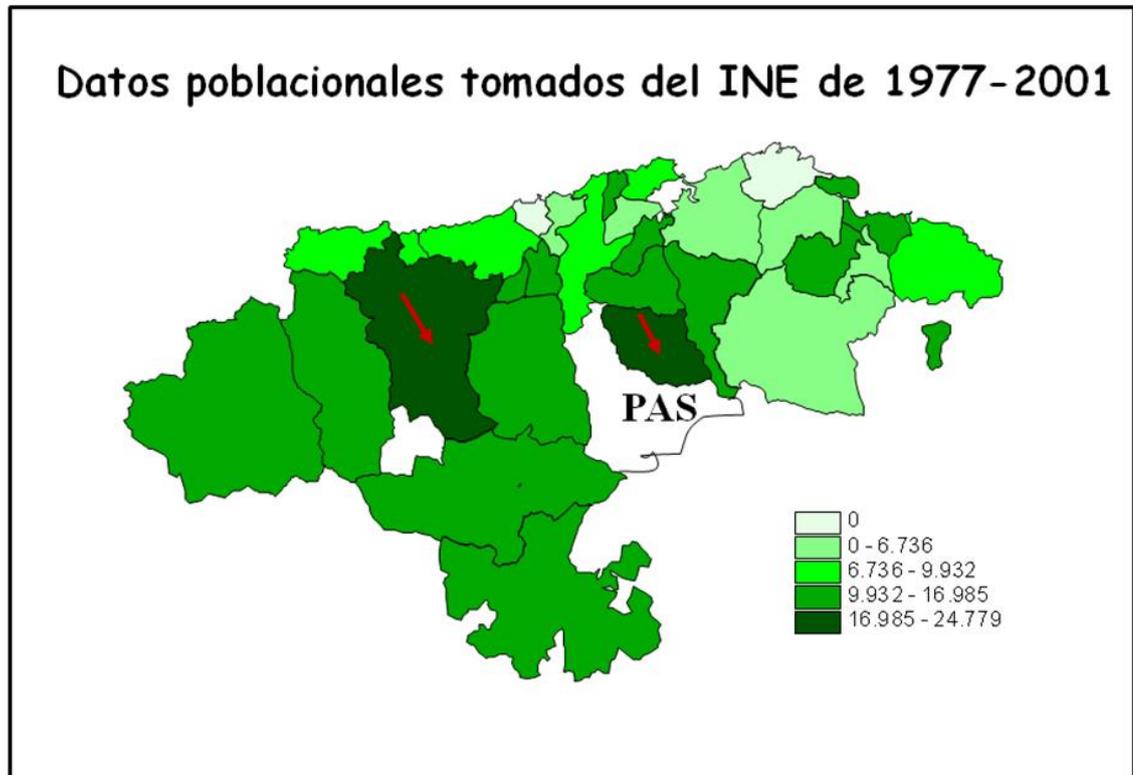


Figura 24. Mapa de incidencia por zona básica de salud. Período 1977-2001

Finalmente se evaluó el período 2003-2012, hallando una incidencia anual media de 13,8 casos/100.000 (rango 6-26,2) y una tendencia temporal ascendente no significativa ($p > 0,05$). En dicho estudio, el porcentaje de cetoacidosis al debut fue de 39% con un 6,7% de acidosis grave. En cuanto a la incidencia por zonas de salud, y al igual que en el estudio previo, se registró gran variabilidad, con regiones por encima de 60/100.000 (industriales) y tres zonas rurales con incidencia cero.^{171,172}

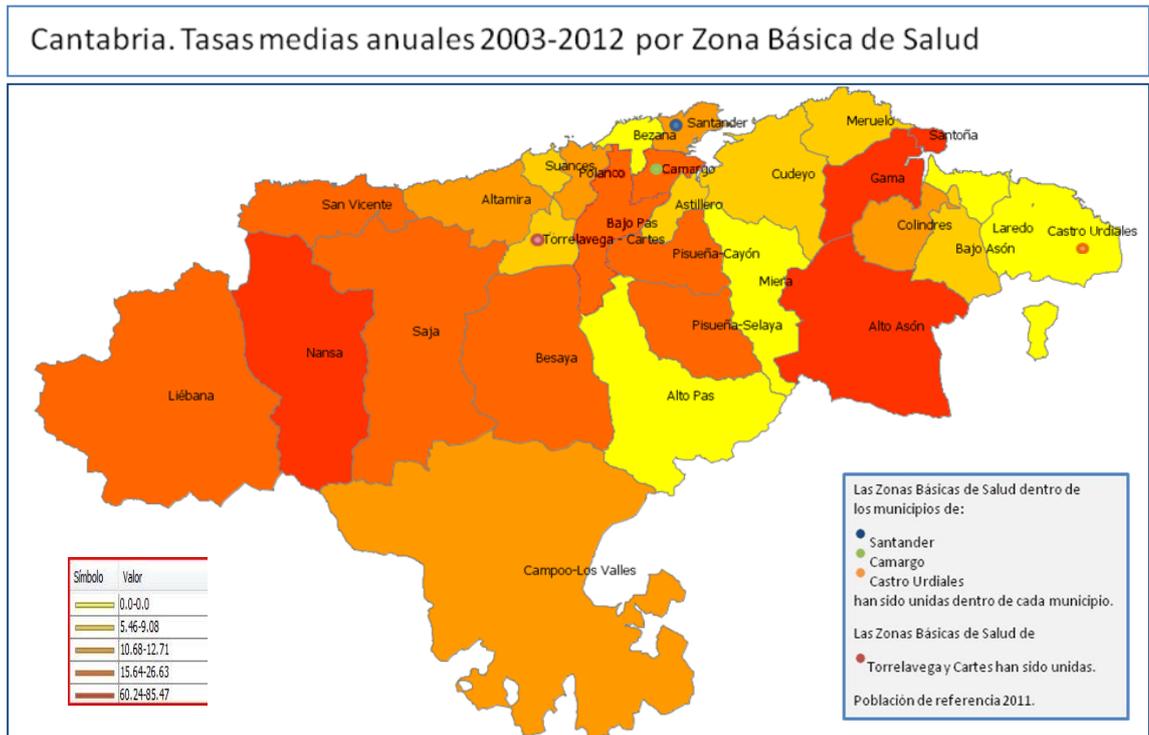


Figura 25. Mapa de incidencia por zona básica de salud. Período 2003-2012

1.7 Costo Sociosanitario

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, no solo debido a su elevada prevalencia, sino al impacto económico sobre el sistema de salud, sobre el paciente y su familia (en términos de absentismo laboral, consultas, etc.), importante morbilidad y mortalidad prematura.



Figura 26. Tipos de Coste. Carnero.¹⁷³

La DM afecta a más de 366 millones de personas en el mundo, es la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales; y se asocia a las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte.¹⁷⁴ En 2011, los costes sanitarios debidos a la DM se calcularon en 465.000 millones de dólares (11% del gasto sanitario), que significa una estimación de gasto medio por persona de 1274 USD (Dólares norteamericanos) aunque con gran disparidad entre países y regiones.¹⁷⁵

Los costes parecen distribuirse de modo distinto según se trate de DM1 o DM2. La DM1 consume, en los primeros años, más recursos extrahospitalarios (insulina, tiras reactivas). En años posteriores se multiplica el gasto intrahospitalario por las complicaciones. En los pacientes con DM2 los costes intrahospitalarios son importantes desde el inicio debido a que la mayoría de los pacientes ya cuenta con complicaciones al diagnóstico.¹⁷⁶

Según un estudio realizado en 2002, entre un 6,3 y 7,4% del gasto sanitario en nuestro país puede ser atribuible a esta enfermedad.¹⁷⁷ En el artículo de González de 2006, se analizaron 57 publicaciones sobre la materia en España.¹⁷⁸ Se concluye que existe una enorme variabilidad en los resultados, en los objetivos y en la metodología que no permite extrapolar y concluir al respecto. Algunos datos relativos a la DM1, se detallan en las figuras 25 y 26.

Concepto	DM	DM1	DM2
En la población española (millones €)			
Coste anual total (prevalencia)	710	-	2.403
	1.238	-	-
	2.578-2.873	-	-
Coste anual nuevos casos (incidencia)	-	68,1	-
Por paciente (€)			
Costes totales*	533	1.687-4.129	1.088; 1.354; 2.834
	814	3.557	5.279
	867	-	-
	1.384; 1.429;	-	-
	1.539; 1.585	-	-
Costes directos*	591	2.260	1.371-1.802
	-	-	3.009
Costes indirectos*	223	1.351	132; 719; 1.777
	-	-	2.270
Coste del proceso	4.286	-	-
Coste de por vida del diabético	-	107.405	-

*Coste anual.

Figura 27. Coste de DM en España. González. *Med Clin (Barc)*¹⁷⁸

Concepto	DM	DM1	DM2
Costes directos	72%	63%	57%
Gasto hospitalario	58%	12,6-63%	14,70%
	54%	-	-
	36-40%	-	-
Fármacos no antidiabéticos	29-38,8%	-	-
Insulina y antidiabéticos orales	13%	13,40%	8%
	10%	-	-
	11,6-12,9%	-	-
Consultas de atención primaria	14%	-	11,60%
	13%	-	-
	6,8-11,3%	7,40%	-
Consultas de atención especializada	8%	-	-
	4,7-6,0%	-	-
Visitas a urgencias	-	-	16,50%
Visitas de enfermería	-	0-5,4%	-
Consumibles (tiras reactivas, agujas y jeringuillas)	4,70%	6-8%	12,20%
	9,80%	-	-
	10%	-	4%
	2,6-3,4%	-	-
Analíticas	5%	1%	-
Educación sobre la diabetes	0,04%	-	-
Costes indirectos	28%	37%	43%

Figura 28. Distribución de los costes por DM en España. González. *Med Clin (Barc)*¹⁷⁸

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La DM1 es una de las enfermedades crónicas más importantes, tanto en la infancia como en la edad adulta. Se trata de una patología de gran prevalencia, con un importante coste socioeconómico tanto para el sistema de salud como para el individuo y su familia. A diferencia de otras patologías, sus criterios diagnósticos en pediatría prácticamente no han variado significativamente a lo largo del tiempo. Un correcto, diagnóstico y manejo, modifica la evolución de la enfermedad y sus complicaciones, tanto agudas como crónicas, cambiando radicalmente no solo la calidad de vida, sino también el pronóstico de estos pacientes.

Los estudios epidemiológicos resultan fundamentales para esclarecer el papel de la genética y del medio ambiente en la fisiopatología de la enfermedad y para desarrollar estrategias de salud públicas orientadas a una correcta distribución de los recursos, basadas en las diferentes necesidades de la población.

La comunidad autónoma de Cantabria cuenta ventajas determinantes para realizar este tipo de estudios dado que toda la patología pediátrica se concentra en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en la unidad de Endocrinología Infantil, que es responsable del seguimiento de todos los niños y adolescentes diagnosticados de DM1. La cobertura de este tipo de pacientes a nivel privado en el momento del estudio era prácticamente inexistente. Además, dicha unidad cuenta con la ventaja de haber estado a cargo de los mismos profesionales desde sus inicios, lo que brinda homogeneidad a la muestra.

Hasta el momento, no se había realizado ningún trabajo que analice la patología de manera tan completa y extensa en el tiempo. En esta tesis se describen las características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica de Cantabria diagnosticada de DM1 en un período de veinte años, y se comparan los resultados con los de la población mundial y regional. Creemos que este acercamiento puede permitirnos mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes, y colaborar en la gestión de recursos sanitarios.

El estudio que se presenta tiene un diseño de tipo descriptivo, por lo que no se plantea formalmente una hipótesis, en el sentido de una predicción o explicación provisional entre dos o más variables, sino que es el propio análisis de la información quien podrá sugerir o generar hipótesis que deberán ser contrastadas con otros diseños.

3 OBJETIVOS

María Laura Bertholt



Objetivo Principal

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica (menores de 15 años) de Cantabria con diagnóstico de DM1 entre los años 1995 y 2014 (20 años).

Objetivos Secundarios

2. Describir las características genéticas (HLA II) e inmunológicas de la población de Cantabria diagnosticada de DM1. Valorar antecedentes familiares y personales de predisposición.
3. Conocer las tasas de incidencia por año de DM1 en Cantabria en el período 1995-2014 de forma global y estratificadas por edad, Zona Básica de Salud y forma de presentación al debut.
4. Conocer la frecuencia de cetoacidosis en Cantabria como forma de presentación al debut.
5. Valorar la tendencia en el tiempo de la incidencia de DM1 y de cetoacidosis como forma de presentación al debut.
6. Comparar nuestra población con población pediátrica mundial y regional.
7. Detectar grupos o regiones de riesgo para colaborar con la administración en la elaboración de estrategias de salud.

4 POBLACIÓN Y METODOS

María Laura Bertholt



4.1 Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva con análisis de los registros obtenidos a través de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de DM1, atendidos en el Hospital Marqués de Valdecilla y que recibieron seguimiento en la consulta de Endocrinología Pediátrica de dicha institución (centro de referencia en la Comunidad de Cantabria), durante el período 1995-2014.

4.2 Características Sociodemográficas de Cantabria

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁷⁹ del año 2014, la comunidad autónoma de Cantabria cuenta con una población de 588.656 habitantes, representando el 1,26% de la población española. Tiene una superficie de 5.321 Km² y una densidad de población de 111,24 habitantes por Km².

En el censo de población y vivienda del año de 2011,¹⁸⁰ el número total de habitantes menores de 14 años en Cantabria era de 74.781, con 38.704 varones y 36.079 mujeres. El **Anexo 1** contiene una tabla con el número de habitantes por edad y año.

La comunidad de Cantabria está conformada por 102 municipios que se detallan en las tablas del **Anexo 2**, junto al número de habitantes según padrón municipal y densidad de población. Los principales núcleos poblacionales urbanos e industriales se encuentran en la zona litoral, destacando Santander, su capital, con 173.957 habitantes; y Torrelavega, con 53.493 habitantes.

La cobertura de Salud Pública se realiza mediante la distribución en cuatro Áreas de salud subdivididas en zonas básicas (**Anexo 3**): Área uno Santander (20 zonas básicas), Área dos Laredo (9 zonas básicas), Área tres Reinosa (1 zona básica) y Área cuatro Torrelavega (12 zonas básicas).

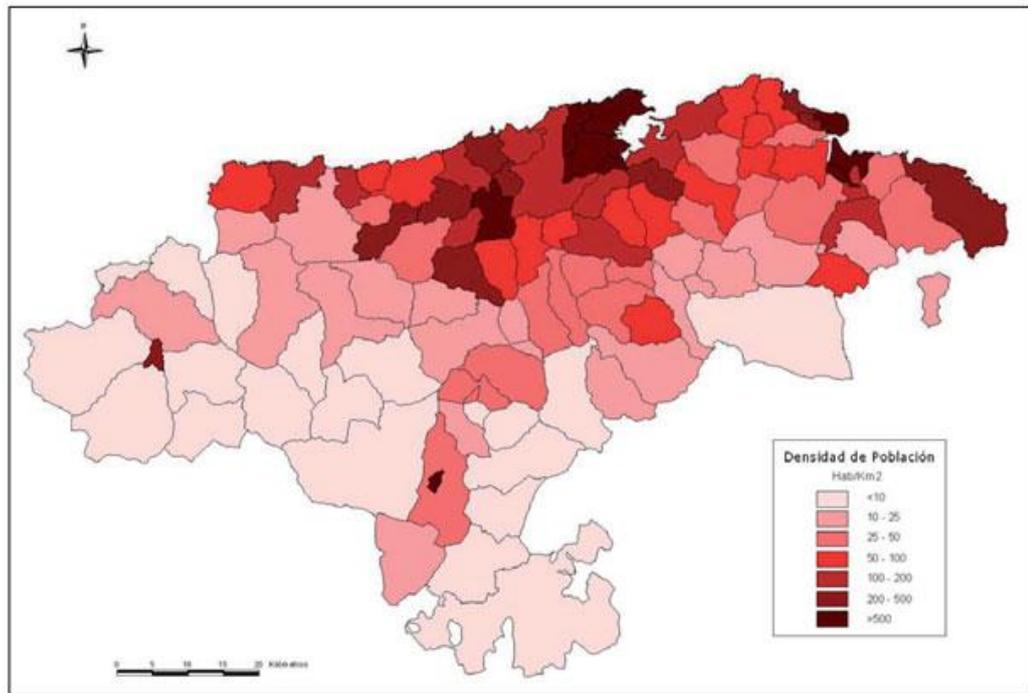


Figura 29. Distribución de la población según densidad de población. Fuente INE

Cantabria es una autonomía muy heterogénea en cuanto a geografía, con zonas costeras y montañosas. Las principales actividades económica¹⁸⁰ pertenecen al sector terciario (aproximadamente un 63,8% de la población activa), representado principalmente por el turismo. Le sigue el sector secundario (30,4%), con la industria siderúrgica, alimentaria, textil, equipos industriales y transporte. El sector primario se encuentra en retroceso, representado actualmente un 5,8% de la población activa y constituido por la ganadería vacuna, agricultura y pesca marítima.

4.3 Sujetos a estudio

a- Criterios de selección:

Se seleccionaron a todos los pacientes que figuraban con el diagnóstico de DM1 en el registro hospitalario de ingresos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (fuente principal), como unidad de referencia de Endocrinología Infantil de la Comunidad Autónoma de Cantabria, confeccionado a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). El período evaluado comprende 20 años, entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2014.

Asimismo, para el cálculo de incidencia, se confrontarán dichos registros con los obtenidos en la Consulta de Endocrinología pediátrica de dicho centro y con los registros de admisión de consultas a urgencias, contrastando la información con los datos del Hospital Sierrallana (Torrelavega), Hospital de Laredo y Hospitales de Comunidades limítrofes (principalmente País Vasco), así como con datos de la Asociación Cántabra de Diabéticos (fuentes secundarias).

b- Criterios de inclusión:

- Pertener a la Comunidad Autónoma de Cantabria (residencia familiar y del niño durante al menos 6 meses)
- Tener una edad comprendida entre los 0 y 14 años.
- Cumplir los criterios de diagnóstico de Diabetes mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicadas en el año 2011 (detallados en el apartado de diagnóstico).
- Tener excluido otro tipo de diabetes (MODY, secundaria)

c- Criterios de Exclusión:

- No pertenecer a la Comunidad Autónoma de Cantabria en el momento del debut.
- Tener 15 años o más al momento del debut.
- No cumplir los criterios diagnósticos.
- Estar diagnosticado de otro tipo de diabetes (MODY, secundaria a patología)

4.4 Recogida de datos

- a. **Variables principales y secundarias:** para cada niño se recogieron las siguientes variables:

• **Datos epidemiológicos:** fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, procedencia, antecedentes familiares, personales y de lactancia materna.

• **Datos del Debut:** forma de presentación clínica, presencia de síntomas neurológicos, mortalidad, tiempo de evolución de los síntomas, días de estancia hospitalaria, tratamiento inicial. En cuanto a los valores de laboratorio: glucemia, pH, bicarbonato, hemoglobina glicosilada (HbA1c), péptido C, HLA II, anticuerpos anticélula β pancreática: anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2), anti-insulina (IAA). Anticuerpos anti-tiroideos: anti-peroxidasa tiroidea, anti-tiroglobulina, y de enfermedad celíaca: anti-gliadina y anti-transglutaminasa, al diagnóstico.

- **Datos durante el seguimiento:** años de evolución de la patología; HbA1c al año; a los 2, 5 y 10 años; patología autoinmune asociada y complicaciones tardías.

- Cálculo del tamaño muestral:** Dadas las características del estudio se recogió la totalidad de los casos que afectados por los criterios de inclusión y no influidos por los criterios de exclusión.

4.5 Métodos de Laboratorio

Durante los veinte años que abarca este estudio se han utilizado diferentes métodos de laboratorio para las diversas variables recogidas. No es el objeto principal hacer un análisis pormenorizado de dichas variables sino su interpretación en el contexto clínico. Por dicho motivo, solo describiremos características básicas de los aspectos que resultan especiales por su importancia u otra particularidad.

a- Anticuerpos Célula β Pancreática:

En el periodo de estos veinte años hemos contado con la colaboración de dos laboratorios para las determinaciones inmunológicas de anticuerpos frente a célula β pancreática. El primero fue el Laboratorio del Hospital Universitario Cruces de Vizcaya, a cargo de los Dres. Castaño y Bilbao, por ser un centro de referencia a nivel internacional y uno de los primeros que iniciaron este tipo de estudios en España. Posteriormente, en el año 1998, se inicia la puesta en marcha del método en el Laboratorio de Inmunología de nuestro HUMV, con su debida estandarización por parte de los Dres. Leyba y López Hoyos. Diversos estudios han demostrado la

María Laura Bertholt

necesidad de utilizar protocolos estandarizados que garanticen la obtención de resultados idóneos, cuestión que ha sido contemplada por ambos laboratorios.¹⁸¹

En el presente estudio, y con el objetivo de evitar el sesgo de migración diagnóstica hemos optado por variables cualitativas (positivo/negativo).

1. **Hospital de Cruces:** se determinaron los anticuerpos anti-islote (ICA), los anticuerpos anti-insulina (IAA), los anticuerpos anti-GAD (GADA), los anticuerpos contra la tirosina fosfatasa pancreática IA2 (IA2A), puestos a punto en dicho laboratorio. Se describen los métodos empleados en cada una de las determinaciones.

- **Anticuerpos anti-Islole (ICA):** Se determinaron por inmunofluorescencia indirecta en criosecciones de páncreas humano del grupo sanguíneo O, utilizando como segundo anticuerpo una inmunoglobulina IgG humana marcada con fluoresceína, técnica descrita por Botazzo y cols.¹⁸² Los resultados fueron expresados en unidades uJDF, siguiendo las instrucciones de estandarización internacionales,^{16,183-185} obteniendo valores de sensibilidad de entre 75 y el 80 % y de especificidad entre el 75 y 100%.
- **Autoanticuerpos anti-insulina (IAA).** Se determinaron utilizando radioinmunoensayo de competición en fase líquida basado en la técnica descrita por Vardi y colaboradores que utiliza suero e dilución 1:27 e insulina humana recombinante marcada con yodo¹²⁵ en el aminoácido tirosina en posición A-14.¹⁸⁶ Los resultados se expresaron de manera cuantitativa en nUI/ml en función de la cantidad de insulina reactiva precipitada. Este ensayo fue validado en diferentes reuniones y estandarizado en grupos de trabajo sobre

inmunología de la diabetes. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100%.

- **Autoanticuerpos anti-GAD (GADA).** Se determinaron básicamente según el radioensayo de Grubin y cols¹⁸⁷ que utiliza como antígeno GAD65 humano recombinante producido por transcripción y traducción in vitro del plásmido *pEX9* en placas de 96 pocillos para cuantificar mayor número de muestras. Los resultados se expresaron de manera semicuantitativa en unidades arbitrarias denominadas “*Gadindex*”, obtenidas en función de la reactividad precipitada por los sueros, con patrón positivo y negativo. El suero positivo pertenecía a sujeto prediabético y el suero negativo se constituía mediante la mezcla de 20 sueros de individuos no diabéticos sin historia ni antecedentes familiares de diabetes tipo 1.
- **Autoanticuerpos anti-IA2/IA2A.** Técnica utilizada similar a la técnica de GADA, pero con el uso de otro plásmido diferente como antígeno. Finalizando la técnica con una amplificación en el *E. coli* DH5 α y su purificación controlada con enzimas de restricción. Para la producción, purificación y conservación del antígeno se utilizó como patrón positivo suero de un paciente diabético con 5 años de evolución y como patrón negativo una mezcla de sueros de la misma forma obtenida que para los GADA.

2. **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla:** En el Laboratorio de Inmunología de nuestro hospital, se determinaron los Anticuerpos de Célula β pancreática GADA e IA2:

- **Anticuerpos anti-GAD (GADA):** Anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) en suero. Inicialmente se determinaban mediante radioinmunoanálisis (RIA) y a partir del año 2007 y hasta la actualidad por ELISA. Se consideran negativos valores < 5 UI/ml. La sensibilidad de la técnica al debut es del 80%. Se mantiene un control de calidad externo GECLID-SEI; Euroimmune.
- **Anticuerpos anti-IA2 o ICA512.** Se realizan en suero mediante ELISA, interpretando como positivos valores superiores a 20 UI/ml. La sensibilidad es del 60%, pero la positividad de ambos anticuerpos IA2A y los GADA alcanza una especificidad del 100%, por tanto aumenta el valor predictivo positivo en diagnóstico de la diabetes tipo1. También se mantiene un control de calidad externo GECLID-SEI; Euroimmune.

b- Tipaje HLA:

En el año 1997 aproximadamente, se comenzó a realizar el tipaje HLA mediante la tecnología de HLA-SSP con los kits de la casa comercial *Protrans*. Se usaban los de clase I (PROTRANS HLA-A*/B*/C* Cylerplate System), y por separado DRB1 PROTRANS HLA-DRB1* Cylerplate System, DQA1 PROTRANS HLA-DQA1* Cylerplate System y DQB1 PROTRANS HLA-DQB1* Cylerplate System.

Posteriormente, en el año 2007 se cambia a la tecnología *Luminex* usando el método de PCR-SSO con los kits de *Tepnel-Lifecodes*. La tipificación de HLA basada en la amplificación del ADN por PCR es un método de laboratorio muy

difundido. Dicha amplificación se utiliza para multiplicar el número de copias de una región seleccionada del ADN. Para la tipificación de HLA se realiza seguidamente un ensayo con el que se determinan las propiedades del ADN amplificado. En la tipificación de HLA se han empleado diversos tipos de ensayos, como SSP, SSOP directo, RFLP y SSOP y dot blot inversa. Al igual que los métodos de SSOP y dot blot inversa, los kits de tipificación *LIFECODES HLA-SSO* emplean oligonucleótidos con especificidad de secuencia (SSO) para determinar qué alelos HLA están presentes en una muestra amplificada por PCR. Los métodos de SSOP y dot blot inversa emplean marcadores enzimáticos y sustratos colorimétricos que requieren un revelado ulterior, mientras que el ensayo *LIFECODES* es un sistema múltiple homogéneo. Es decir, todos los SSO se analizan simultáneamente y todo el ensayo se lleva a cabo en un solo recipiente de reacción, con la adición de un solo reactivo.

c- HbA1c:

Durante el período analizado se valoraron las cifras de HbA1c en cada paciente de manera trimestral.

Inicialmente la determinación fue realizada por el Laboratorio de bioquímica en sangre venosa, utilizando métodos estandarizados, calculando los resultados con precisión y siguiendo las guías publicadas en la literatura.

A partir del año 2006, utilizamos también el método de medición en sangre capilar, que inicialmente fue validado comparando con muestra venosa por el Laboratorio de Bioquímica. Se evaluó la variabilidad en más de 50 pacientes y dado que dicha variabilidad fue de entre el 2 y el 4%, desde el año 2007 los controles se realizan por el método capilar. La tecnología utilizada en todo momento fue DCA 2000 de Bayer, por tratarse de un analizador rápido (6 minutos) y fiable.

4.6 Análisis Estadístico

Para el desarrollo analítico de los datos se realizó la siguiente secuencia:

- **Estadística Descriptiva:**

En las variables categóricas o cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y sus porcentajes. En las continuas se comprobó inicialmente la bondad de ajuste para la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables con distribución normal se utilizó la media con su intervalo de confianza al 95% y la DE. En el caso de las variables no paramétricas, se utilizó la mediana y la amplitud intercuartil. De acuerdo con otras publicaciones sobre la materia, estratificamos la muestra por grupos de edad de la siguiente manera: 0-4 años, 5-9 años y 10-14 años.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

- **Estadística Inferencial:**

Para la comparación de variables categóricas se realizaron tablas de contingencia y se utilizaron los test de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Para la comparación entre dos grupos de variables continuas que seguían distribución normal se utilizó el test de la T de Student para muestras independientes. En el caso de que no siguieran distribución normal se utilizó el test de Mann-Whitney.

La comparación entre tres o más grupos de variables continuas que seguían distribución normal se realizó con el test del Análisis de la Varianza (ANOVA). El correspondiente test de Kruskal-Wallis fue realizado en los casos en

que no existía distribución normal. En los cálculos para las comparaciones múltiples se utilizó la corrección de Bonferroni.

Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria, para detectar el efecto de potenciales variables confusoras.

Para determinar la correlación entre dos variables aleatorias continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ).

- **Cálculo de Tasas de Incidencia y Análisis de Tendencias:**

Se realizó un cálculo de las tasas incidencia de DM1 por 100.000 habitantes y año, así como su tendencia para el global y estratificada por grupos etarios según la distribución clásica de 0-4 años, 5-9 años y 10 a 14 años. Igualmente se calcularon las tasas de incidencia por zona básica de salud

Se ha realizado el análisis de regresión lineal de *Joinpoint* para la valoración de la tendencia en el tiempo en años y en trimestres para la serie de pacientes hospitalizados. Se utilizaron modelos de regresión de *Joinpoint* por ser muy eficaces para identificar los cambios bruscos en la tendencia. En este análisis, los puntos de cambio (*join point* o puntos de inflexión) muestran la existencia de cambios significativos en la tendencia (ascendente o descendente). El análisis comienza con el número mínimo de puntos de cambio, y comprueba si uno o más puntos de inflexión son estadísticamente significativos y se deben agregar al modelo. En el modelo final, cada *join point* indica un cambio estadísticamente significativo en la tendencia, y se calcula un Porcentaje Anual de Cambio (*Annual Percentage Change: APC*) para cada una de estas tendencias por medio de modelos lineales generalizados, asumiendo una distribución de *Poisson*

4.7 Limitaciones del Estudio

Cabe destacar las limitaciones propias de la investigación clínica respecto a la investigación básica, cuyas variables son más concretas y controlables.

4.8 Aspectos Éticos y Legales

Por las características del estudio no se prevé ningún problema en este aspecto. La confidencialidad en la custodia de los registros y su manipulación son garantizadas por el manejo de la historia clínica dentro del centro de referencia y únicamente por el personal relacionado.

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación de Cantabria (CEIC), organismo dependiente del IDIVAL. **(Anexo 4)**

5 RESULTADOS

5.1 Características Generales de la Población en Estudio

5.1.1 Datos Epidemiológicos Básicos

Se reclutaron 207 pacientes, que cumplen los criterios de inclusión. Se descartaron por criterios de exclusión varios (5-6) pacientes porque el traslado a Cantabria se realizó con posterioridad al debut de DM1 o por diagnóstico posterior de otros tipos de diabetes (MODY).

No se detectaron diferencias significativas por sexo (51% mujeres). La edad media al debut fue de $8,8 \pm 3,7$ años. La edad media al momento del estudio fue de $18,4 \pm 7,3$ años. La distribución por grupos etarios se basó en publicaciones anteriores sobre el tema^{74,75} y fue la siguiente: grupo 0-4 años: 34 pacientes (16,4%), 5-9 años: 78 pacientes (37,7%), 10-14 años: 95 pacientes (45,9%).



Figura 30. Distribución de la muestra según sexo al momento del debut.

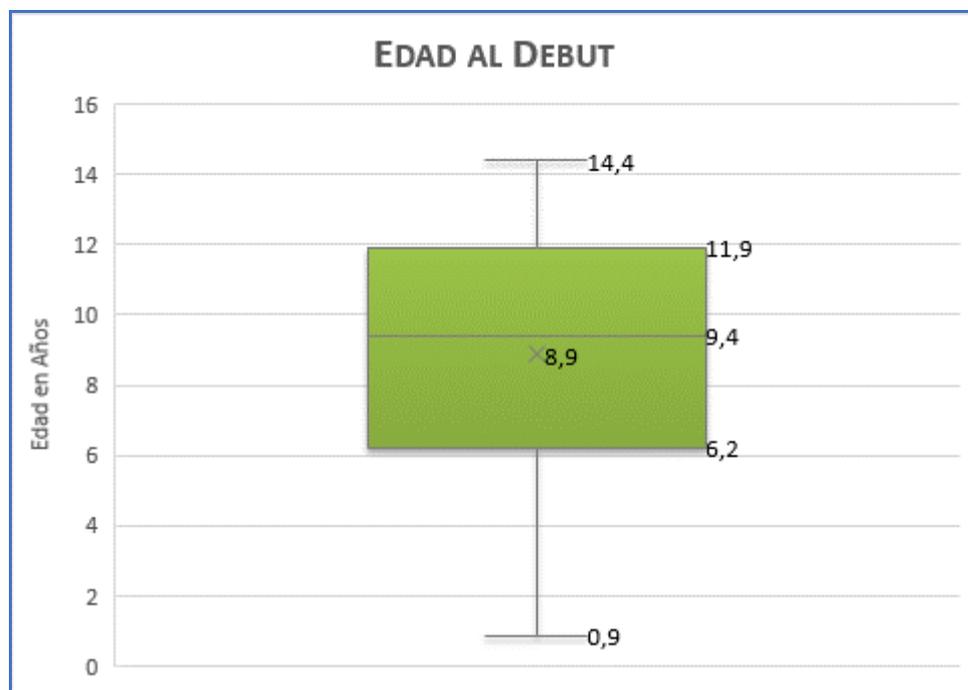


Figura 31. Edad de presentación al momento del debut

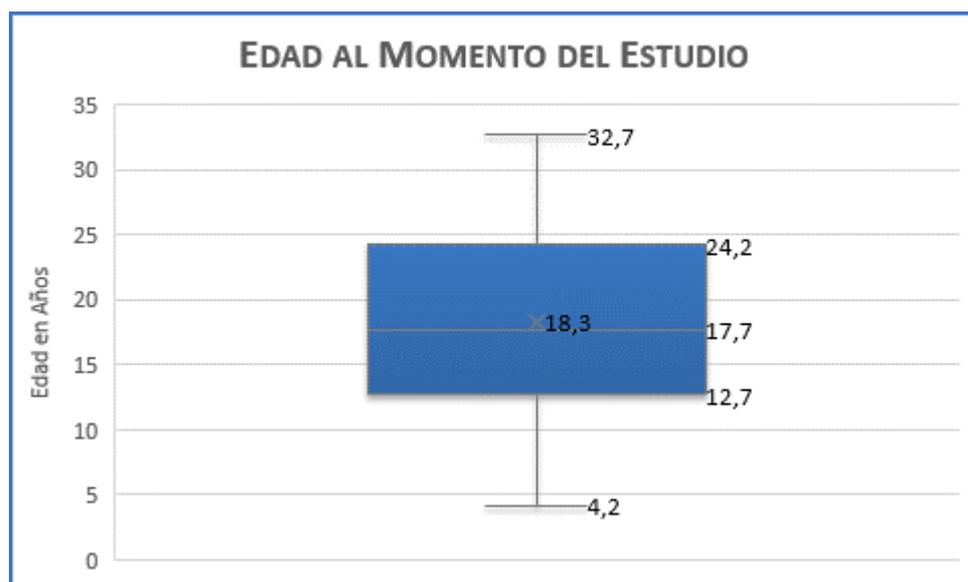


Figura 32. Edad al momento de la realización del presente estudio.

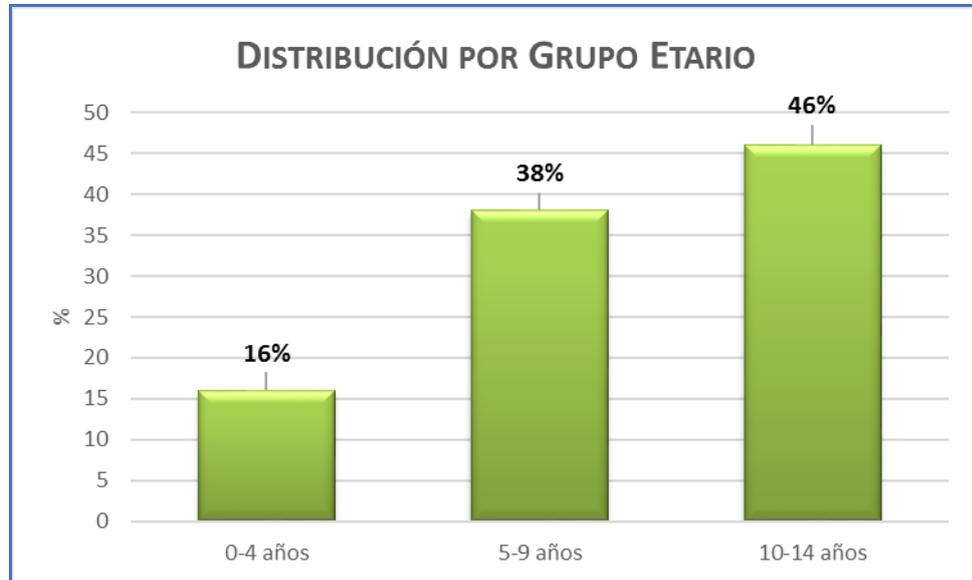


Figura 33. Distribución por grupos etarios según estratificación clásica.

5.1.2 Estacionalidad

En el presente estudio se constataron diferencias significativas en cuanto a estaciones del año, encontrando un ligero predominio en invierno con un 31,9% de los casos ($p=0,04$). La estación con menor número de casos fue la primavera con un 17,9% ($n=37$).

	Frecuencia	Porcentaje
Verano	51	24,6%
Otoño	53	25,6%
Invierno	66	31,9%
Primavera	37	17,9%
Datos perdidos	0	0
	207	100

Tabla 6. Distribución en estaciones del año expresada en número absoluto y porcentaje de pacientes.

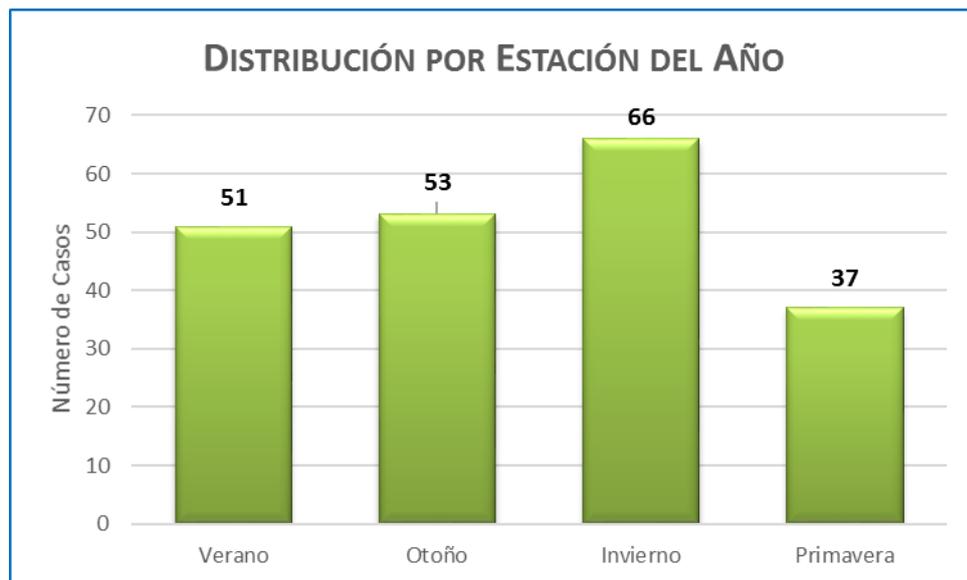


Figura 34. Distribución de la muestra por estación del año, expresado en número de casos.

Se encontraron diferencias entre los diferentes meses del año, con mayor frecuencia en febrero y agosto, y menor número de casos en junio. Sin embargo, las mismas no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,1$).

	Frecuencia	Porcentaje
Enero	21	10,1
Febrero	26	12,6
Marzo	13	6,3
Abril	17	8,2
Mayo	16	7,7
Junio	6	2,9
Julio	14	6,8
Agosto	22	10,6
Septiembre	16	7,7
Octubre	20	9,7
Noviembre	16	7,7
Diciembre	20	9,7
Datos perdidos	0	0
	207	100

Tabla 7. Distribución por meses del año expresada en número absoluto y porcentaje de pacientes.

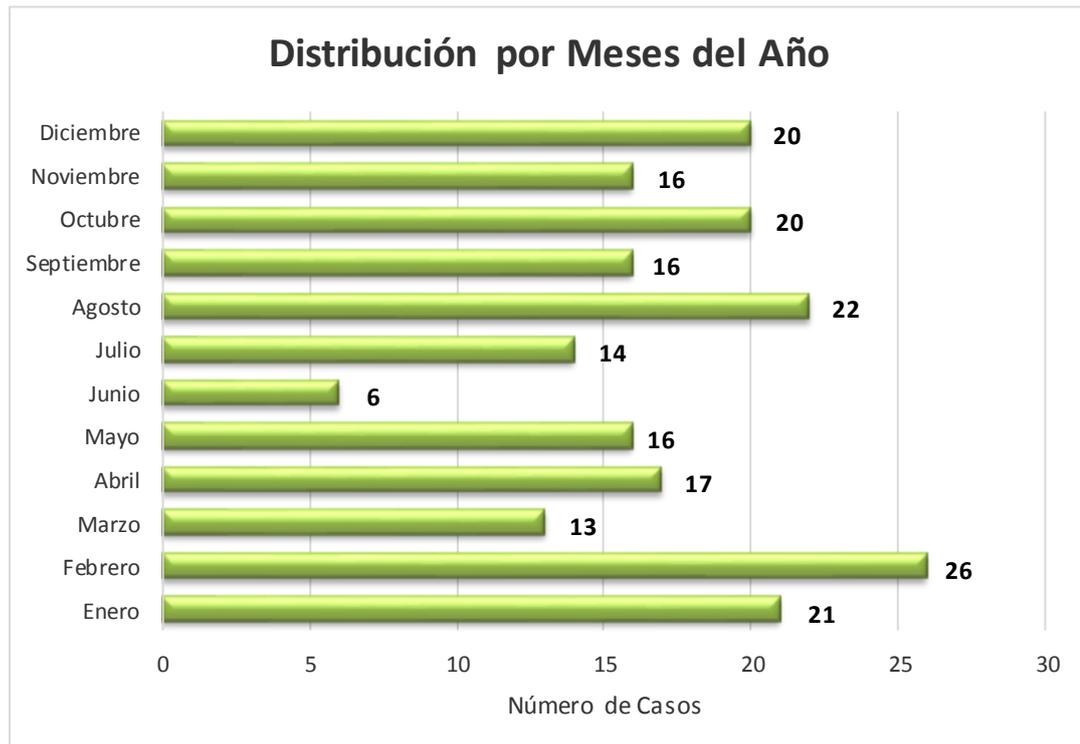


Figura 35. Distribución de la muestra por meses del año, expresado en número de casos.

5.1.3 Antecedentes Familiares

Se tuvieron en cuenta los antecedentes familiares de primer grado (padres y hermanos) y de segundo grado (tíos y abuelos).

En un total de 121 (58,5%) casos encontramos antecedentes familiares de algún tipo de diabetes (diabetes tipo 1, tipo 2 o diabetes gestacional). Varios pacientes presentaban incluso antecedentes de los tres tipos. El 39,1% (n=82) de los pacientes contaba con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El 15,5% (n=32), de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y el 3,9% (n=8), antecedentes de diabetes gestacional.

El 10,6% (n=22) presentó antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes: tiroiditis (n=12), enfermedad celíaca (n=4), vitíligo (n=3), lupus eritematoso sistémico (n=2) y artritis reumatoide (n=1).

El 9,2% (n=19) contaba con antecedentes de otras enfermedades: hipotiroidismo de origen no reseñado (n=7), hipercolesterolemia familiar (n=5), bocio (n=4) y nódulo tiroideo (n=3)

En el 35,7% (n=74) de los pacientes no se registraron antecedentes familiares de interés. No se obtuvieron datos de 3 pacientes (1,4%).

	Frecuencia	Porcentaje
DM 2 y sin especificar	82	39,1%
DM 1	32	15,5%
Diabetes Gestacional	8	3,9%
Otras Enfermedades AI	22	10,6%
Otras Enfermedades	19	9,2%
Sin Interés	74	35,7%
Dato no reseñado	3	1,4%

Tabla 8. Tabla de antecedentes familiares de primer y segundo grado por número absoluto y por porcentaje

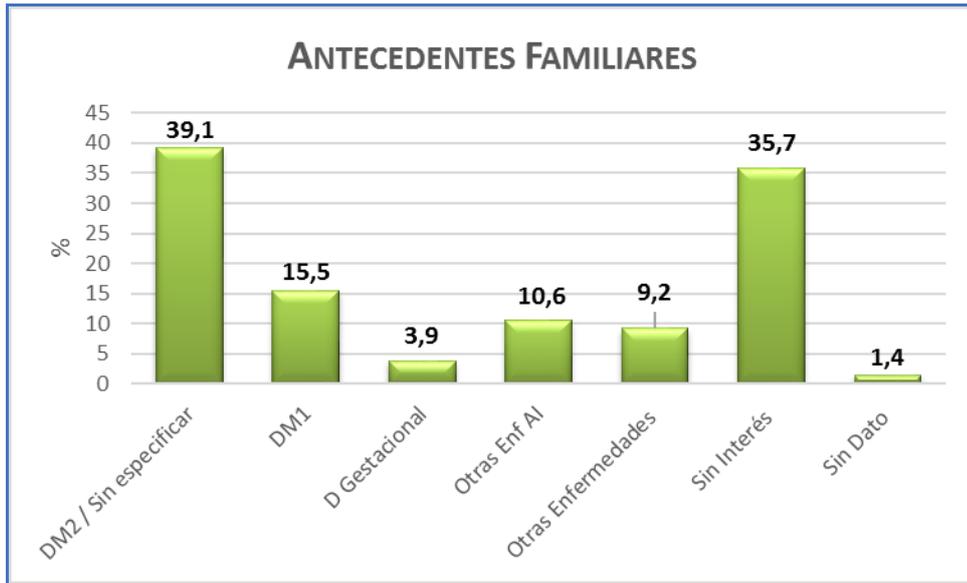


Figura 36. Distribución de antecedentes familiares de primer y segundo grado expresado en porcentaje de pacientes.

Si tenemos en cuenta los antecedentes familiares de primer grado por separado, podemos ver que el porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes tipo 1 es de 10,6% (n=22) y el de diabetes tipo 2 disminuye de manera importante a 3,9% (n= 8)

	Frecuencia	Porcentaje
DM1	22	10,6%
DM2 / Sin especificar	8	3,9%
Diabetes Gestacional	8	3,9%
Otras Enfermedades AI	15	7,2%
Otras Enfermedades	17	8,2%
Sin Interés	74	35,7%
Sin Dato	3	1,4%

Tabla 9. Tabla de antecedentes familiares de primer grado por número absoluto y por porcentaje

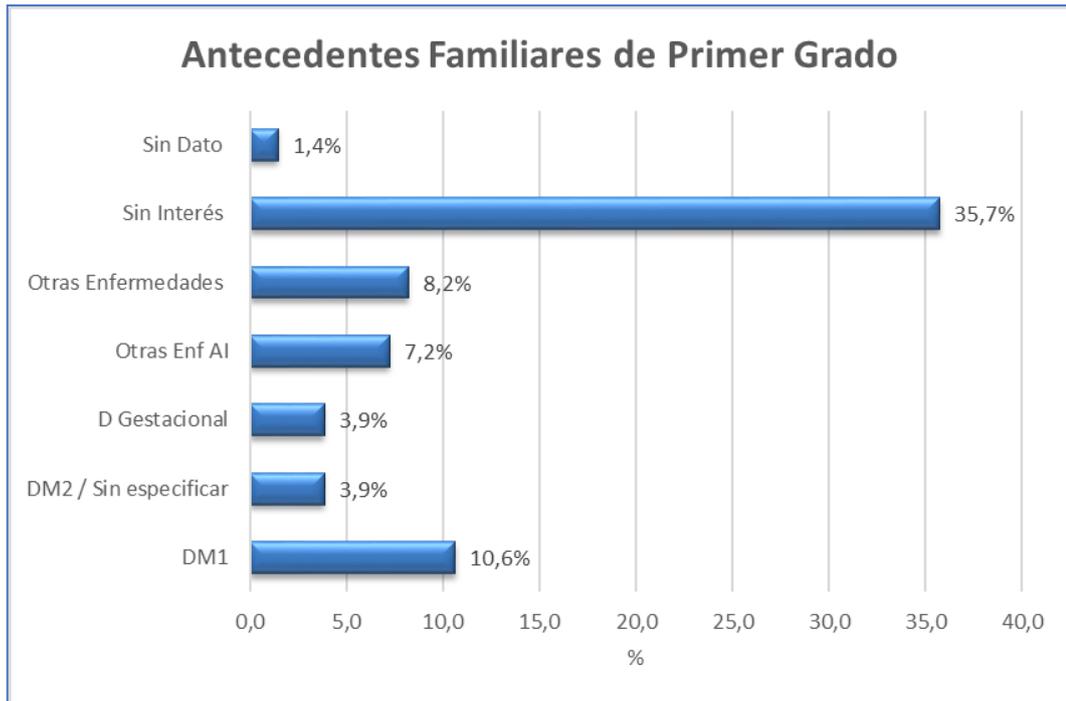


Figura 37. Distribución de antecedentes familiares de primer grado expresado en porcentaje de pacientes.

Al realizar un estudio pormenorizado de los antecedentes de primer grado de DM1, encontramos que en diez casos el familiar era el padre, en 4 casos la madre y en otros diez casos era un hermano afecto (incluyendo 4 pares en esta serie, ninguno gemelo homocigoto).

	Frecuencia	Porcentaje
Padre	10	4,8%
Madre	4	1,9%
Hermano	10	4,8%

Tabla 10. Antecedentes de Primer Grado de DM1

Por otra parte, si analizamos los antecedentes familiares de segundo grado por separado, vemos como el porcentaje de pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 asciende considerablemente hasta un 37,2% (n=77), y el de pacientes con antecedentes de diabetes tipo 1 disminuye casi a la mitad (5,8%, n=12).

	Frecuencia	Porcentaje
DM1	12	5,8
DM2 / Sin especificar	77	37,2
Diabetes Gestacional	0	0,0
Otras Enfermedades AI	7	3,4
Otras Enfermedades	4	1,9
Sin Interés	74	35,7
Sin Dato	3	1,4

Tabla 11. Tabla de antecedentes familiares de segundo grado por número absoluto y por porcentaje

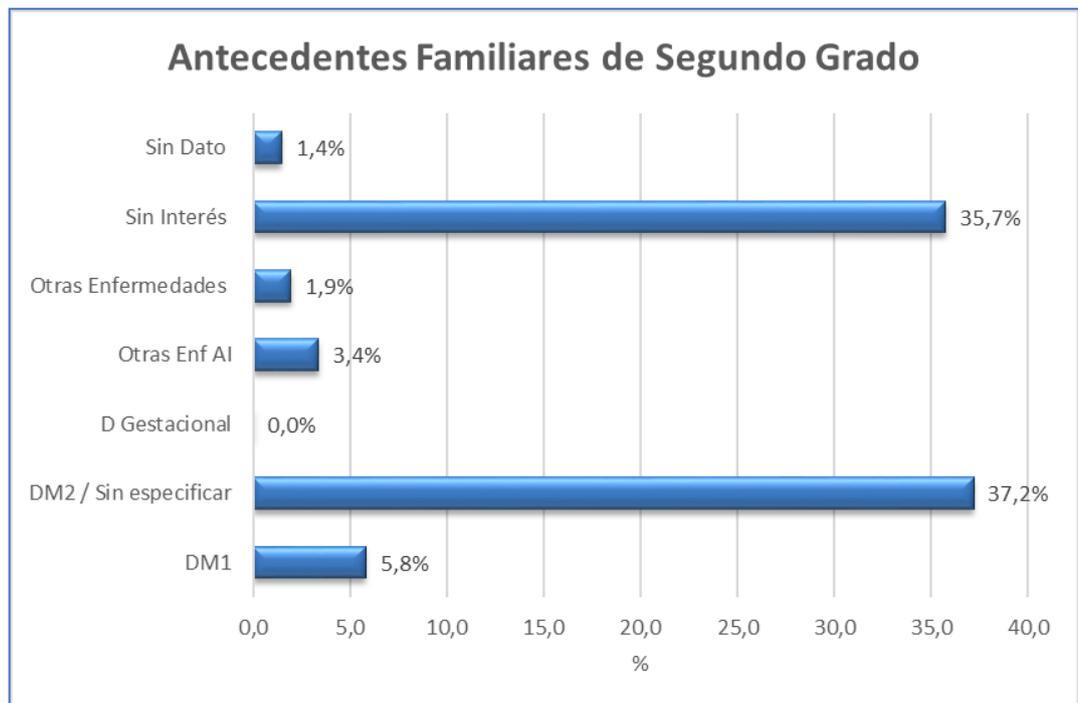


Figura 38. Distribución de antecedentes familiares de segundo grado expresado en porcentaje de pacientes.

5.1.4 Antecedentes Personales

El 72,5% de la muestra correspondía a niños sanos, sin antecedentes personales de interés para la enfermedad actual.

El 15,9% presentaba otros antecedentes relevantes: recién nacido pretérmino (n=6), obesidad o sobrepeso (n=5), hipercolesterolemia (n=4), menarquía reciente (n=3), trastorno del espectro autista (n=3), rinoconjuntivitis alérgica (n=3), faringoamigdalitis de repetición (n=2), hipoglucemias no filiadas (n=2), criptorquidia (n=1), escoliosis (n=1), corea y síndrome PANDAS (n=1), pubertad precoz (n=1), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (n=1).

El 9,2% contaba con antecedentes de asma, de diferente gravedad y tratamiento de base.

Cinco pacientes presentan antecedentes de enfermedad autoinmune previa: enfermedad celíaca (n=3), tiroiditis (n=1) y vitíligo (n=1).

	Frecuencia	Porcentaje
Sin Interés	150	72,5%
Otros	33	15,9%
Asma	19	9,2%
Enfermedades Autoinmunes	5	2,4%
Datos perdidos	0	0
	207	100

Tabla 12. Tabla de antecedentes personales por número absoluto y por porcentaje.

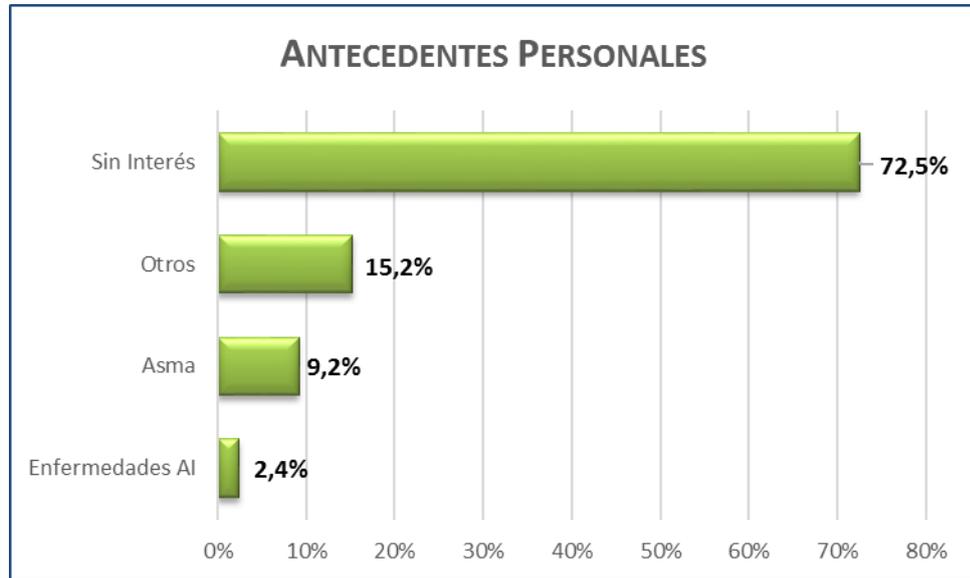


Figura 39. Gráfica de distribución de antecedentes personales expresados en porcentaje de pacientes.

5.1.5 Presentación Clínica

La forma de presentación fue variable, predominando los síntomas clásicos: polidipsia (92,8%) y poliuria (89,4%). El 2,4% (n=5) de los niños presentó síntomas neurológicos: obnubilación (n=2), somnolencia (n=2), disartria (n=1).

Por otra parte, 33 pacientes (15,9%) fueron derivados desde atención primaria, mayoritariamente por su pediatra.

	Frecuencia	Porcentaje
Polidipsia	192	92,8%
Poliuria	185	89,4%
Pérdida de Peso	122	58,9%
Polifagia	92	44,4%
Astenia	44	21,3%
Infección concomitante	21	10,1%
Nicturia	5	2,4%
Abdominalgia	2	1,0%
Hiperglucemia incidental	6	2,9%

Tabla 13. Distribución de los síntomas de presentación expresados como número absoluto y como porcentaje.

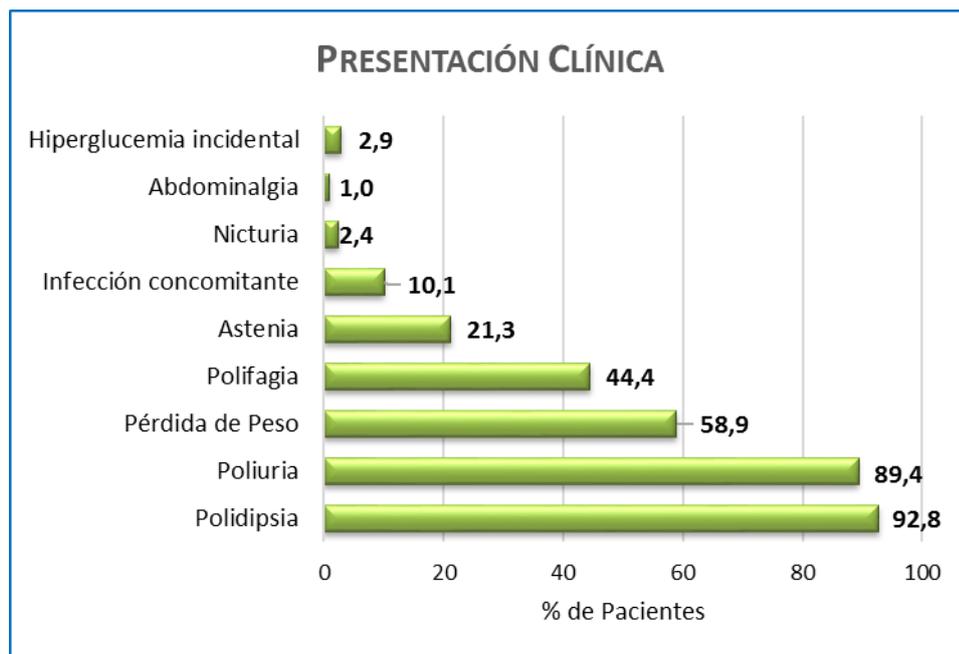


Figura 40. Distribución de los síntomas al momento del debut expresado en porcentaje de pacientes.

La mortalidad fue de 0%. Sin embargo, hallamos un caso de debut en período de lactante, con retraso en el diagnóstico, y cetoacidosis grave al debut, que presenta secuelas neurológicas importantes (encefalopatía incapacitante).

5.1.6 Datos del Ingreso

La media de días de evolución de los síntomas antes de consultar fue muy variable (mediana 20 días, p25-75 9-30 días).

Se valoraron las posibles correlaciones entre días de evolución de los síntomas antes de consultar y: HbA1c al momento del debut, péptido C tras estímulo al debut y edad al debut. Se encontró una relación positiva y estadísticamente significativa entre los días en acudir y la HbA1c al debut ($p < 0,0001$). Así mismo, la edad al debut se correlacionó de manera positiva y estadísticamente significativa con los días de evolución antes del debut ($p < 0,0001$) y péptido C tras estímulo al debut ($p = 0,04$). No se encontró relación entre días en acudir y péptido C tras estímulo al debut ($p = 0,91$).

Variable 1	Variable 2	Coef. de correlación	Nivel de significación
Días de evolución de síntomas	HbA1c al debut	0,473	p<0,001
Días de evolución de síntomas	Edad al debut	0,314	p<0,001
Edad al debut	Días de evolución de síntomas	,314	p<0,001
Edad al debut	Péptido C estímulo al debut	,155	p=0,04

Tabla 14. Correlaciones entre la variable días en acudir y HbA1c al debut, edad al debut y péptido C al debut.

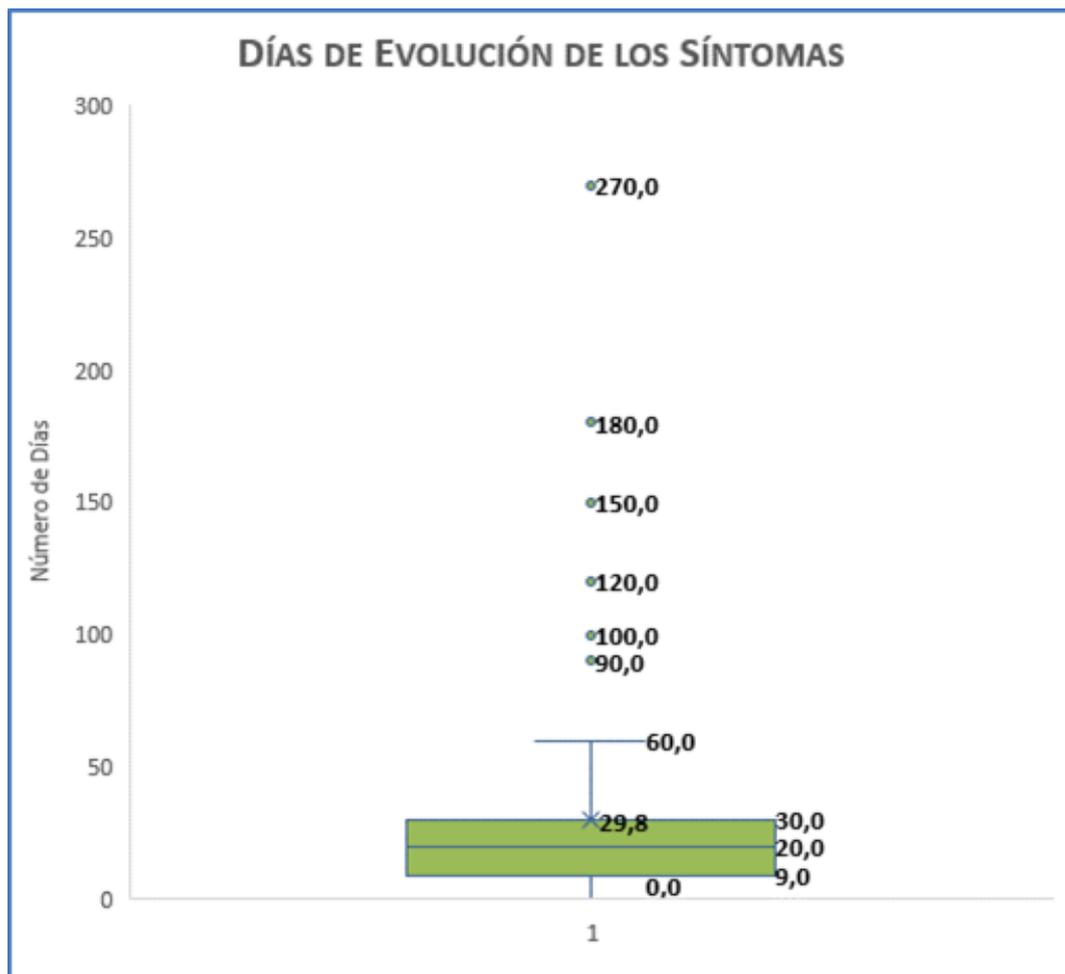


Figura 41. Gráfica de días de evolución antes de consultar.

La media de días de estancia hospitalaria fue de $8,5 \pm 2,9$ días. El 6,3% (n=13) de la muestra ingresó en la unidad de cuidados intensivos, el resto directamente en planta de hospitalización pediátrica.

En cuanto al tratamiento con Insulina, 183 pacientes (88,4% de la muestra), recibieron tratamiento endovenoso, 24 pacientes (11,6%) se trataron con insulino terapia subcutánea intensiva desde el inicio.

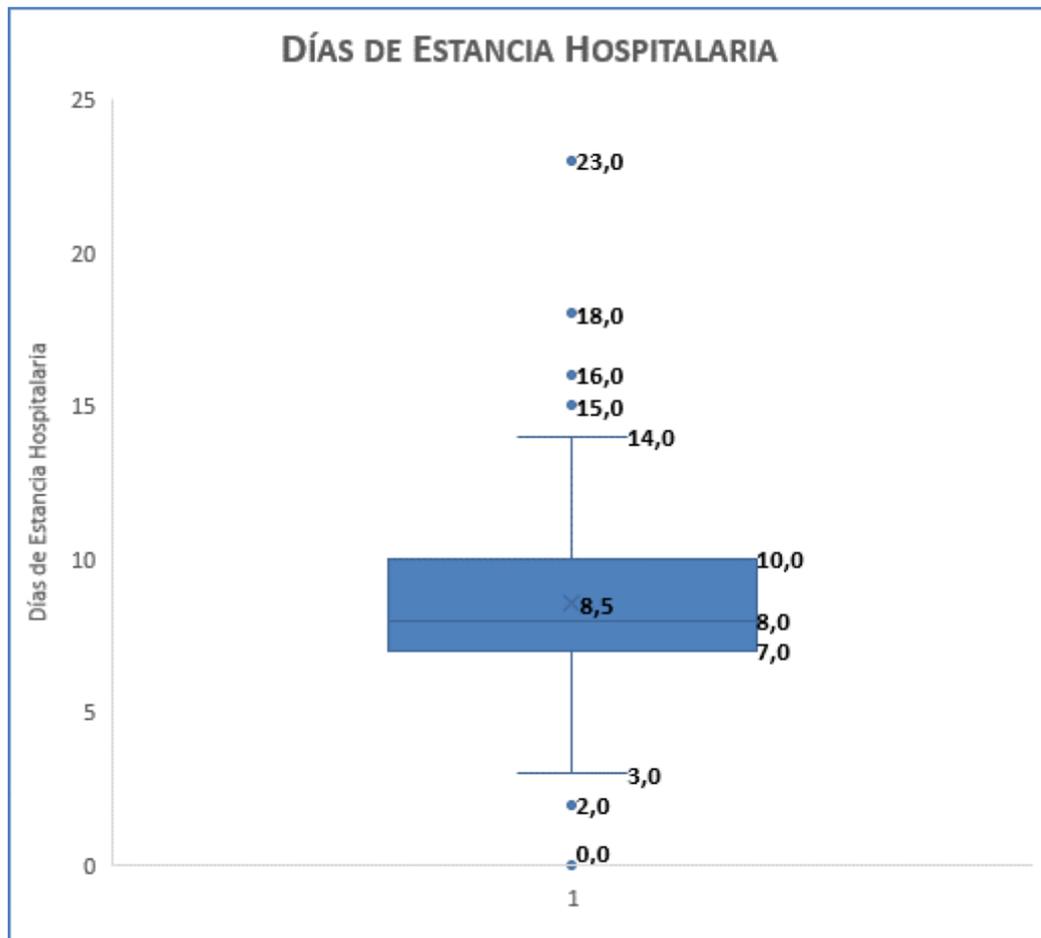


Figura 42. Gráfica de días de estancia hospitalaria.

5.1.7 Analítica al Ingreso

Se valoraron los siguientes datos al momento del debut: glucemia, cetonemia, pH y bicarbonato.

	Media	Desvío Estándar	N
Glucemia	446,2 mg/dL	161,7 mg/dL	204
Cetonemia	4,1 mmol/L	2,4 mmol/L	109
pH	7,3	0,1	201
Bicarbonato	17,4 mEq/L	5,8 mEq/L	197

Tabla 15. Principales datos de laboratorio expresados en media y desvío estándar.

El valor medio de glucemia al debut fue de 446,2 ±161,7 mg/dl.

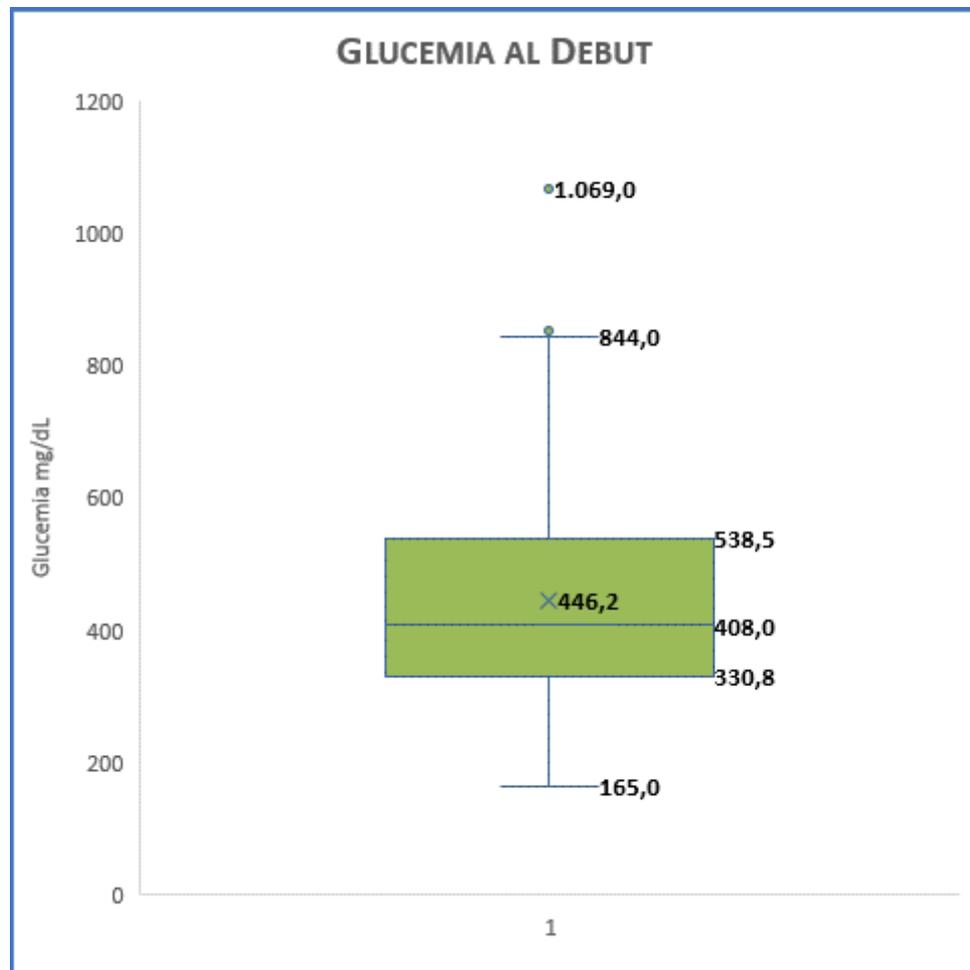


Figura 43. Gráfica que expresa valor de glucemia y su variabilidad.

Se registraron dato de cetonuria o cetonemia en 163 pacientes (44 datos perdidos), resultando positivos en 144 de los mismos (69,6%) y negativos en 19 (9,2%). Dado que se trata de un método relativamente novedoso, se midió cetonemia capilar solo en 109 casos, con una media de $4,1 \pm 2,4$ mmol/l.

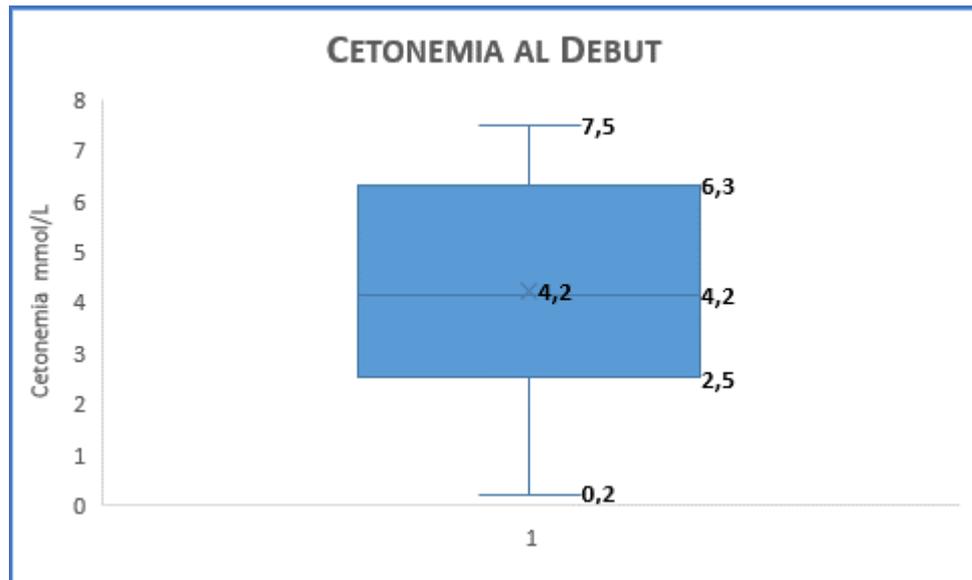


Figura 44. Gráfica que expresa valor de cetonemia y su variabilidad.

El valor medio de pH fue $7,31 \pm 0,11$ y la media de bicarbonato $17,4 \pm 5,8$ mEq/l. El 42% (n=87) de la muestra presentó cetoacidosis al debut de la enfermedad, 4,8% (n=10) cetacidosis grave, según la clasificación de la ISPAD.²⁷

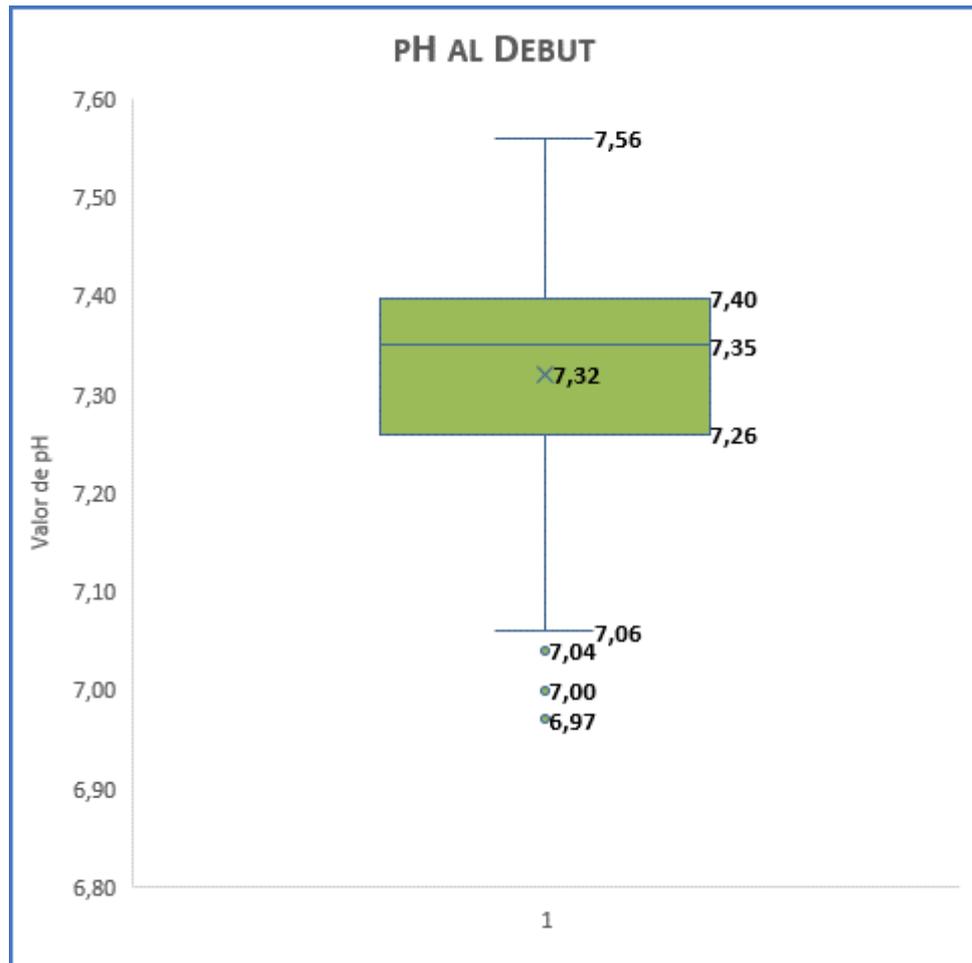


Figura 45. Gráfica que expresa valor de pH al momento del debut y su variabilidad.

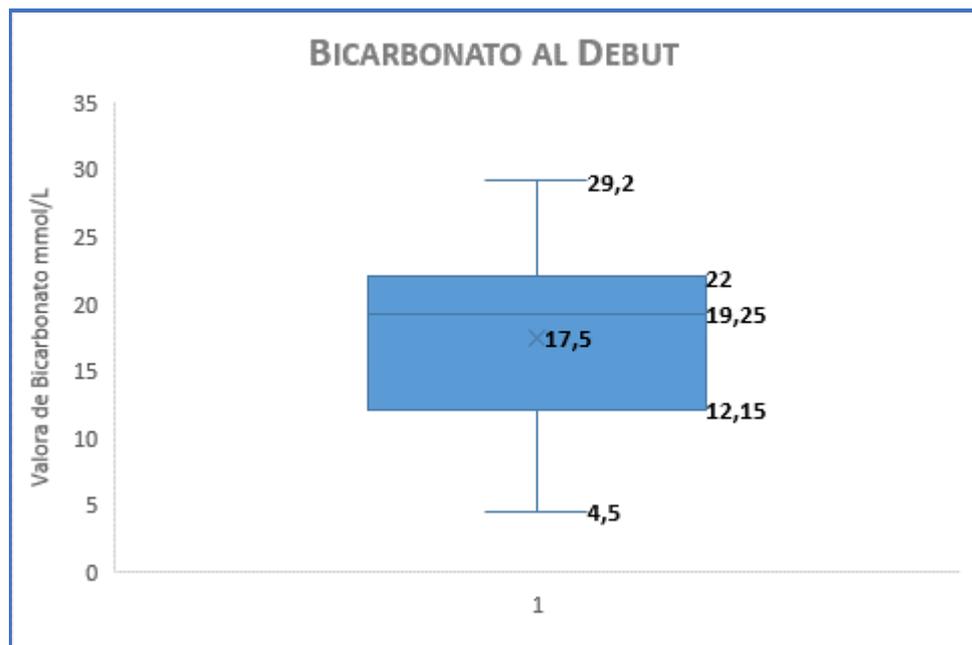


Figura 46. Gráfica que expresa valor de bicarbonato al momento del debut y su variabilidad.

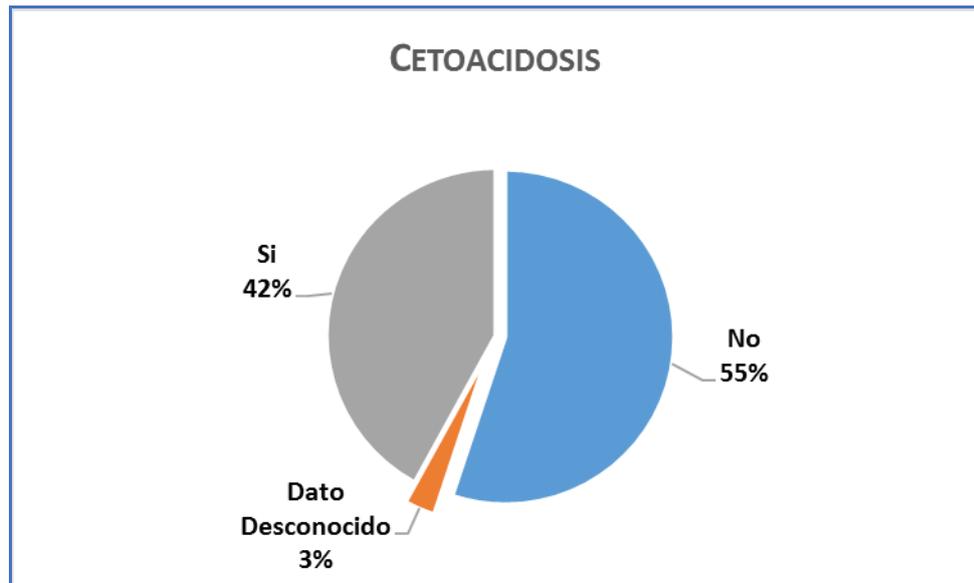


Figura 47. Porcentaje de pacientes con y sin cetoacidosis al momento del debut

5.1.8 Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

Se constató el valor de HbA1c al momento del debut en 192 casos. La media de al debut fue de 11,5% ($\pm 2,31$).

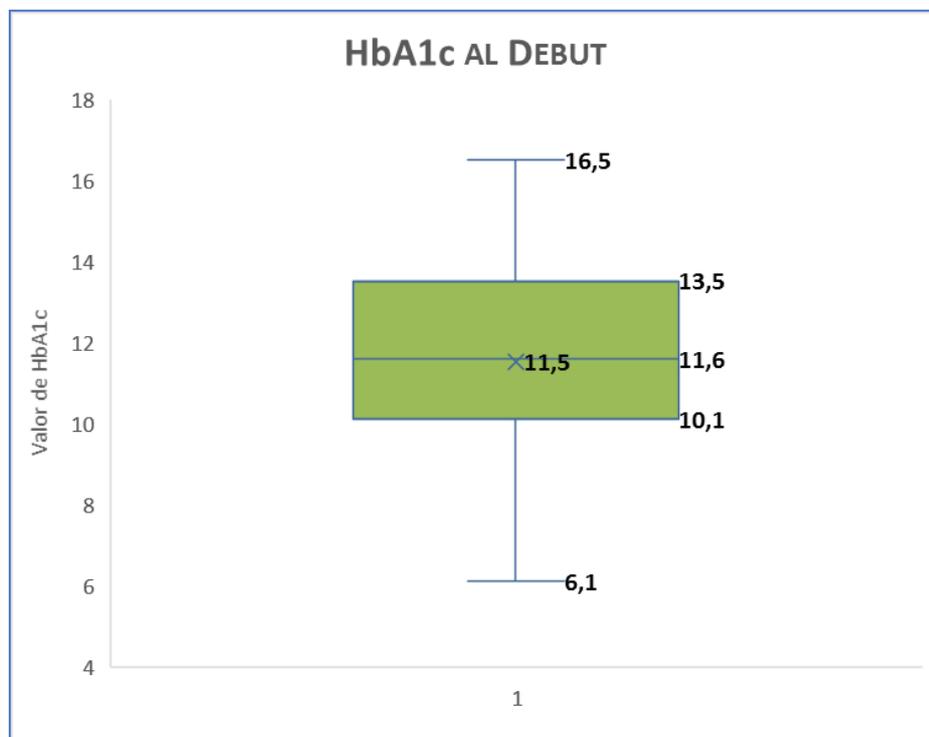


Figura 48. Gráfica que expresa valor de HbA1c al momento del debut y su variabilidad.

5.1.9 Reserva Pancreática al Debut

Se valoró la reserva pancreática mediante Péptido C basal y a los 7 minutos de estímulo con Glucagón en dos momentos (al debut y al mes del mismo). La media de péptido C basal al debut fue de $0,5 \pm 0,4$ mmol/L (n=190) y tras estímulo $0,9 \pm 0,8$ mmol/L (n=182). Aproximadamente al mes del momento del debut, la media de péptido C basal fue de $0,8 \pm 0,5$ mmol/L (n=178) y la media tras estímulo con glucagón $1,8 \pm 1,2$ mmol/L (n=170).

	Péptido C Basal	Péptido C 7 minutos (tras estímulo con Glucagón)
Al Debut	$0,5 \pm 0,4$ mmol/L (n=190)	$0,9 \pm 0,8$ mmol/L (n=182)
Al mes del Debut	$0,8 \pm 0,5$ mmol/L (n=178)	$1,8 \pm 1,2$ mmol/L (n=170)

Tabla 16. Péptido C Basal y tras estímulo con glucagón al momento del debut y un mes después expresado en media y desvío estándar.

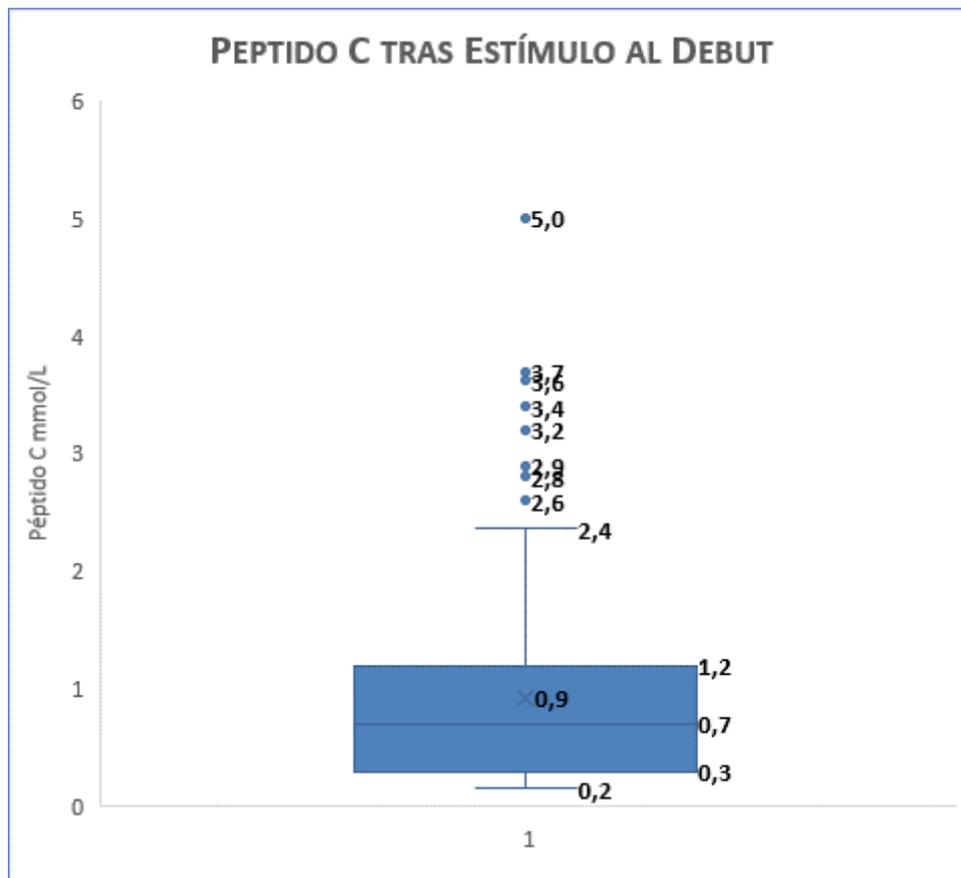


Figura 49. Péptido C tras estímulo con glucagón al momento del debut

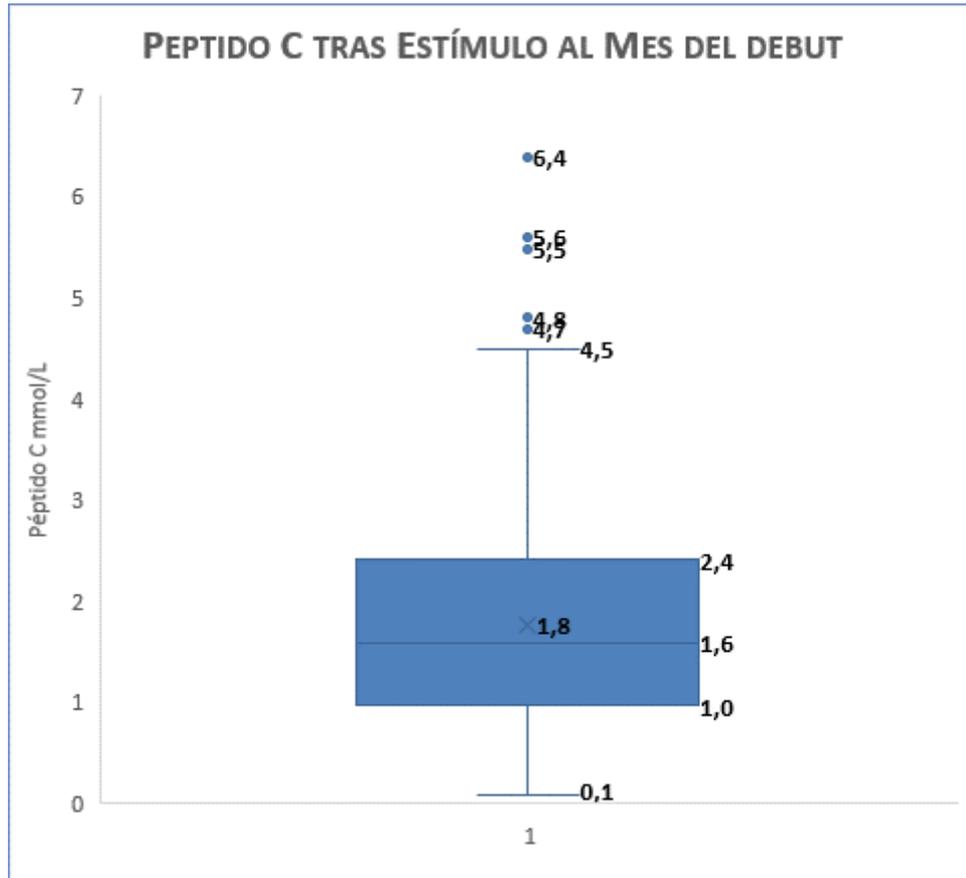


Figura 50. Péptido C tras estímulo con glucagón al mes del debut

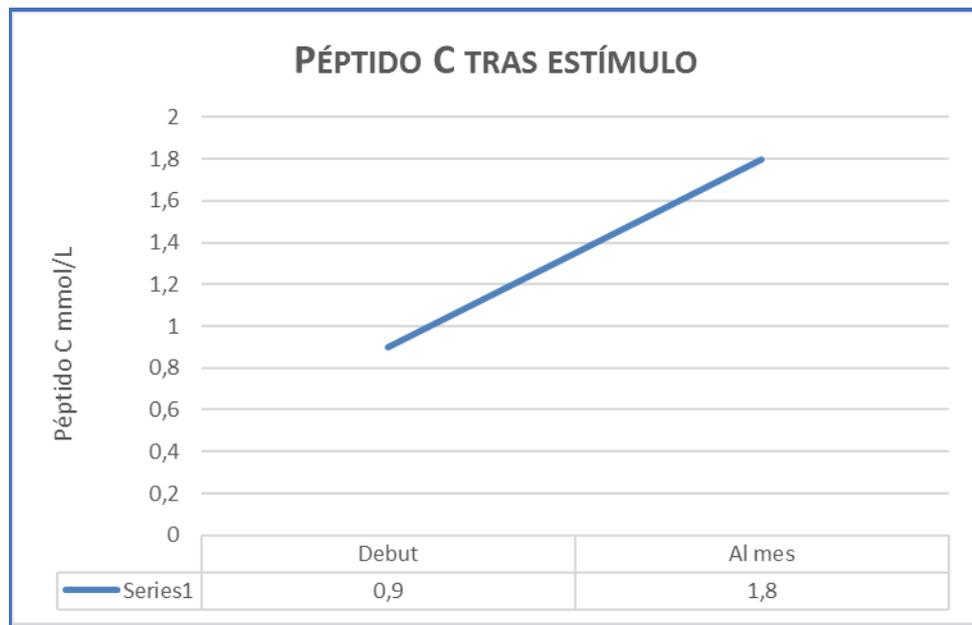


Figura 51. Péptido C tras estímulo con glucagón al momento del debut

5.1.10 Análisis de la Predisposición Genética

El análisis de HLA II se realizó en 57,0% (n=118) de los pacientes. El 94,0% (n=111) de los mismos presentó HLA II de riesgo para desarrollar DM1. La combinación más frecuente fue DQ2/DQ8 presente en un 31,4% de la muestra. Luego siguieron las combinaciones DQ2 o DQ8 con otro DQ (DQX). Finalmente, las formas homocigotas fueron las menos frecuentes con un 11,0% para DQ2/DQ2 y 7,6% para DQ8/DQ8.

	Frecuencia	Porcentaje
No HLA de Riesgo	7	5,9%
DQ 8 Homocigoto	9	7,6%
DQ2 Homocigoto	13	11,0%
DQ8/DQX	21	17,8%
DQ2/DQX	31	26,3%
DQ2/DQ8	37	31,4%
Total	118	100,0%

Tabla 17 Distribución de HLA II expresado en número de pacientes y en porcentaje. DQX: cualquier DQ excepto DQ2 o DQ8.

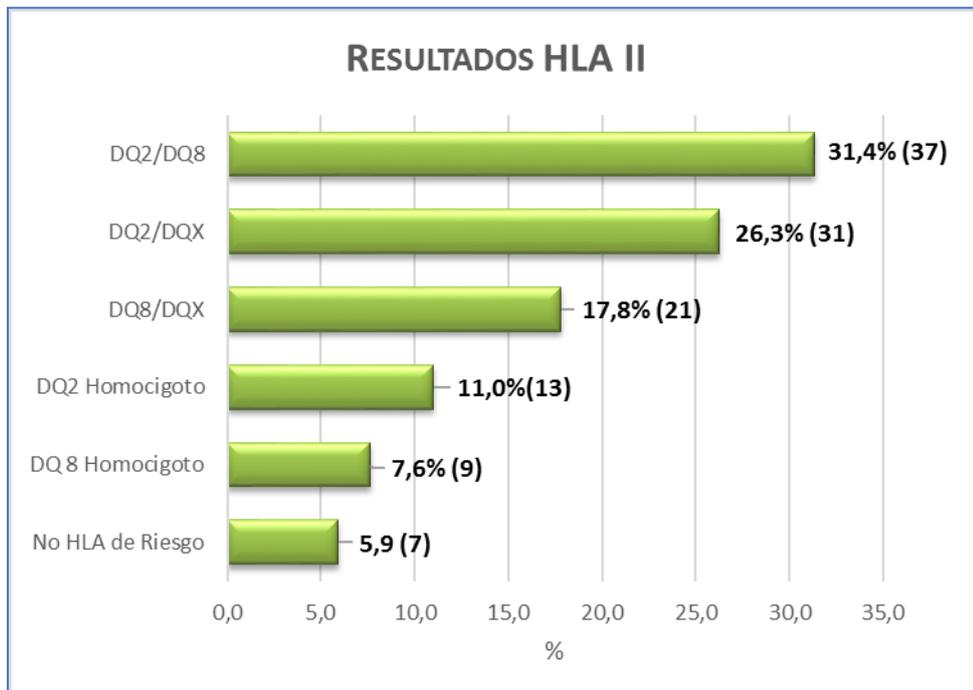


Figura 52. Distribución de la frecuencia de haplotipo HLA II. DQX: cualquier DQ excepto DQ2 o DQ8.

5.1.11 Anticuerpos Célula β Pancreática

Se valoraron los resultados de los siguientes anticuerpos: anticuerpos anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GADA), los anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2), los anticuerpos anti-insulina (IAA) y anti-islole pancreático (ICA). En el período inicial del estudio, aproximadamente hasta el año 1998, el estudio fue realizado exclusivamente en el Laboratorio del Hospital de Cruces (Dr. Luis Castaño). A partir de ese momento, el laboratorio de nuestro hospital HUMV comenzó a medir GADA e IA2, hasta el año 2007 con técnica de RIA y posteriormente mediante ELISA.

Existe un breve período de coexistencia de ambos estudios y pacientes en los que la muestra fue remitida también al Hospital de Cruces para confirmar la negatividad de los mismos o completar con otros anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos anti-Zinc). Para evitar un sesgo de migración, dado que se utilizaron diferentes métodos, hemos optado por variables categóricas (positivo/negativo).

En el momento del debut, los GADA se midieron en 196 pacientes (94,7% de la muestra), resultando positivos en 145 (74%) y negativos en 51 (26%).

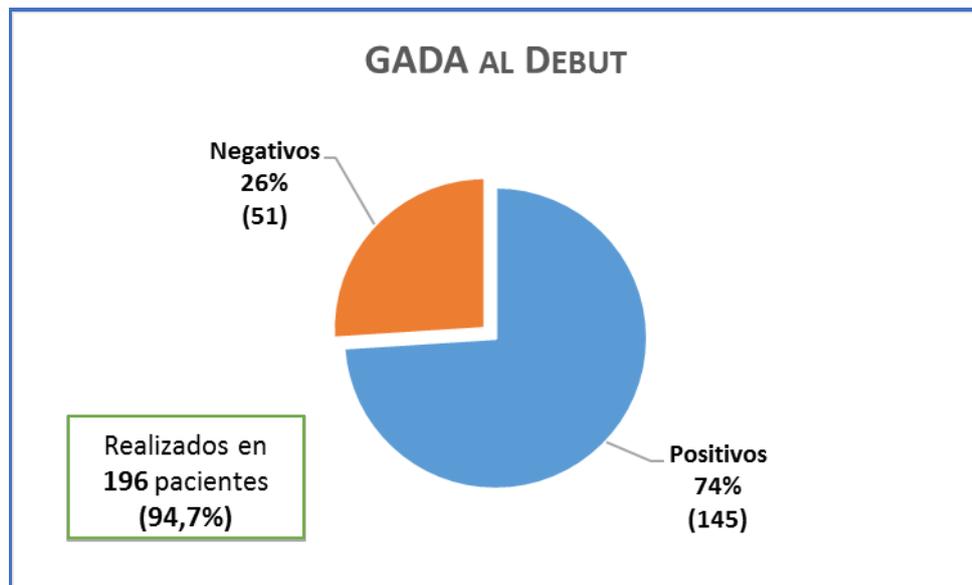


Figura 53. Resultado de anticuerpos anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GADA) al momento del debut en porcentaje de pacientes

Los IA2 se midieron en 193 pacientes (93,2% de la muestra) resultando positivos en 140 (73%) y negativos en 53 (27%).

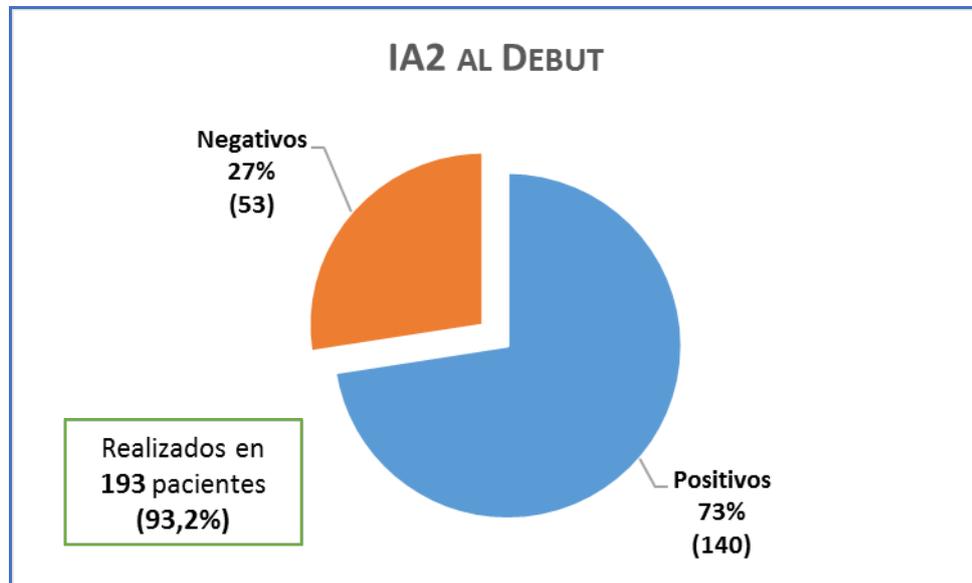


Figura 54. Resultado de anticuerpos anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2) al momento del debut en porcentaje de pacientes

Los IAA solo se midieron en 88 pacientes (42,5% de la muestra) como parte de un estudio del Dr. Castaño, resultando positivos en 73 (83%) y negativos en 15 (17%).

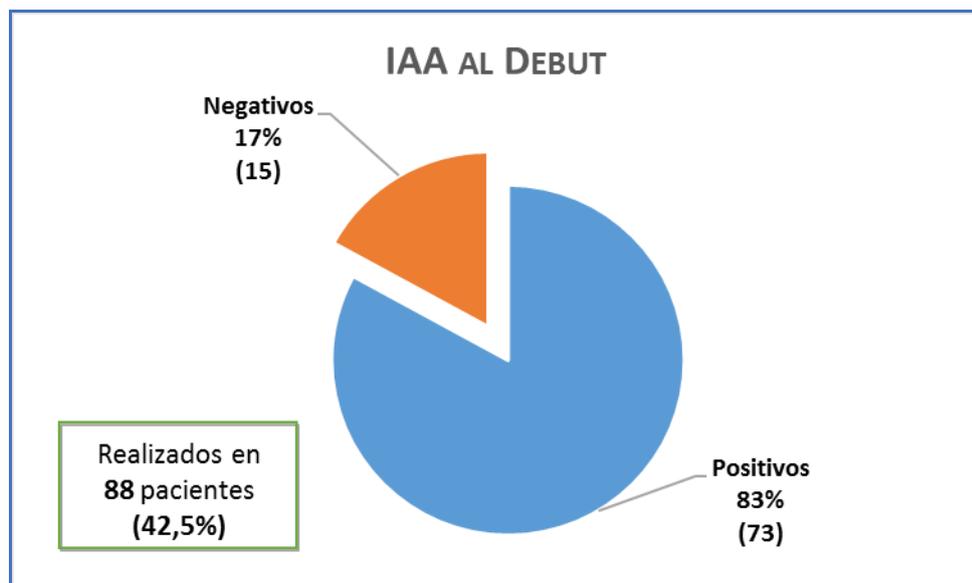


Figura 55. Resultado de anticuerpos anti-insulina (IAA) al momento del debut en porcentaje de pacientes

En 7 pacientes (3,4% de la muestra), los anticuerpos GADA e IA2 fueron negativos en el momento del debut. En tres de estos casos, resultaron positivos al repetir el estudio meses después. En un paciente los resultados fueron negativos en el control. En tres casos no se repitieron anticuerpos.

En cuatro pacientes (1,9%) no se estudiaron anticuerpos al debut.

5.2 Comparaciones entre Grupos Etarios

5.2.1 Analítica al Ingreso

Se realizó una comparación de la media de resultados de laboratorio por grupo etario encontrando diferencias estadísticamente significativas en las cifras de bicarbonato, siendo la media más baja en el grupo de 0 a 4 años ($p=0,025$).

No se encontraron diferencias entre las medias de glucemia al debut ($p=0,25$), cetonemia ($p=1$), ni pH ($p=0,7$).

Las medias de valores de laboratorio se resumen en la siguiente tabla:

	Total	0-4 años	5-9 años	10-14 años	
Glucemia (mg/dl)	438,1±173,9 (n=206)	450,0±171,8 (n=34)	458,8±182,8 (n=78)	4515,7±165,8 (n=94)	p=0,25
Cetonemia (mmol/l)		4,0±2,8	3,7±2,3	5,0±1,9	p=1
pH	7,28±0,53 (n=201)	7,29±0,13 (n=33)	7,24±0,08 (n=78)	7,31±0,10 (n=90)	p=0,7
Bicarbonato	17,2±5,8 (n=194)	14,6±7,02 (n=32)	18,2±5,2 (n=75)	17,2±5,6 (n=87)	<u>p=0,025</u>

Tabla 18. Comparación entre grupos etarios de principales resultados de laboratorio al momento del debut.

5.2.2 Presencia de Cetoacidosis

En cuanto a la cetoacidosis como forma de presentación al diagnóstico, no se confirmó una relación estadísticamente significativa entre la edad como dato aislado y la presencia o no de acidosis como forma de presentación al debut ($p=1$). En la comparación entre grupos etarios, la diferencia existente se mantuvo al límite de la significación estadística ($p=0,075$), siendo menos frecuente como forma de presentación en el grupo de 5 a 9 años.

Acidosis	Grupo 0-4 años		Grupo 5-9 años		Grupo 10-14 años		Total	
Si	17	50%	26	33,8%	44	48,3%	87	42,0%
No	17	50%	51	66,2%	47	51,7%	115	55,6%
Perdidos	0		1		4		5	2,4%
Total	34	100%	78	100%	95	100%	207	100%

Tabla 19. Comparación entre grupos etarios de forma de presentación al debut (con o sin cetoacidosis).

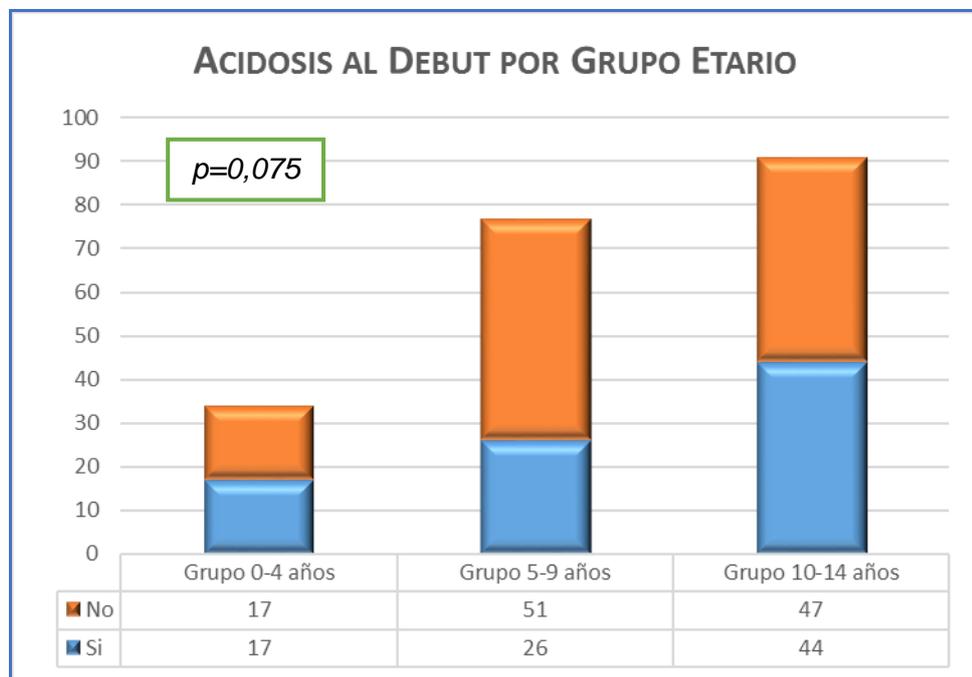


Figura 56. Comparación entre grupos etarios de forma de presentación al debut (con o sin cetoacidosis).

En cuanto a la presencia de acidosis grave al momento del debut, tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos ($p=0,56$).

Acidosis Grave	Grupo 0-4 años		Grupo 5-9 años		Grupo 10-14 años		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	3	8,8%	3	3,8%	4	4,3%	87	42,0%
No	31	91,2%	74	96,2%	87	95,6%	115	55,6%
Perdidos	0		1		4		5	2,4%
Total	34	100%	78	100%	95	100%	207	100%

Tabla 20. Comparación entre grupos etarios de la presencia de acidosis grave al momento del debut.

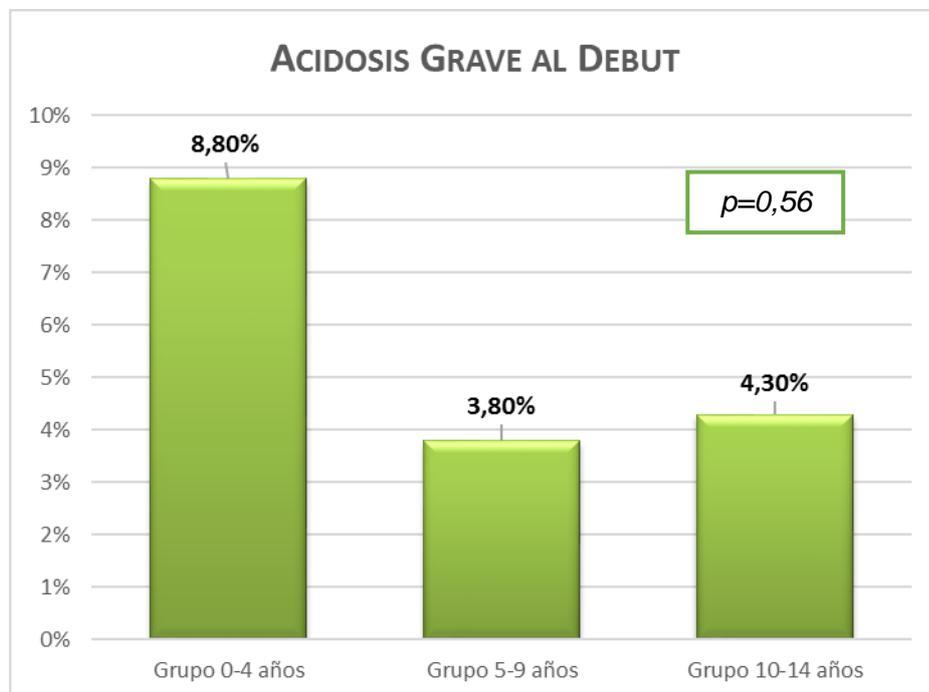


Figura 57. Comparación entre grupos etarios de la presencia de acidosis grave al momento del debut, expresado como porcentaje sobre el total de pacientes de ese grupo etario.

5.2.3 HbA1c al Debut

Se realizó una comparación entre las medias de HbA1c al momento del debut en los diferentes grupos etarios encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), resultando más elevada en el grupo de 10 a 14 años y más baja en el grupo de 0 a 4 años. Dato confirmado en 192 casos.

	N	Media	Desviación Estándar
0-4 años	31	10,0	2,4
5-9 años	76	11,3	2,2
10-14 años	85	12,0	2,2
Total	192	11,5	2,3

Tabla 21. HbA1c por grupo etario expresada en media y desvío estándar.

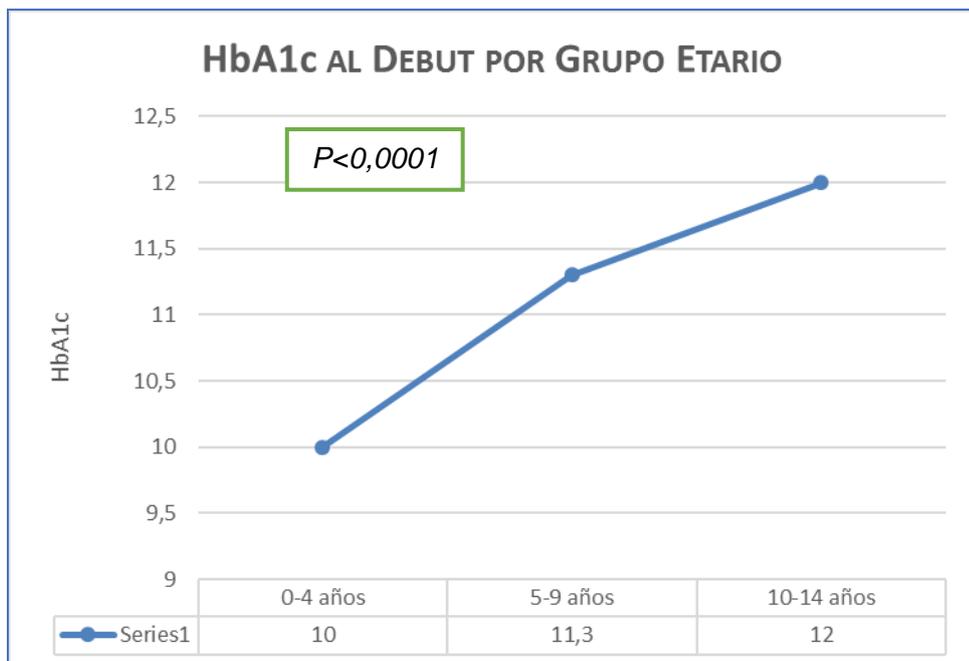


Figura 58. Nivel de HbA1c por grupo etario expresado en media.

5.2.4 Reserva Pancreática al Debut y al Mes

Se realizó una comparación del valor de Péptido C tras estímulo con glucagón, al debut y al mes en los diferentes grupos etarios. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al debut ($p=0,08$), pero sí al mes ($p<0,001$) siendo significativamente más bajo en el grupo de 0 a 4 años.

	N	Media	Desviación Estándar
0-4 años	27	0,60	0,53
5-9 años	72	0,91	0,72
10-14 años	84	0,98	0,85
Total	183	0,90	0,80

Tabla 22. Péptido C tras estímulo al debut expresado en media y desvío estándar. Comparación entre grupos.

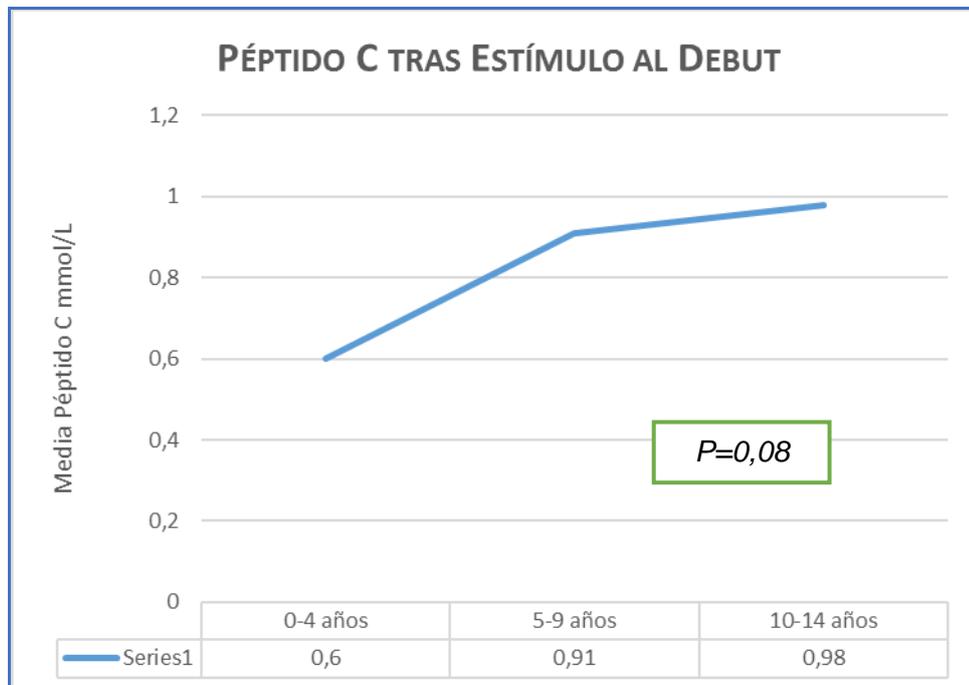


Figura 59. Péptido C tras estímulo al debut. Comparación entre grupos expresado en media.

	N	Media	Desviación Estándar
0-4 años	24	0,81	0,59
5-9 años	68	1,62	1,03
10-14 años	78	2,16	1,26
Total	170	1,80	1,20

Tabla 23. Péptido C tras estímulo al mes del debut expresado en media y desvío estándar. Comparación entre grupos.

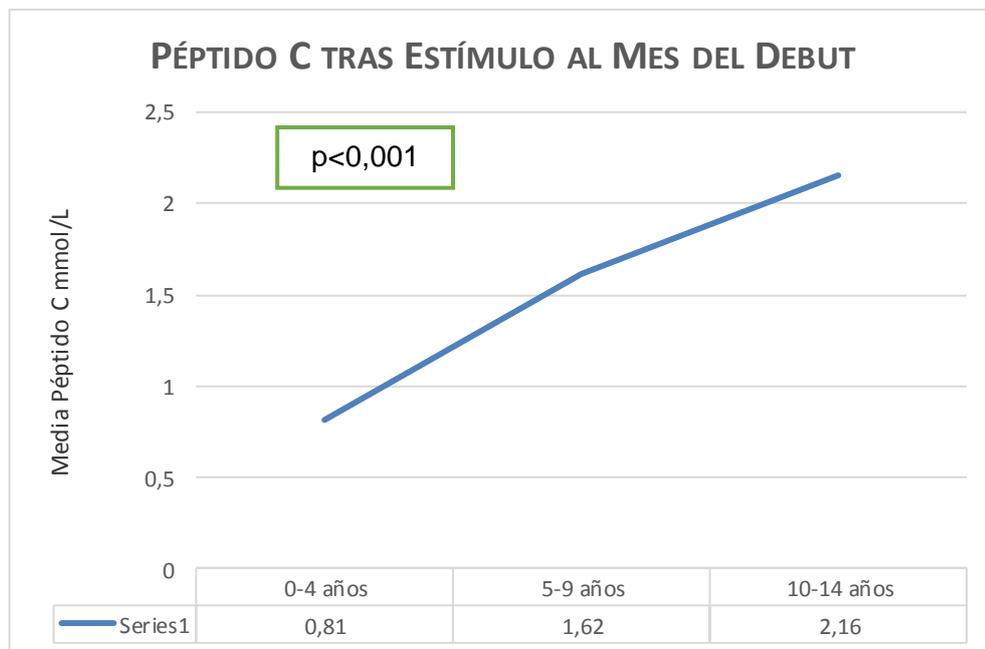


Figura 60. Péptido C tras estímulo al mes del debut. Comparación entre grupos expresado en media.

Se valoró también la posible correlación entre los valores de HbA1c al debut y al mes, y el valor de Péptido C al debut y al mes, encontrando una correlación negativa entre HbA1c al debut y Péptido C tras estímulo al debut. Dicha asociación se encuentra al límite de la significación estadística ($p=0,052$). En cuanto a la asociación HbA1c al mes y Péptido C tras estímulo al mes se observa que no tienen correlación ($p=0,16$).

Variable 1	Variable 2	Coef. de correlación	Nivel de significación
HbA1c al debut	Péptido C tras estímulo al debut	-0,148	p=0,052
HbA1c al debut	Péptido C tras Estímulo 1 Mes	0,0	p=1
HbA1c al mes	Péptido C tras estímulo al debut	-,178*	p=0,026
HbA1c al mes	Péptido C tras Estímulo 1 Mes	-,116	p=0,161

Tabla 24. Correlaciones entre HbA1c y Péptido C tras estímulo

5.2.5 Anticuerpos Célula β Pancreática

Se realizó una comparación entre grupos de la presencia de anticuerpos positivos o negativos al momento del debut.

En el caso de GADA, en el grupo de 0 a 4 años se analizó en 33 de los 34 pacientes, resultando positivo en un 66,7% ($n=22$). En el grupo de 5 a 9 años, se registraron resultados en 73 de los 78 pacientes, resultando positivos en un 71,2%

(n=52). En el grupo de 10 a 14, con resultados en 90 de los 95 pacientes, GADA resultaron positivos en 78,9% de los casos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0,3$).

	0-4 años		5-9 años		10-14años	
Positivos	66,7%	22	71,2%	52	78,9%	71
Negativos	33,3%	11	28,8%	21	21,1%	19
Total	100%	33	100%	73	100%	90

Tabla 25. Comparación entre grupos etarios de los resultados de GADA al momento del debut.

Los IA2 se analizaron en 193 pacientes. En el grupo de 0 a 4 años se hallaron resultados en 32 de los 34 pacientes, resultando positivo en un 78,1% (n=25). En el grupo de 5 a 9 años, obtuvimos resultados en 74 de los 78 pacientes, resultando positivos en un 73% (n=54). En el grupo de 10 a 14, resultados en de los 87 pacientes, con IA2 positivos en 70,1% de los casos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0,7$).

	0-4 años		5-9 años		10-14años	
Positivos	78,1%	25	73%	54	70,1%	61
Negativos	21,9%	7	27%	20	29,9%	26
Total	100%	32	100%	74	100%	87

Tabla 26. Comparación entre grupos etarios de los resultados de IA2 al momento del debut.

En el caso de IAA se analizaron en 88 pacientes. En el grupo de 0 a 4 años se analizaron resultados en 11 de los 34 pacientes, resultando positivo en un 100%. En el grupo de 5 a 9 años, con resultados en 32 de 78 pacientes, resultando positivos en un 87,5% (n=28). En el grupo de 10 a 14, resultados en de los 45 pacientes, con un 46,6% (n=34) de positivos. Fue el único anticuerpo en el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0,045$), con menor porcentaje de positivos en el grupo de 0 a 14 años.

	0-4 años		5-9 años		10-14 años	
Positivos	100%	11	87,5%	28	75,6%	34
Negativos	0%	0	12,5%	4	24,4%	11
Total	100%	11	100%	32	100%	45

Tabla 27. Comparación entre grupos etarios de los resultados de IAA al momento del debut ($p<0,05$)

5.3 Datos durante la Evolución

5.3.1 Características generales de la muestra

La edad media al momento del estudio fue de $18,4 \pm 7,3$ años. La media de años de evolución fue de $9,4 \pm 6,1$ años.

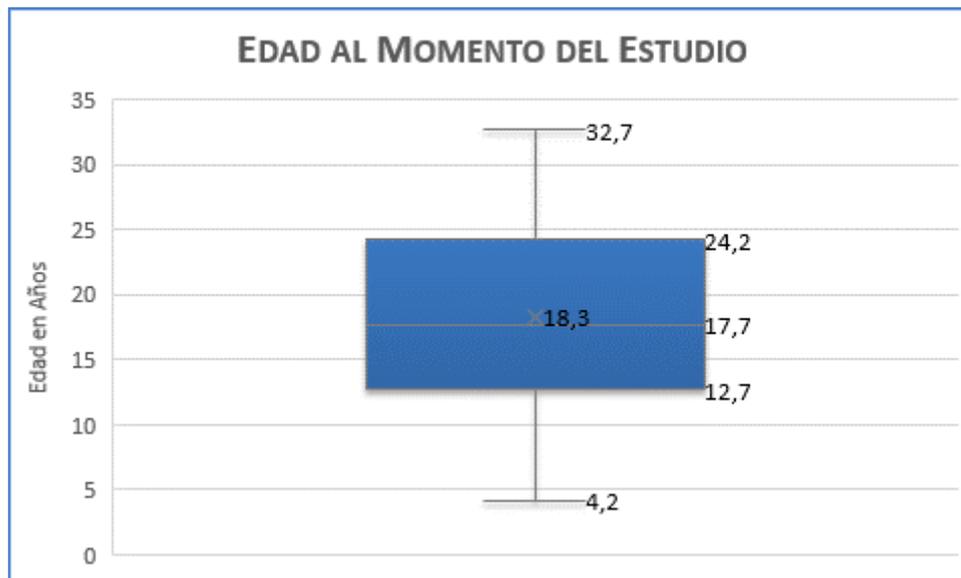


Figura 61. Edad al momento del estudio.

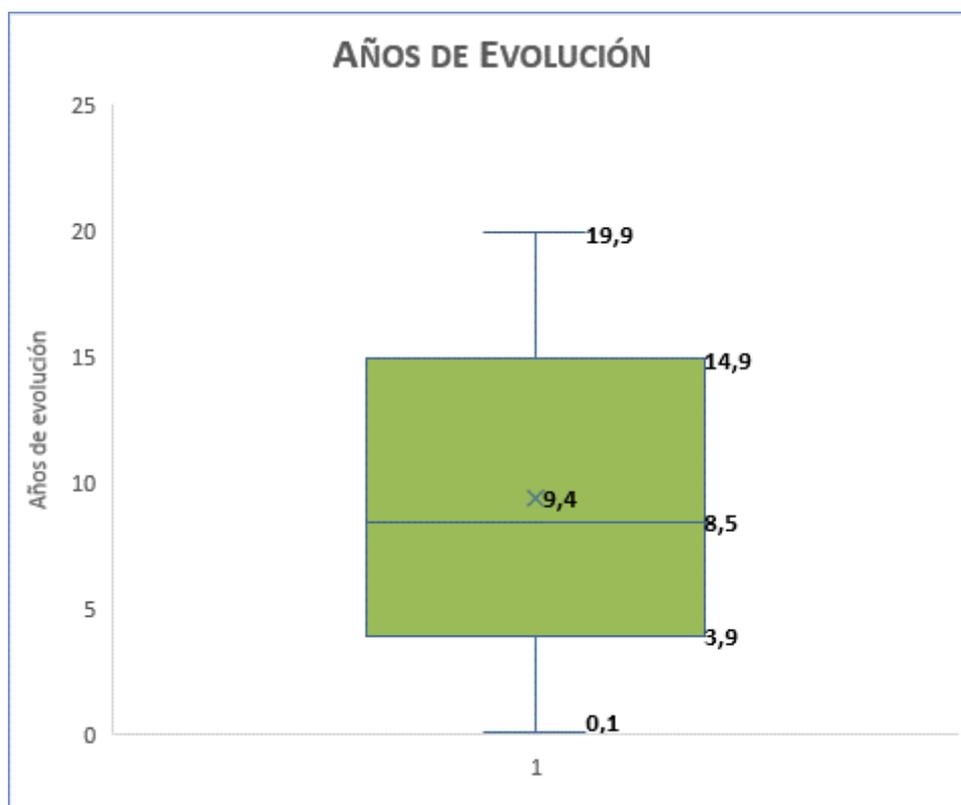


Figura 62. Años de evolución de la diabetes tipo 1 al momento del estudio.

5.3.2 HbA1c

Se valoraron los niveles de HbA1c al momento del debut y al mes y los cambios entre ambos valores en números absolutos y porcentaje obteniendo los siguientes resultados:

	Media HbA1c Debut	Media HbA1c Al mes	Delta Número Absoluto	Delta Porcentaje
0-4 años	10.0 ±2,4 (n=31)	7,9 ±1,0 (n=29)	3,0 ±3,0	24,4 ±18,2
5-9 años	11,3 ±2,2 (n=76)	8,5 ±1,5 (n=69)	3,6 ±3,3	26,5 ±20,4
10-14 años	12.0 ±2,2 (n=85)	8,9 ±1,6 (n=76)	4,1 ±3,6	30,8 ±25,4
Total	11,5 ±2,3 (n=192)	8,5 ±1,5 (n=174)	3,2 ±2,3	25,0 ±18,6

Tabla 28. HbA1c al momento del debut y al mes del mismo, y cambio en número absoluto y porcentaje. Comparación entre grupos etarios.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación por grupos etarios tanto en la HbA1c al debut ($p < 0,0001$) como en la HbA1c al mes ($p = 0,008$), siendo más baja en el grupo de 0 a 4 años y más elevada en el grupo de 10 a 14. No se encontraron diferencias en la disminución de la HbA1c al mes ni en número absoluto ($p = 0,28$), ni en porcentaje ($p = 0,32$).

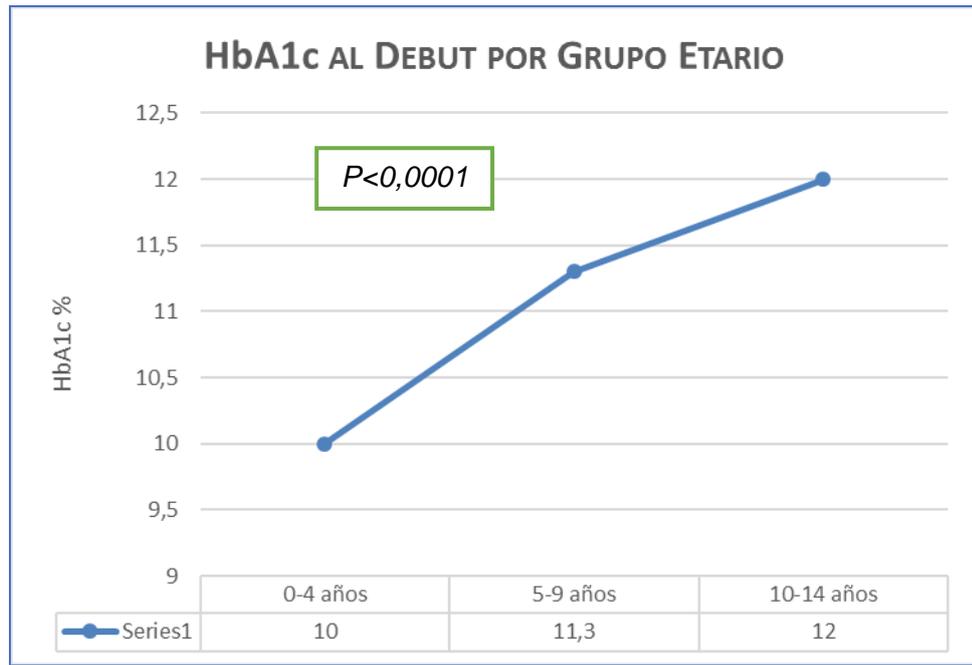


Figura 63. HbA1c al momento del debut expresada en media. Distribución por grupo etario.

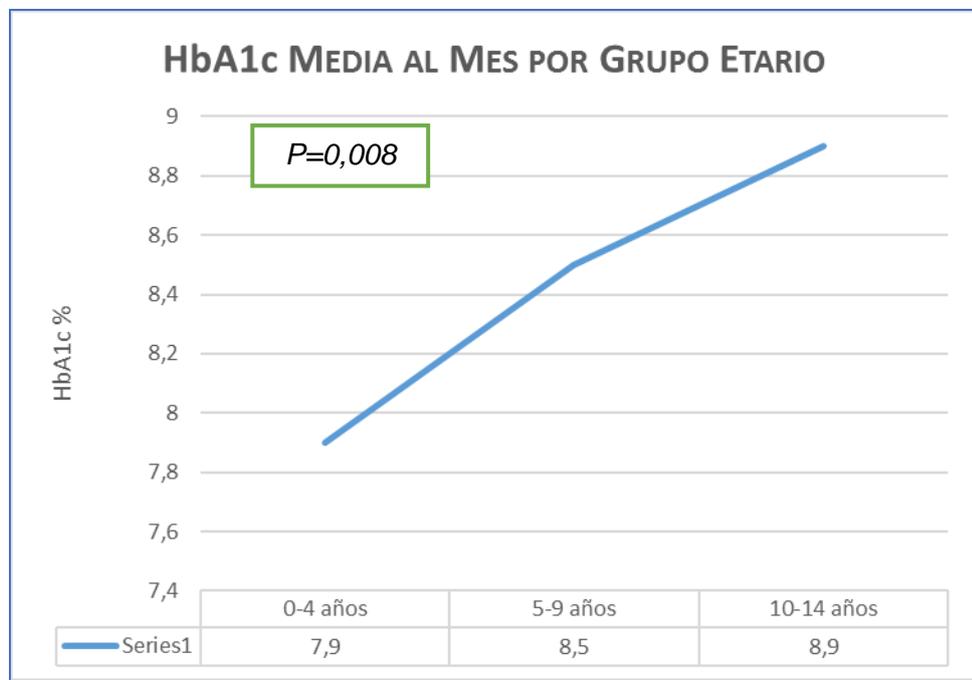


Figura 64. HbA1c al mes del debut expresada en media. Distribución por grupo etario.

Se evaluó también el valor de HbA1c al año del debut, a los 2, 5 y 10 años, en los casos en los que fue posible según el tiempo de evolución. La media al año fue de 7,0% \pm 0,9 (n=195), a los 2 años 7,3% \pm 1,0 (n=182), a los 5 años 7,5 \pm 0,8 (n=120) y a los 10 años 7,6 \pm 0,8 (n=34). En las comparaciones entre grupos se encontraron diferencias en la HbA1c a los 5 años (p=0,043), resultando más elevada en el grupo de 10 a 14 años.

	Media HbA1c 1 año	Media HbA1c 2 años	Media HbA1c 5 años	Media HbA1c 10 años
0-4 años	7,2 \pm0,75 (n=33)	7,2 \pm0,6 (n=32)	7,3 \pm0,5 (n=23)	7,3 \pm0,6 (n=8)
5-9 años	7,0 \pm0,8 (n=77)	7,2 \pm0,7 (n=69)	7,3 \pm0,8 (n=54)	7,6 \pm0,8 (n=23)
10-14 años	7,0 \pm1,0 (n=85)	7,4 \pm1,2 (n=81)	7,7 \pm1,0 (n=43)	8,1 \pm0,7 (n=3)
Total	7,0 \pm0,9 (n=195)	7,3 \pm1,0 (n=182)	7,5 \pm0,8 (n=120)	7,6 \pm0,8 (n=34)
Significación Estadística	<i>p=0,45</i>	<i>p=0,20</i>	<u>p=0,043</u>	<i>p=0,34</i>

Tabla 29. Evolución de HbA1c: al año, dos, cinco y diez años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.

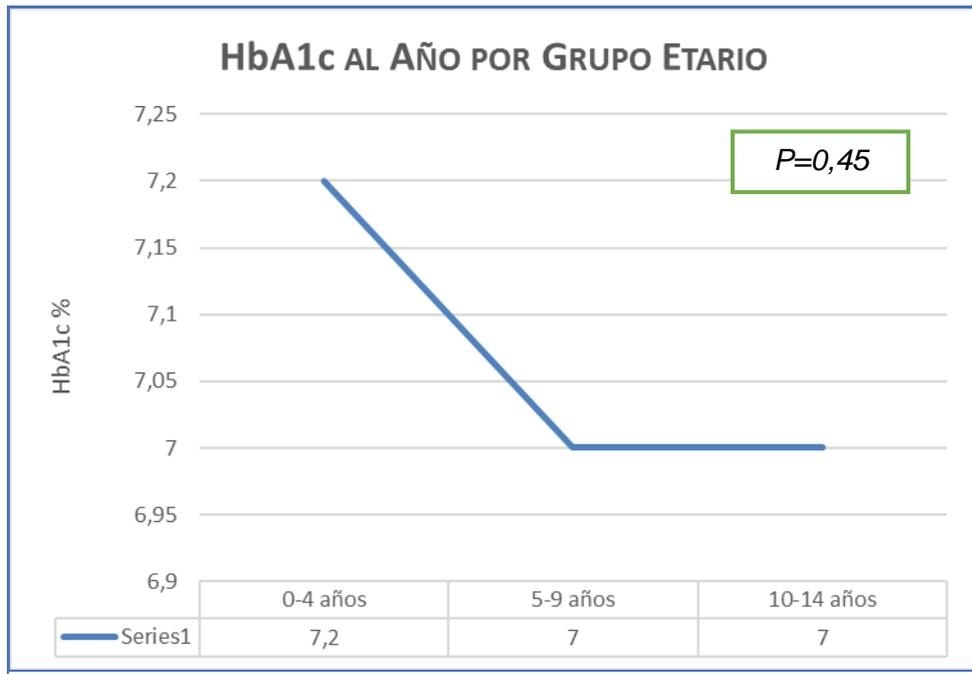


Figura 65. Evolución de HbA1c al año del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.

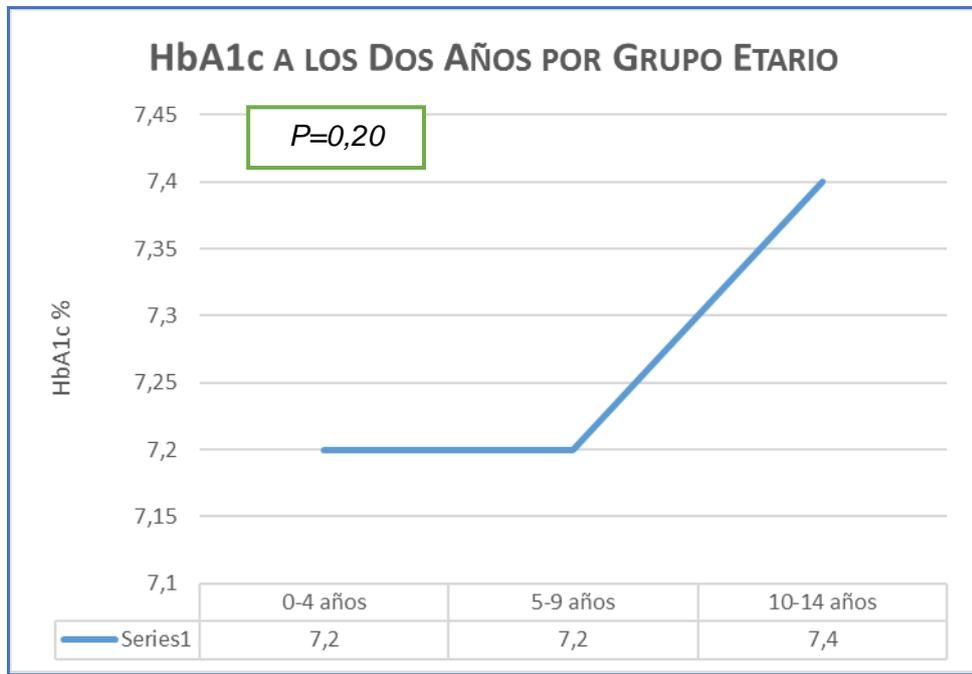


Figura 66. Evolución de HbA1c a los dos años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.

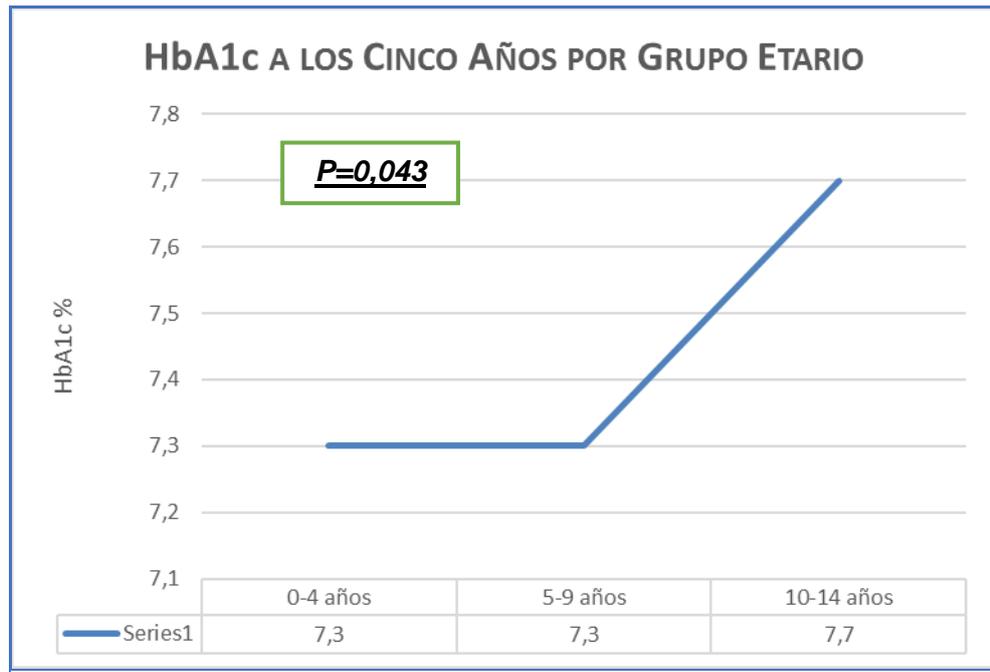


Figura 67. Evolución de HbA1c a los cinco años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.

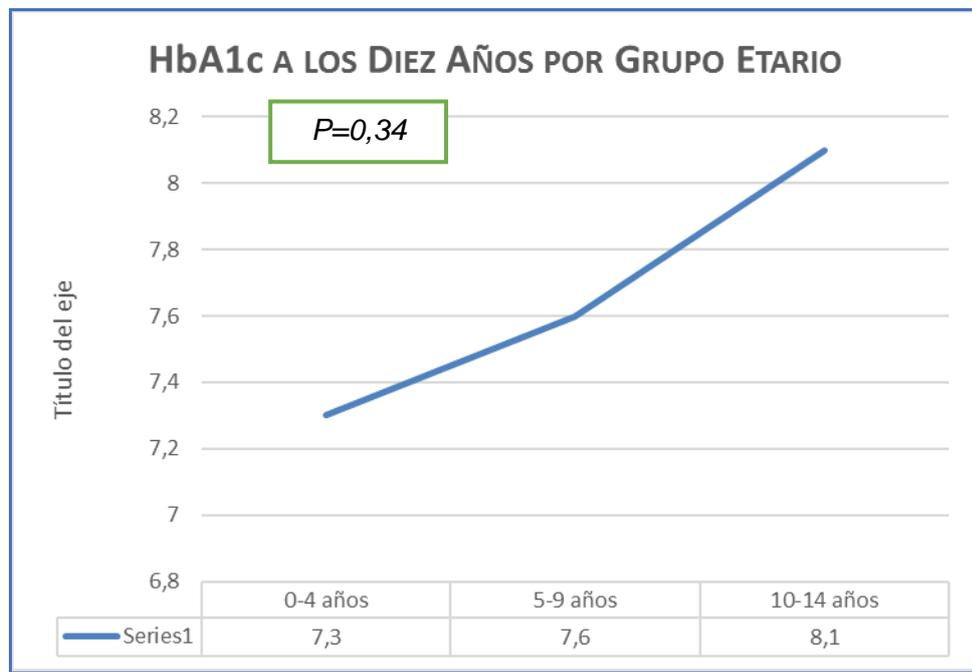


Figura 68. Evolución de HbA1c a los diez años del momento del debut. Comparación entre grupos etarios.

5.3.3 Complicaciones tardías

Se contempló la presencia de complicaciones clásicas durante la evolución: retinopatía, nefropatía, neuropatía. La valoración de las mismas resultó excesivamente complicada debido a la escasa sistematización en el estudio y registro metódico de las mismas, sobre todo en el seguimiento a largo plazo al alta de la consulta de Endocrinología Pediátrica.

Se confirmó la presencia de Retinopatía en 5 pacientes. En todos los casos se trataba de casos leves con grado 1 o retinopatía incipiente, con más de diez años de evolución de DM1.

Número Paciente	Sexo	Edad al Diagnóstico	Edad Actual	HbA1c a los 5 años de Evolución	Años de Evolución al diagnóstico de Retinopatía
131	Mujer	11,2	30,2	9,5	18
139	Mujer	11,1	29,9	8,1	17,8
154	Varón	10,2	27,1	8,2	15,9
162	Mujer	12,5	28,5	7,8	10
186	Mujer	8,3	22,2	9,0	12,9

Tabla 30. Pacientes diagnosticados de retinopatía. Años de evolución de DM1.

Se hallaron indicios de Nefropatía en 5 casos, manifestada en forma de microalbuminuria persistente. Cabe destacar el caso 158, que presentó microalbuminuria desde etapas muy precoces (1,8 años de evolución de DM1) y

recibió tratamiento con captopril desde los 4 años de evolución. Varios pacientes presentaron microalbuminuria transitoria, sobre todo en el período puberal.

Número Paciente	Sexo	Edad al Diagnóstico	Edad Actual	HbA1c a los 5 años de Evolución	Años de Evolución al diagnóstico de Proteinuria Persistente
139	Mujer	11,1	29,9	8,1	17,8
143	Mujer	2,1	20,5	6,4	9,4
158	Mujer	12,4	29,1	7,4	1,8
164	Mujer	5,2	21,2	7,8	14,9
189	Mujer	6	19,5	8,0	8,5

Tabla 31. Pacientes diagnosticados de microalbuminuria persistente. Años de evolución de DM1.

No se registraron casos diagnosticados de Neuropatía diabética.

5.3.4 Patología autoinmune asociada al debut y durante la evolución

Los anticuerpos anti-tiroideos se midieron al debut de la enfermedad y anualmente durante el seguimiento.

Se registraron anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) y anti-tiroglobulina (TG). Se obtuvieron resultados de anticuerpos TPO de 202 pacientes, resultando positivos en 34 (16,8%) de los mismos, 5 (2,5%) de ellos positivos al debut. En

cuanto a los TG, se registraron resultados en 202 pacientes, resultando positivos durante la evolución en 24 (12%) y al debut en 5 (2,5%) de los mismos. Por lo tanto 40 pacientes fueron diagnosticados de tiroiditis. Sin embargo, solo unos pocos presentaron alteración de la función tiroidea. Se trata de un caso de hipertiroidismo (presente al debut) y 4 casos de hipotiroidismo que se desarrollaron durante la evolución, representando un 0,5% y un 2% respectivamente.

	Frecuencia	Porcentaje
Positivos	34	16,8%
Negativos	168	83,2%
Total	202	100%

Tabla 32. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea durante la evolución.

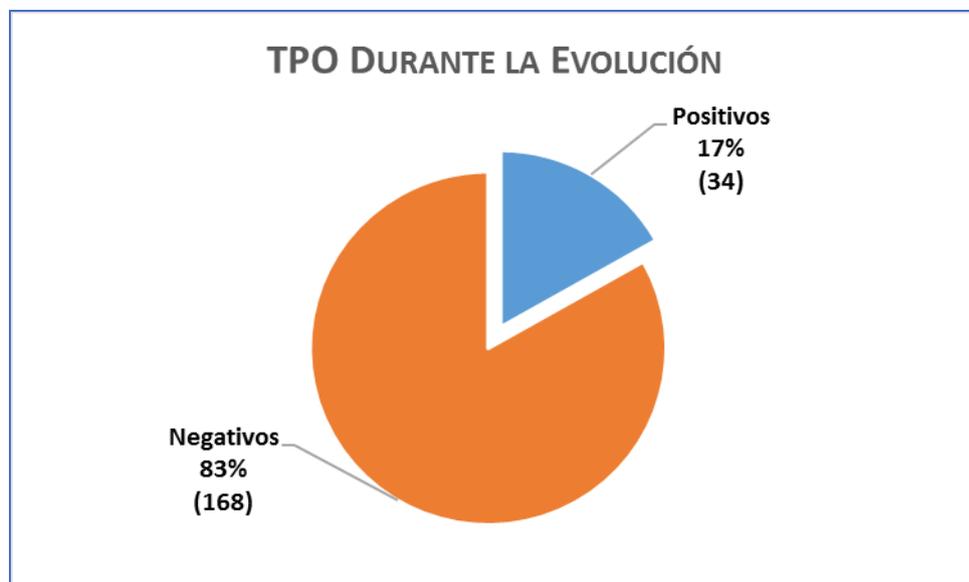


Figura 69. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea durante la evolución.

	Frecuencia	Porcentaje
Positivos	24	11,9%
Negativos	178	88,1%
Total	202	100%

Tabla 33. Anticuerpos anti-tiroglobulina durante la evolución

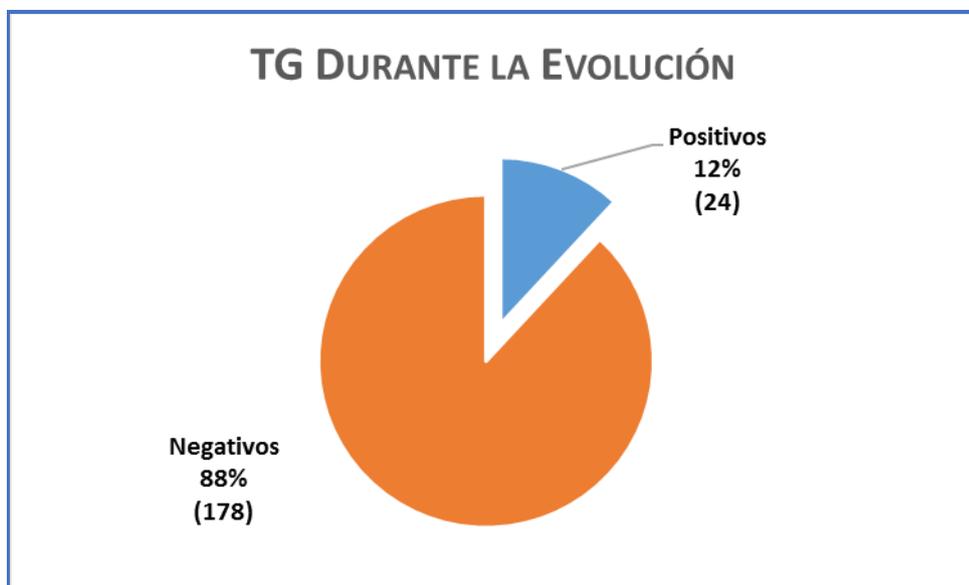


Figura 70. Anticuerpos anti-tiroglobulina durante la evolución

Los anticuerpos de enfermedad celíaca también se valoraron al diagnóstico y anualmente, obteniendo resultados en 202 pacientes en ambos casos. Doce pacientes (5,9%) presentaron anticuerpos anti-gliadina (AG) positivos durante la evolución, 2 de ellos al debut (1%). Siete pacientes (3,5%) presentaron anti-transglutaminasa (TTG) positivos durante el seguimiento, uno de ellos al debut (0,5%). Además de los 3 pacientes que contaban con diagnóstico previo de

enfermedad celíaca, durante el seguimiento se diagnosticaron otros tres casos, por los criterios clásicos y con biopsia compatible (1,5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Positivos	12	5,9%
Negativos	190	94,1%
Total	202	100%

Tabla 34. Anticuerpos anti-gliadina durante la evolución

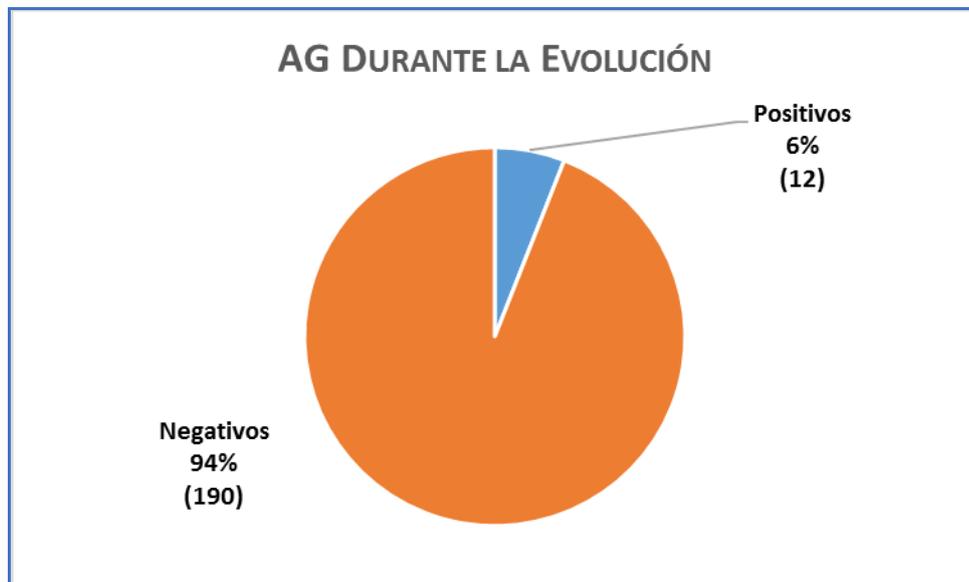


Figura 71. Anticuerpos anti-gliadina durante la evolución

	Frecuencia	Porcentaje
Positivos	7	3,5%
Negativos	195	96,5%
Total	202	100%

Tabla 35. Anticuerpos anti-transglutaminasa durante la evolución

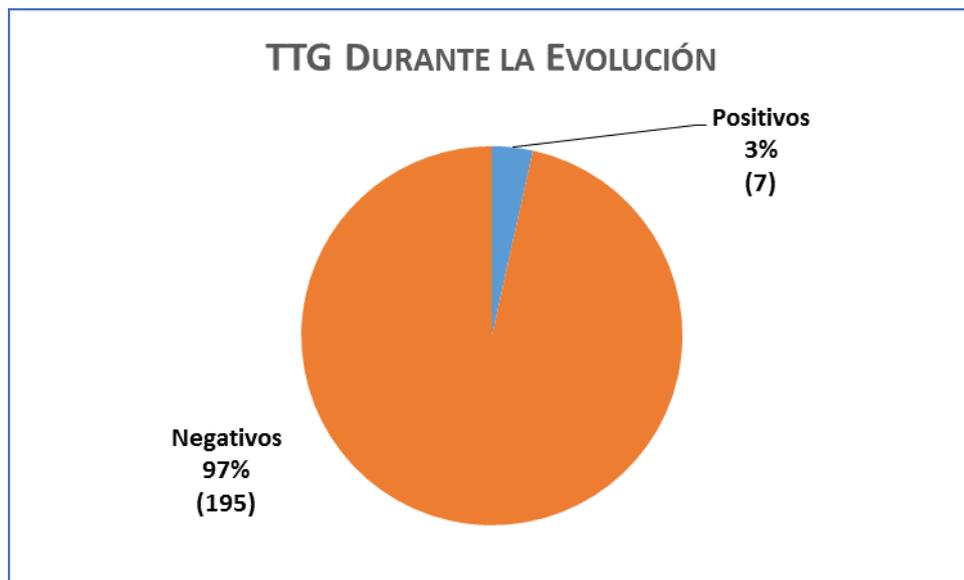


Figura 72. Anticuerpos anti-transglutaminasa durante la evolución

Además del despistaje sistemático de tiroiditis y enfermedad celíaca, se realizan anticuerpos orientados por la sospecha clínica de otras enfermedades autoinmunes que puedan presentarse. Por sospecha clínica de gastritis autoinmune se realizaron anticuerpos anti-célula parietal gástrica en tres pacientes, resultando positivos. Se descartó previamente infección por *H. pylori*. Presentaron diferente evolución. El primer paciente presentó biopsia compatible con gastritis. En el segundo, el estudio anatomopatológico fue normal. En el tercer caso la clínica y los anticuerpos resultaron transitorios. Registramos además un caso de vitíligo.

En esta serie, a diferencia de estudios anteriores, no encontramos casos de hepatitis autoinmune, ooforitis, artritis reumatoide o lupus.

Enfermedad	Auto-anti- genos	Ac. en población general (%)	Enf. en población general (%)	Ac en DM1 (%)	Enfermedad en DM1 (%)	Anticuerpos en nuestra muestra (%)	Enfermedad en nuestra muestra (%)
Hipotiroidismo	TPO	13%	<1% evidente	17-27%	28%	16,8%	2,5%
	TG	11%	<5% subclínica	8-16%		12%	
Enfermedad Celíaca	EM	1%	0,9-1%	10%	4-9%	-	2,9%
	TTG	1,5%		12%		3	

Tabla 36. Incidencia de anticuerpos y patología autoinmune. Modificado de Guía Nacional de Práctica Clínica sobre DM1 (2012)⁷⁶ EM: endomisio (no se mide en nuestra serie)

5.4 Análisis de las Tendencias Temporales

5.4.1 Incidencia de Diabetes Tipo 1

La incidencia anual de la enfermedad durante este período es muy variable. Presenta una media 14,1 casos/100.000 niños menores de 15 años, con un rango de 6 a 25,8.

Año	Casos Totales	Población <15 años	Incidencia
1995	13	79.996	16,4
1996	11	80.199	14,5
1997	5	79.722	6,9
1998	11	78.918	15,6
1999	12	77.467	17,6
2000	5	75.738	7,5
2001	16	73.644	24,4
2002	7	71.430	10,7
2003	5	69.627	7,6
2004	4	68.125	6,0
2005	8	66.859	11,7
2006	11	66.095	15,8
2007	5	65.372	7,0
2008	19	65.463	25,8
2009	12	66.652	15,8
2010	12	68.218	15,5
2011	16	70.288	20,3
2012	9	72.818	11,3
2013	14	75.732	17,5
2014	12	79.207	15,0
MEDIA			14,1

Tabla 37. Incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años, período 1995-2014. Distribución anual.

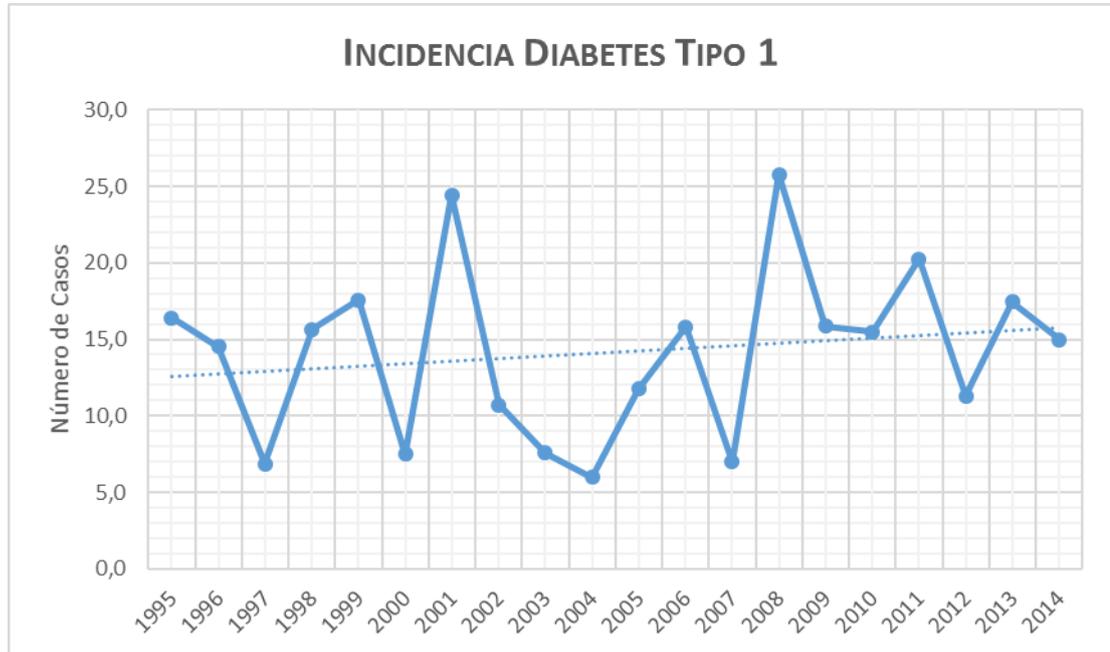


Figura 73. Distribución del número de casos de nuevo diagnóstico de DM1 por año y tendencia temporal.

Para analizar la evolución de la incidencia de debut de la diabetes mellitus tipo 1 a lo largo de los años se utilizó el modelo de regresión log-lineal de *joinpoint*. Este modelo, nos permite observar cambios significativos en la tendencia de una variable. Su representación gráfica es una recta con puntos de inflexión (*joinpoint*) en los momentos en que se detecta un cambio significativo en la tendencia. Su análisis nos permite obtener el porcentaje anual de cambio (*Annual Percentage Change -APC-*), y valorar si dicha variación es estadísticamente significativa. Dicho análisis para la incidencia de la enfermedad en la comunidad de Cantabria en el período 1995-2014 arrojó un APC de 2,08, con una ligera tendencia ascendente, pero sin significación

estadística ($p > 0,05$). Según estudios previos, realizados por nuestro grupo en Cantabria, nuestros datos históricos para comparar son:¹⁷⁰⁻¹⁷²

- Período 1987-1991 15,08 casos/100.000 (rango 11,45 a 19,50);
- Período 1992-1996 15,86 casos/100.000 (rango 12,13 a 20,37);
- Período 1997-2001 13,78 casos /100.000 (rango 10,32 a 18,03).

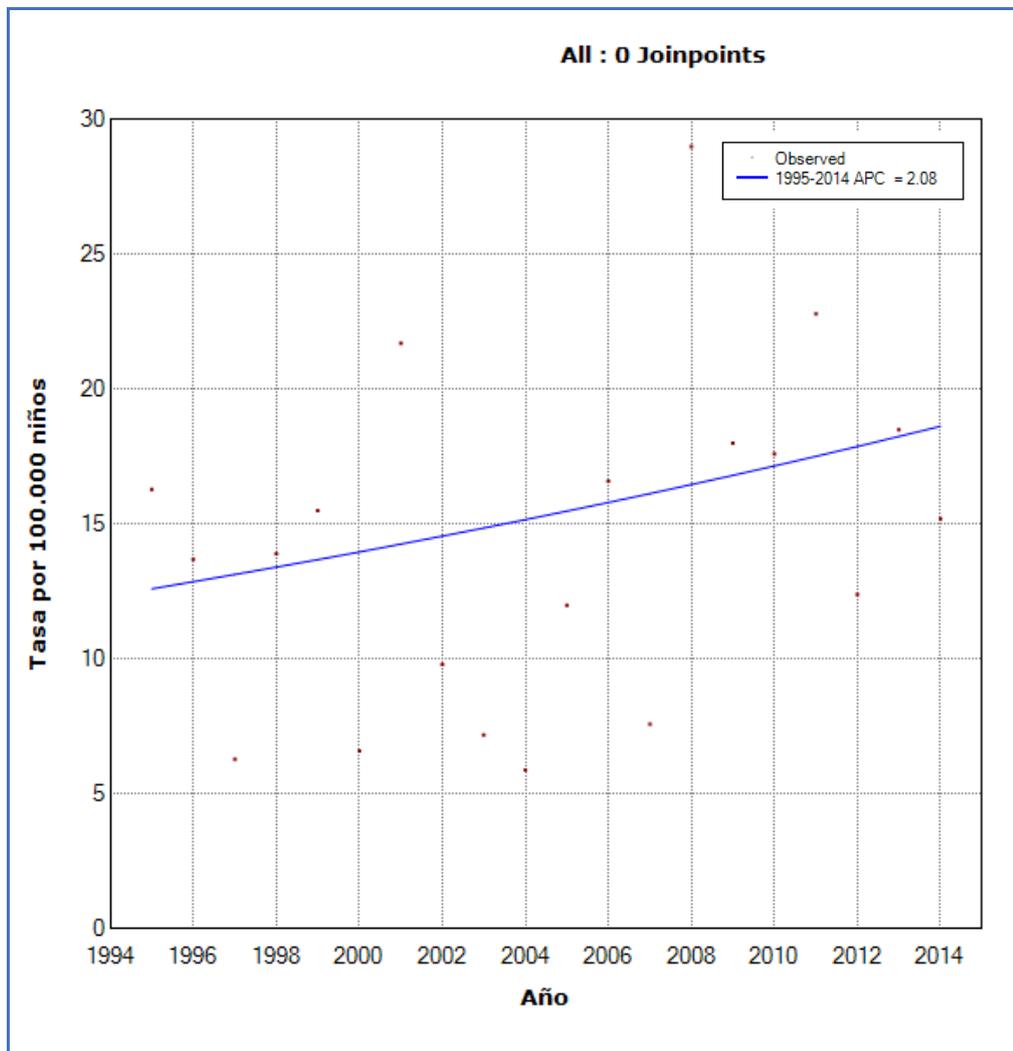


Figura 74. Evolución incidencia diabetes tipo 1 en Cantabria: Análisis de *joinpoint*.

5.4.2 Incidencia Diabetes 1: análisis por grupos etarios

Se valoró la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 por grupo etario.

En el grupo de 0 a 4 años, la incidencia media del período 1995-2014 fue de 6,8 casos por 100.000 niños menores de 5 años, con un rango de 0 a 18,4 y gran variabilidad en los diferentes años. Se realizó un análisis de *jointpoint* para valorar la tendencia temporal obteniendo un APC de 24,09%, con tendencia ascendente desde 2006 aunque sin significancia estadística.

Año	Casos Totales	Incidencia Global	Casos 0-4 años	Población 0-4 años	Incidencia <5años
1995	13	16,4	1	25.896	4,8
1996	11	14,5	1	26.542	5,0
1997	5	6,9	0	27.961	0,0
1998	11	15,6	0	28.265	0,0
1999	12	17,6	2	28.216	10,3
2000	5	7,5	0	27.898	0,0
2001	16	24,4	2	27.183	9,9
2002	7	10,7	2	26.153	9,6
2003	5	7,6	1	25.254	4,5
2004	4	6,0	0	24.244	0,0
2005	8	11,7	2	23.184	8,2
2006	11	15,8	3	22.129	11,9
2007	5	7,0	0	20.906	0,0
2008	19	25,8	5	20.182	18,4
2009	12	15,8	5	19.745	17,9

2010	12	15,5	3	19.378	10,6
2011	16	20,3	2	19.365	7,1
2012	9	11,3	2	19.747	7,2
2013	14	17,5	3	20.188	11,3
2014	12	15,0	0	20.807	0,0
MEDIA		14,1			6,8

Tabla 38. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 0 a 4 años.

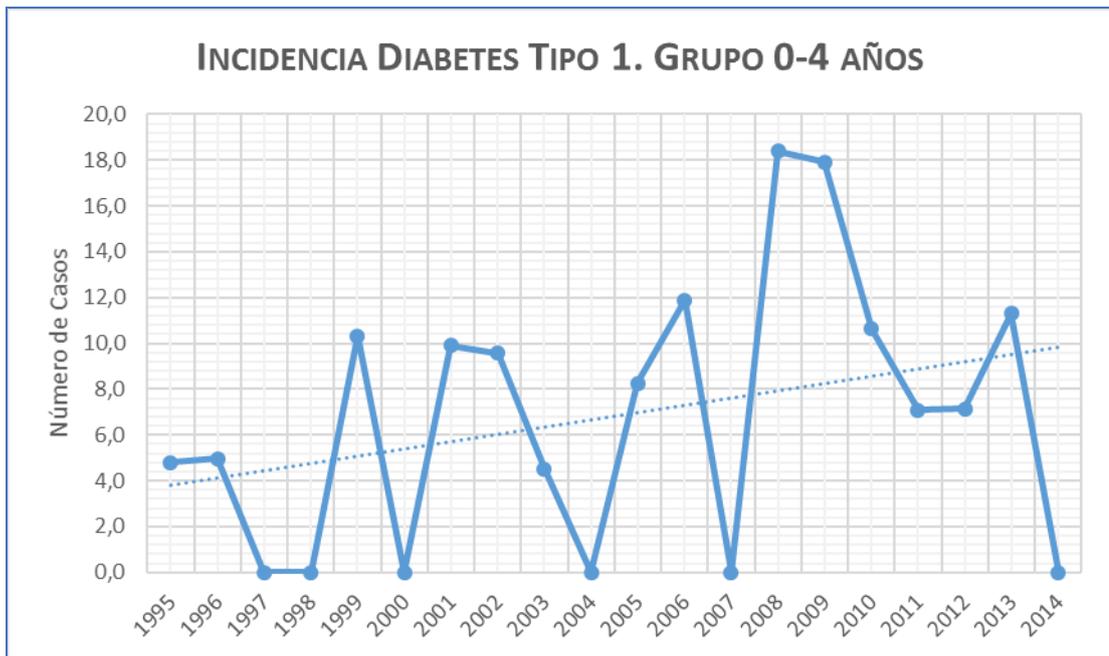


Figura 75. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 0 a 4 años. Distribución por año y tendencia temporal.

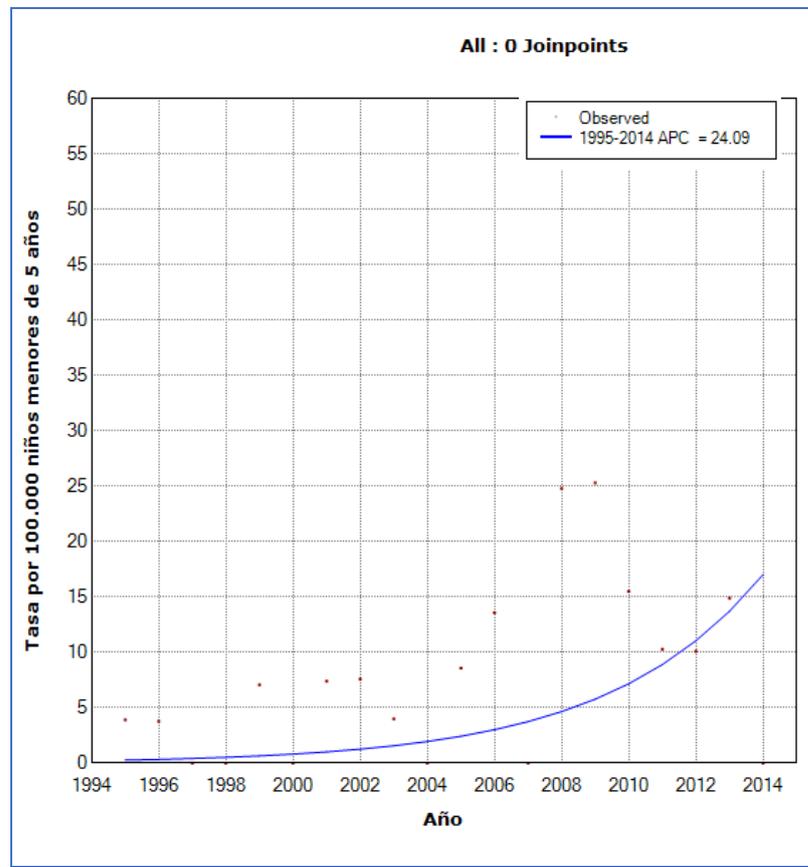


Figura 76. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 0 a 4 años en Cantabria: Análisis de *joinpoint*.

En cuanto al grupo de 5 a 9 años, la incidencia media fue de 16,4 casos por 100.000 niños de 5 a 9 años, también con gran variabilidad. Se constató una incidencia mínima de 0 casos y máxima de 29,2 casos por 100.000. En el análisis de tendencia temporal el APC fue de 1,60 con una tendencia ligeramente ascendente sin significación estadística.

Año	Casos Totales	Incidencia Global	Casos 5-9 años	Población 5-9 años	Incidencia 5-9 años
1995	13	16,4	4	28.391	16,0
1996	11	14,5	5	28.276	20,7
1997	5	6,9	2	27.423	8,6
1998	11	15,6	2	26.807	8,8
1999	12	17,6	4	26.020	18,2
2000	5	7,5	3	25.186	14,1
2001	16	24,4	6	24.120	29,2
2002	7	10,7	1	22.982	4,9
2003	5	7,6	3	22.067	14,8
2004	4	6,0	3	21.265	14,6
2005	8	11,7	2	20.598	9,4
2006	11	15,8	4	20.337	18,1
2007	5	7,0	4	20.363	17,4
2008	19	25,8	7	20.577	29,0
2009	12	15,8	5	21.212	19,9
2010	12	15,5	5	21.959	19,2
2011	16	20,3	7	22.684	26,1
2012	9	11,3	4	23.357	14,6
2013	14	17,5	0	24.120	0,0
2014	12	15,0	7	25.075	24,7
MEDIA		14,1			16,4

Tabla 39. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 5 a 9 años.

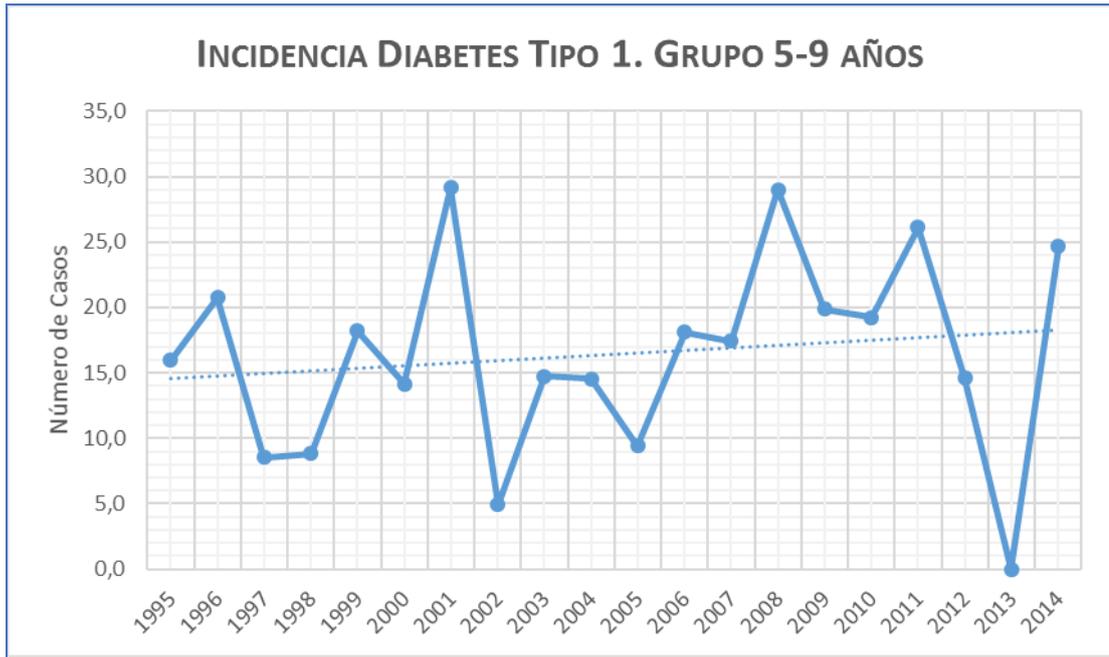


Figura 77. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 5 a 9 años. Distribución por año y tendencia temporal.

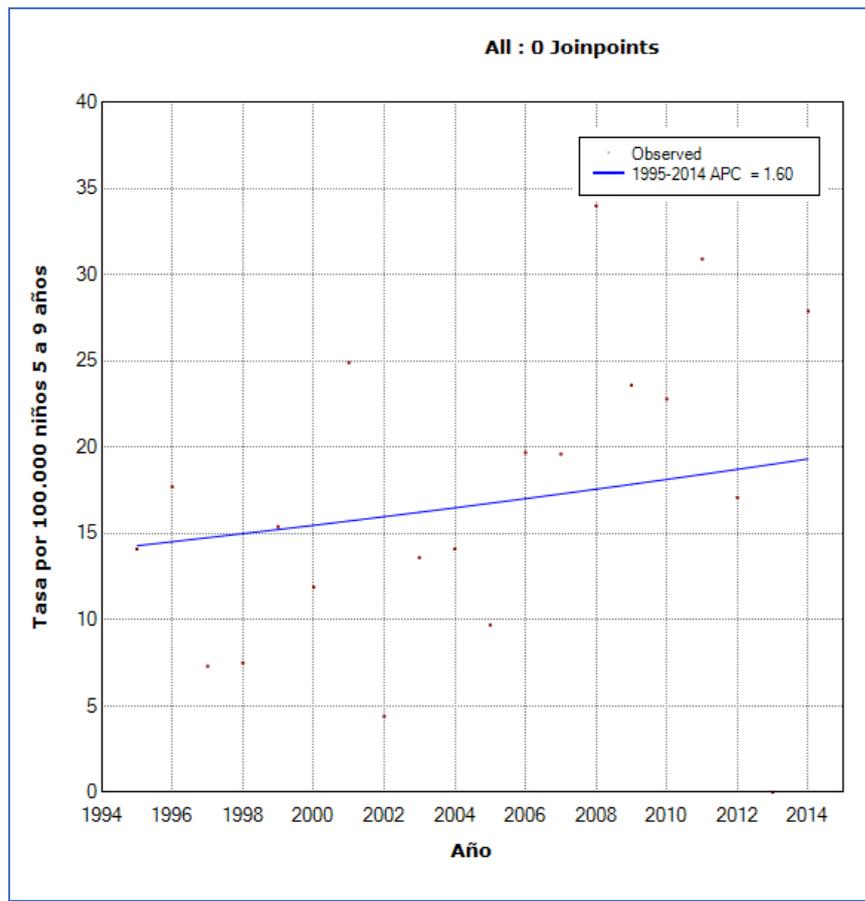


Figura 78. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 5 a 9 años en Cantabria: Análisis de joinpoint.

En el grupo de 10 a 14 años la incidencia media fue de 18,6 casos por 100.000 niños mayores de 10 y menores de 15 años. El rango fue también amplio con tasa mínima de 4,2 y máxima de 43,3 por 100.000. El APC fue de -1,21 con tendencia ligeramente descendente no estadísticamente significativa.

Año	Casos Totales	Incidencia Global	Casos 10-14 años	Población 10-14 años	Incidencia 10-14 años
1995	13	16,4	8	25.710	24,0
1996	11	14,5	5	25.381	15,9
1997	5	6,9	3	24.338	10,1
1998	11	15,6	9	23.846	31,9
1999	12	17,6	6	23.232	22,3
2000	5	7,5	2	22.655	7,8
2001	16	24,4	8	22.341	32,4
2002	7	10,7	4	22.295	16,6
2003	5	7,6	1	22.306	4,2
2004	4	6,0	1	22.616	4,3
2005	8	11,7	4	23.077	17,7
2006	11	15,8	4	23.628	17,9
2007	5	7,0	1	24.103	4,5
2008	19	25,8	7	24.704	31,3
2009	12	15,8	2	25.695	8,8
2010	12	15,5	4	26.881	17,2
2011	16	20,3	7	28.238	29,4
2012	9	11,3	3	29.713	12,3

2013	14	17,5	11	31.425	43,3
2014	12	15,0	5	33.325	19,4
MEDIA		14,1			18,6

Tabla 40. Incidencia de diabetes tipo 1 en el período 1995-2014. Distribución por año en el grupo de 10 a 14 años.

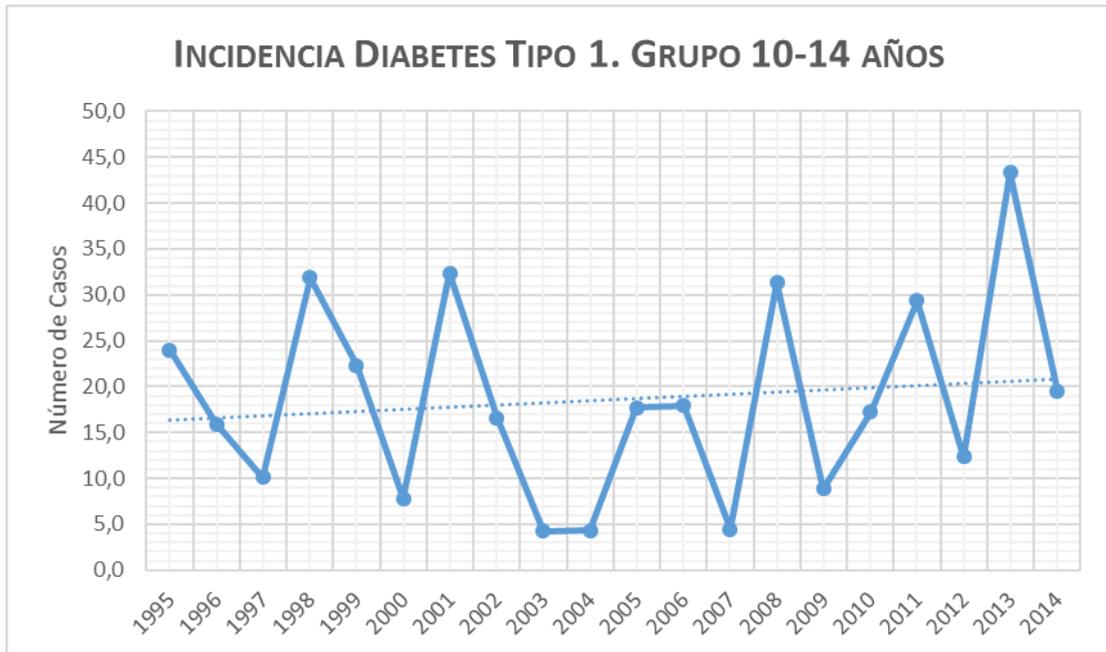


Figura 79. Distribución del número de debut de DM1: grupo de 10 a 14 años. Distribución por año y tendencia temporal.

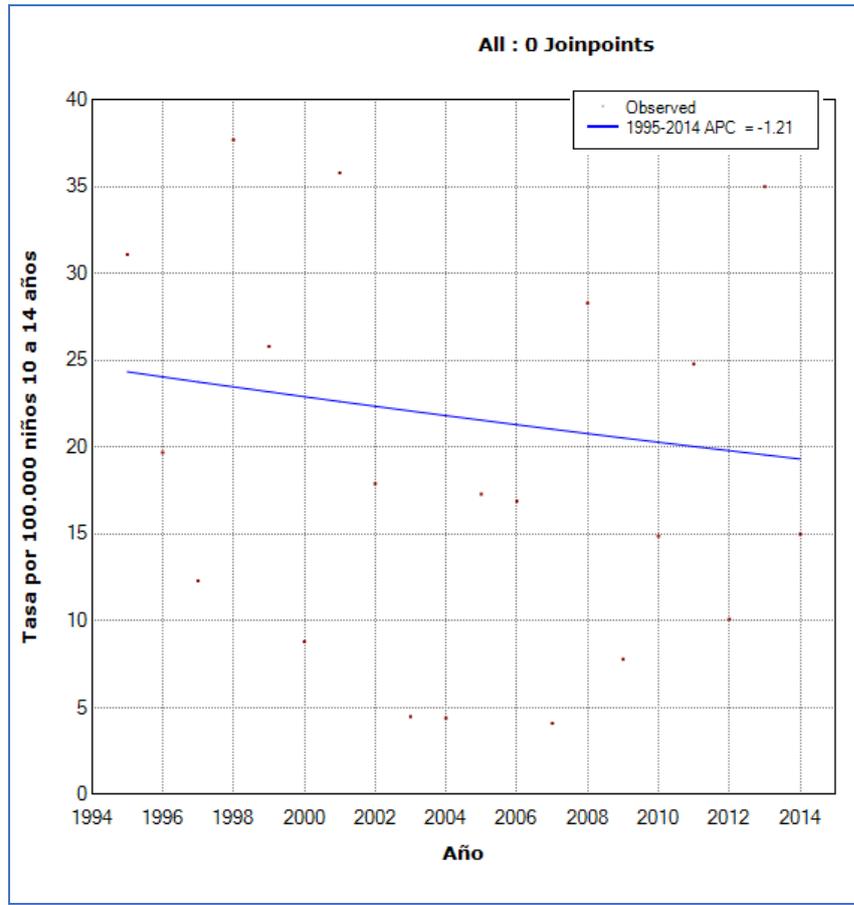


Figura 80. Evolución incidencia diabetes tipo 1: grupo de 10 a 14 años en Cantabria: Análisis de *joinpoint*.

5.5 Incidencia por Zona Básica de Salud

Como en estudios previos de nuestra población, y con el fin de comparar los resultados, distribuimos a los pacientes por zona básica de salud. Las tasas fueron calculadas en base a la población pediátrica de 0 a 14 años de mitad del período.

La incidencia basada en dicha distribución presentó marcada variabilidad. Encontramos regiones por encima de 30/100.000 habitantes menores de 15 años (Alto Asón, Gama y Nansa), rurales e industriales y con HLA DQ2/DQ8 predominante. Por otra parte, hallamos zonas con incidencia baja inferior a 5/100.000 (Bezana, Castro Urdiales y Suances), incluso una zona rural (Alto Pas) con incidencia cero, que en estudios previos contaban con presencia de HLA de protección. Diferencias geográficas similares se encontraron en el periodo de estudio 1977-2001.

Santander, zona urbana por excelencia, presenta una incidencia actual de 14,4/100.000.

Zona Básica de Salud	Población de Referencia	Nro. Casos Período 1995-2014	Tasa
Altamira	1.918	8	20,9
Alto Asón	464	3	32,3
Alto Pas	516	0	0,0
Astillero	3.394	9	13,3
Bajo Asón	936	4	21,4
Bajo Pas	2.514	9	17,9
Besaya	2.317	11	23,7
Bezana	2.490	2	4,0
Camargo	4.508	15	16,6
Castro Urdiales	5.499	4	3,6
Colindres	1.574	5	15,9
Cudeyo	3.038	4	6,6
Gama	996	7	35,1

Laredo	1.662	6	18,1
Liebana	548	3	27,4
Meruelo	1.101	3	13,6
Miera	524	2	19,1
Nansa	117	1	42,7
Pisueña-Cayon	1.814	2	5,5
Pisueña-Selaya	517	1	9,7
Polanco	1.252	2	8,0
Reinosa	3.510	8	11,4
Saja	1.832	11	30,0
San Vicente	1.178	2	8,5
Santander	19.826	57	14,4
Santoña	1.502	9	30,0
Suances	1.128	1	4,4
Torrelavega-Cartes	7.899	15	9,5

Tabla 41. Incidencia por zona básica de salud.

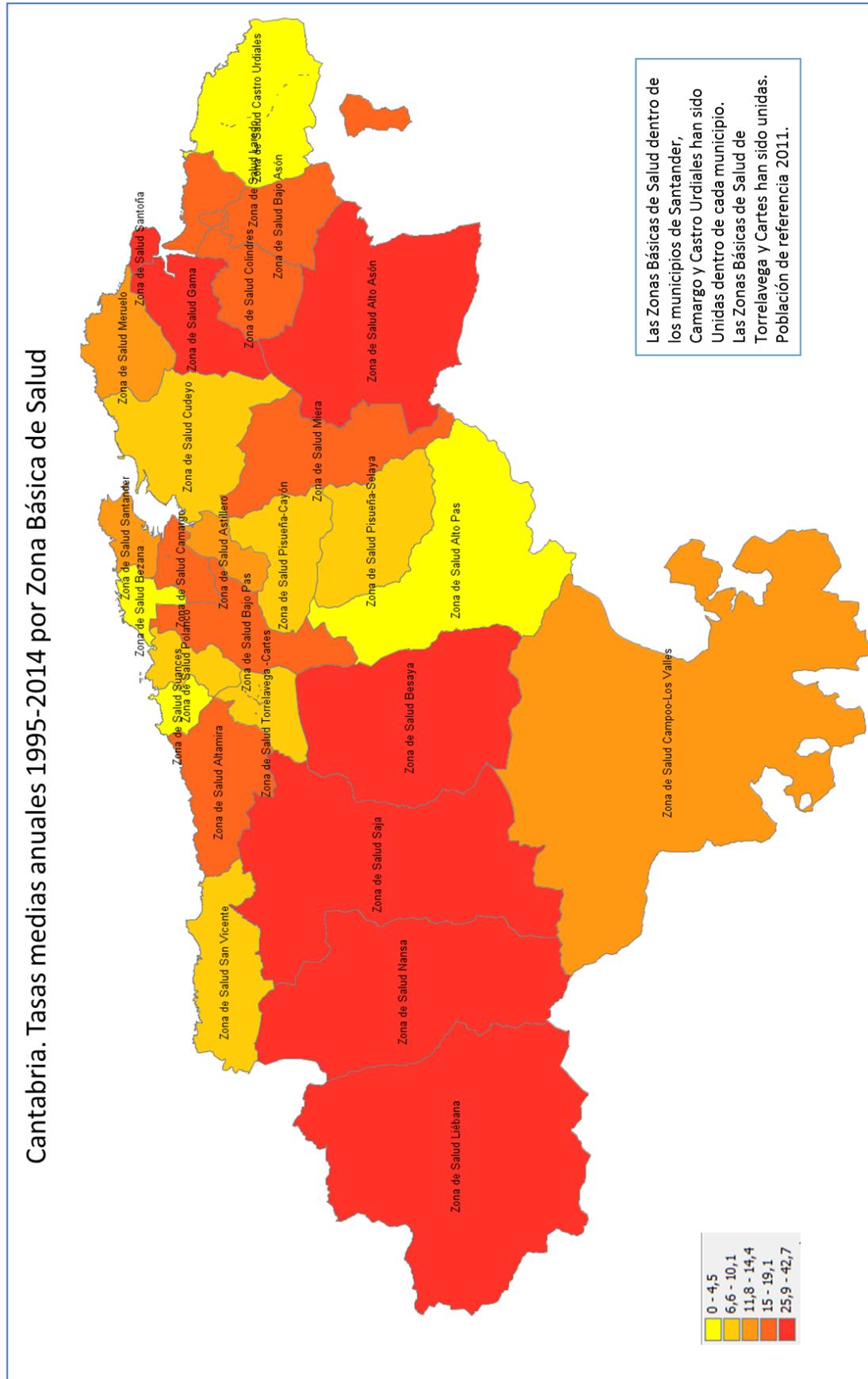


Figura 81. Incidencia de DM1. Distribución por Zonas de Salud.

5.6 Frecuencia y evolución de Cetoacidosis en Cantabria

Durante el período 1995-2014, una media anual de 42,3% (n=87) de los casos de DM1 presentaron cetoacidosis al momento del debut. Al igual que en la incidencia de DM1, se constató una gran variabilidad inter-anual, con un rango muy amplio (0 a 80%).

Año	Casos Totales	Cetoacidosis Frecuencia Anual	Cetoacidosis Porcentaje Anual
1995	13	5	38,5
1996	11	6	54,5
1997	5	2	40,0
1998	11	4	36,4
1999	12	6	50,0
2000	5	4	80,0
2001	16	5	31,3
2002	7	3	42,9
2003	5	1	20,0
2004	4	0	0,0
2005	8	4	50,0
2006	11	4	36,4
2007	5	3	60,0
2008	19	5	26,3
2009	12	4	33,3
2010	12	7	58,3
2011	16	8	50,0
2012	9	5	55,6
2013	14	7	50,0
2014	12	4	33,3
MEDIA			42,3

Tabla 42. Cetoacidosis expresada en porcentaje sobre el total de debuts de diabetes tipo 1. Distribución anual en el período 1995-2014.

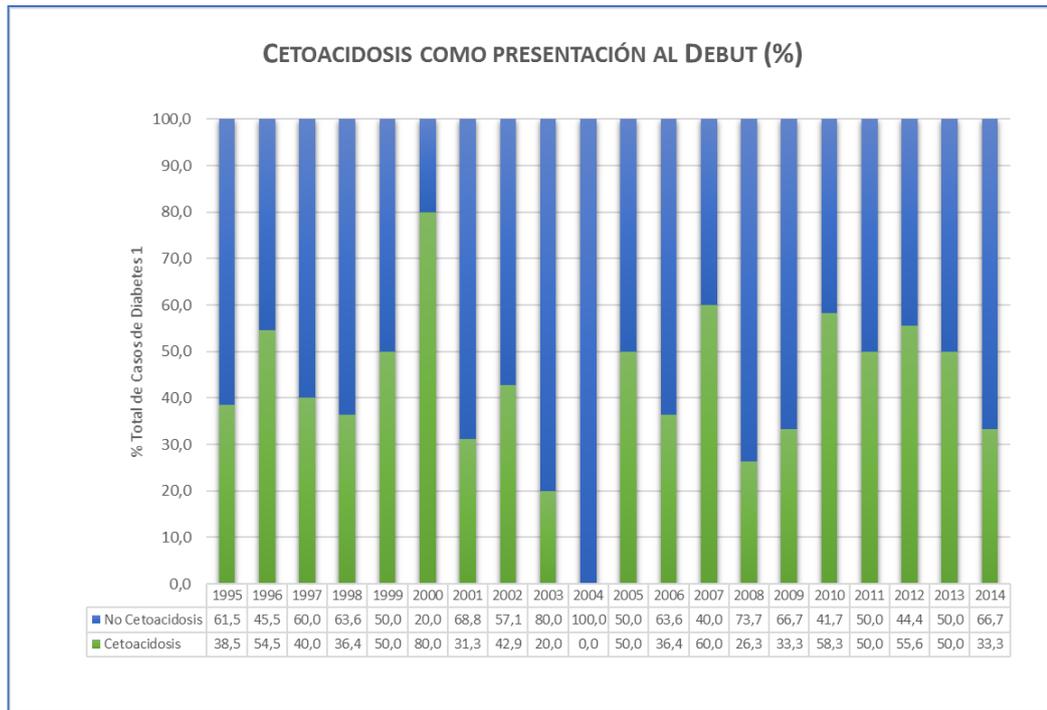


Figura 82. Distribución del porcentaje de debut de DM1 por año con presencia y ausencia de cetoacidosis.

La tendencia temporal, valorada mediante análisis de *jointpoint* calculó un incremento anual del 0,50%, con una tendencia ligeramente ascendente pero sin significación estadística.

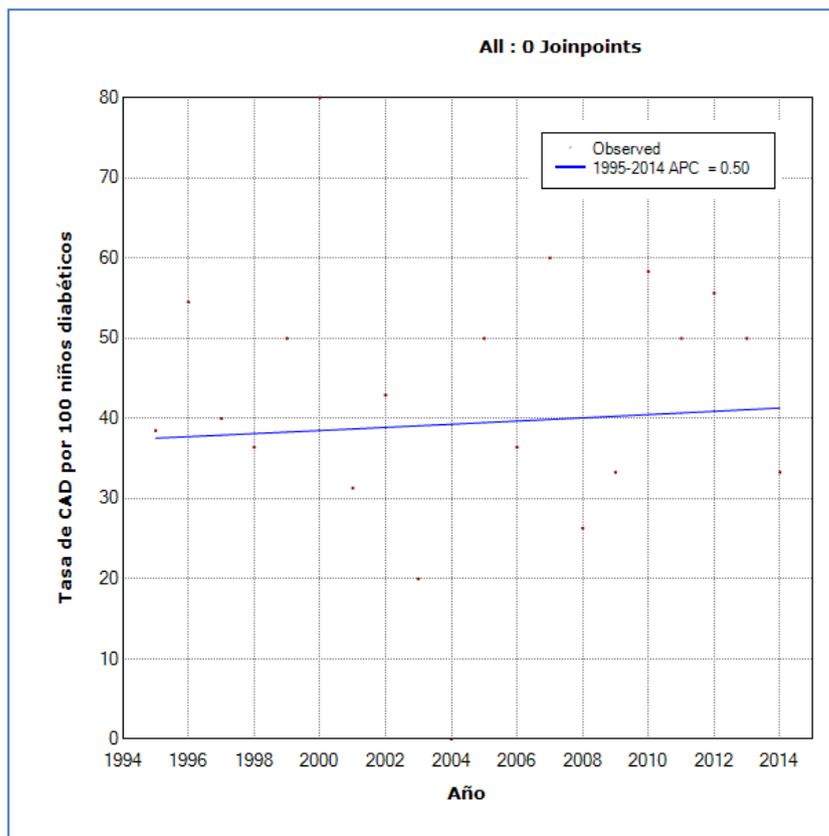


Figura 83. Evolución de cetoacidosis como forma de presentación al debut de diabetes tipo 1: Análisis de *joinpoint*.

6 DISCUSIÓN

María Laura Bertholt



6.1 Sobre las Características Generales de la Población

El presente estudio es la revisión más amplia realizada hasta la fecha sobre DM1 en la Comunidad Autónoma de Cantabria. Recoge aspectos clínicos y epidemiológicos característicos de nuestra población a lo largo de veinte años. Todos los niños y adolescentes diagnosticados de DM1 en esta comunidad recibieron atención y seguimiento en la consulta de Endocrinología Infantil del HUMV, como unidad de referencia, y por parte de los mismos profesionales a lo largo de todo el período.

Las características epidemiológicas básicas de nuestra población no difieren de manera relevante de las de otras poblaciones de España y del mundo.^{135,144,147,151,168,188,190}

La edad media al debut de la enfermedad en nuestra muestra fue de $8,8 \pm 3,7$ años. Según la distribución clásica por grupos etarios,¹⁴⁹⁻¹⁵¹ el más numeroso fue el de 10 a 14 años, representando un 45,9% de la muestra. Esto difiere con el estudio realizado en nuestra comunidad en el período 2003-2012, donde el grupo más frecuente era el de 5 a 9 años con el 48%,^{171,172} lo que permite intuir un desplazamiento del momento del debut de DM1 hacia edades más tempranas.

Se ha demostrado estacionalidad en este período ($p=0,04$), con un discreto predominio en invierno (31,9%). Este hecho había sido referido por diferentes estudios realizados en otras regiones y períodos.^{138,139} En el análisis individual por meses del año, encontramos un predominio en Febrero (mes invernal) con 26 casos, pero llama la atención que el segundo mes más frecuente sea Agosto con

22 casos (verano). Estos datos se repiten en el estudio realizado en nuestra comunidad en el período 1990-2001.¹⁷⁰

6.2 Sobre los Antecedentes Familiares y Personales

Al realizar una valoración inicial, el 15,5% tenía antecedentes familiares de primer o segundo grado de DM1. Este dato es similar al reportado en otras poblaciones de España (15-20%). Por ejemplo, en el análisis del registro de Aragón de 1991-2010 el 18,7% presentó antecedentes de DM1.¹⁸⁹ Un estudio en la provincia de Palencia el porcentaje fue de 17,1%.¹⁹⁰

En el análisis de antecedentes familiares de primer grado, cabe destacar que un 10,6% de los pacientes tenían un familiar con DM1. Este dato es muy similar al reportado a nivel mundial (10-15%) y de otras poblaciones como Aragón. El familiar afecto fue el padre en 10 niños (4,8% de la muestra), y la madre solo en 4 pacientes (1,9%). Este hecho confirma lo expresado en la bibliografía, dado que ser hijo de padre afecto conlleva en nuestro estudio más riesgo que ser hijo de madre con DM1.^{70,73} Además, diez casos (4,8%) contaban con antecedentes de un hermano afecto (cuatro pares en esta serie) y quince (8,2%) tenían antecedentes de otras enfermedades autoinmunes. Reseñamos una familia con dos hermanos afectados en esta serie, uno de ellos con enfermedad celíaca, padre diagnosticado de DM1, HLA II haploidéntico compatible (DQ2/DQ2) y anticuerpos de célula β pancreática positivos. La diabetes tipo 2, en cambio, tiene muy poco peso en los antecedentes de primer grado (3,9%). Por lo tanto, en total, casi un 20% de la población a estudio contaba con antecedentes de primer grado de patología autoinmune. Este hecho resulta reseñable y muy importante a tener en cuenta en el seguimiento estrecho de estas familias, ya que puede alertarnos en la detección de

síntomas que orienten al diagnóstico precoz. Aunque los estudios familiares de inmunointervención no han obtenido los resultados esperados en la prevención de la progresión de la enfermedad, conociendo el riesgo familiar es posible realizar una prevención secundaria y prolongar la función pancreática un mayor tiempo.

Si comparamos el periodo global 1995-2014 analizado en el presente estudio, observamos que la frecuencia de DM1 en familiares de primer o segundo grado es inferior a la observada en el período 2003-2012^{171,172} analizado en estudios previos (15,5% versus 21,6%). Lo mismo ocurre con los antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes (10,6% comparado con 13,7%). Esto permite intuir un discreto aumento en la frecuencia de enfermedades autoinmunes en los últimos años.

Dentro de los antecedentes de segundo grado cabe destacar la diabetes tipo 2 con un 37,2% de la muestra. Porcentaje similar al encontrado en Aragón (36,02%). Las enfermedades autoinmunes disminuyen, sin embargo, a un 9% representadas por DM1 (5,8%) y otras enfermedades autoinmunes (3,4%).

En cuanto a antecedentes personales, la mayoría de los niños no contaban con antecedentes de interés (72,5%). Inicialmente se pensó en recoger el dato “lactancia materna”, sin embargo, dicho dato no constaba en la mayoría de los casos, por lo que fue descartado. El único antecedente relevante por su frecuencia es la presencia de asma en un 9,2% de la muestra. Además, el 2,4% de la muestra estaba diagnosticada de una enfermedad autoinmune al momento del debut, representada por tres pacientes con enfermedad celíaca, uno con hipotiroidismo de causa autoinmune y un caso de vitíligo. Este último dato contrasta por ejemplo con el estudio de Galicia, en el que se encontró mayor porcentaje de niños con antecedentes de enfermedad celíaca (4,6%) o autoinmunidad tiroidea (2,8%).¹³⁵

Estos datos también se confirman en estudios previos de nuestra población y de otras zonas.^{171,172,189}

6.3 Sobre la presentación clínica y hospitalización

En cuanto a la presentación clínica predominaron los síntomas clásicos como en la mayoría de los estudios publicados,^{28,29,135,190} principalmente polidipsia (92,8%) y poliuria (89,4%), con un porcentaje inferior de pérdida de peso (58,4%). Solo se refirió nicturia en un 2,4%, creemos que este dato se encuentra subestimado dado que muchas veces no se registra al realizar la historia clínica. La mortalidad al momento del debut fue nula. Sin embargo, el caso con secuelas neurológicas importantes en un lactante, que presentó retraso en el diagnóstico y un manejo muy complicado debido a la forma de presentación (cetoacidosis grave con gran descompensación metabólica) debe ser resaltado por su importancia. Este hecho debe alertar a los médicos de atención primaria, así como los servicios de urgencias para mantenerse en estado de alerta constatare, derivando en un diagnóstico precoz que destierre esta situación evitable.

Con respecto al tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico, y a pesar de los grandes avances en educación para la salud y atención primaria, el mismo continúa siendo elevado, con una mediana de 20 días (p25-75 9-30 días). Estos resultados son similares a otras series.^{135,171,172,190} La duración de los síntomas se correlaciona de manera significativa con la HbA1c al debut ($p < 0,001$). Los niños mayores tardaron más en consultar y tenían una mayor reserva pancreática ($p < 0,001$). Esto hace pensar que en los niños pequeños la destrucción de la célula beta $-\beta$ pancreática es más agresiva por lo que al comienzo clínico de la enfermedad existe menor reserva funcional.

La estancia hospitalaria es relativamente breve ($8,5 \pm 2,9$ días), considerando que durante la misma se realiza la educación del paciente y su familia en la autonomía del manejo domiciliario de la enfermedad. Dicha duración se basa en las recomendaciones internacionales. No se encuentran grandes variaciones comparando con estudios previos de nuestra comunidad, dado que no depende tanto de las características de los pacientes como del protocolo de educación diabetológica que se aplica a las familias.^{170,171,172}

6.4 Sobre los Resultados de Laboratorio

En cuanto a los resultados de laboratorio al momento del debut, la media de glucemia fue de 446,2mg/dl, la de pH 7.3 y la de bicarbonato 17,4mEq/L. Dichos resultados se asemejan mucho a los de estudios previos de nuestra comunidad.^{171,172}

Al realizar la comparación entre grupos etarios, encontramos diferencias significativas en los valores de bicarbonato ($p=0,025$), con mayor alteración en el grupo de 0 a 4 años. Esto podría deberse a la mayor agresividad de la enfermedad en este grupo etario, con mayor descompensación metabólica. No existen diferencias relevantes en cuanto a las cifras de glucemia, pH o cetonemia.

En el presente estudio, un 42% de la muestra presentó cetoacidosis al momento del debut y un 4,8% cetoacidos grave según la clasificación clásica.²⁷ Estos resultados no difieren en gran medida de los publicados previamente para nuestra población, que se establecieron en 39% de cetoacidosis y 6,7% de

cetoacidosis grave en el período 2003-2012.^{171,172} Comparado con el resto de España se encuentra en los límites altos de las cifras reportadas de cetoacidosis como forma de presentación al debut (25-40%),³⁷⁻³⁹ y dentro de Europa y resto del mundo, en cifras medias (15-67%).³¹⁻³⁶ Nuestros datos coinciden con los reportados por el grupo de la SEEP sobre el periodo 2004-2008, que refirió una media de 39,5%.⁴⁰

En nuestra casuística no se confirmó una relación entre edad y presencia de cetoacidosis al debut ($p=1$). Cuando realizamos el análisis por grupo etario, encontramos que la presentación en cetoacidosis era menos frecuente en el grupo de 5 a 9 años (33,8%), comparado con 50% en el grupo de 0 a 4 (dato que coincide con el reportado por el grupo de trabajo de la SEEP) y 55,6% en el grupo de 10 a 14. Este dato es similar a estudios previos en nuestra comunidad, y aunque se mantiene al límite de la significación estadística ($p=0,075$), resulta clínicamente relevante. El grupo de 0 a 4 años presentó, además, mayor porcentaje de acidosis grave 8,8%, doblando la cifra de los demás grupos (3,8% en el grupo de 5 a 9, y 4,3% en el de 10 a 14 años).

De estos datos se deduce que el grupo de 5 a 9 años es el menos descompensado metabólicamente al momento del debut. Probablemente se deba a que en esta etapa los síntomas son más claros que en los niños pequeños y por lo tanto el diagnóstico es más temprano;¹⁷ y por otra parte aún no se encuentran influenciados por los cambios puberales que producen gran alteración metabólica.

La media de HbA1c al momento del debut fue de 11,5% ($\pm 2,3$), con una correlación positiva con el tiempo de evolución de los síntomas. En la comparación entre grupos, y al igual que en el estudio de Galicia 2001-2002¹³⁵, las cifras de HbA1c presentan un aumento progresivo desde los niños más pequeños hasta los

mayores, siendo más elevada en el grupo de 10 a 14 años y más baja en el de 0 a 4 años ($p < 0,0001$). Este hecho viene correlacionado con la velocidad de progresión de la enfermedad, que es claramente superior en los niños más pequeños.

En cuanto a la reserva pancreática, la media de péptido C tras estímulo al debut fue de $0,9 \pm 0,8$ mmol/L y al mes de $1,8 \pm 1,2$ mmol/L, mostrando una clara recuperación. Encontramos una correlación negativa entre el valor de péptido C tras estímulo y HbA1c al debut, lo que surge de que aquellos con menor función residual de la célula β pancreática tendrían valores de glucemia más elevados y durante más tiempo antes del debut clínico. Dicha correlación se pierde al valorar péptido C y HbA1c al mes del debut. En la comparación por grupos etarios se confirmó que no existían diferencias estadísticamente significativas en el resultado de péptido C tras estímulo al debut, pero sí al mes ($p < 0,001$), siendo más bajo en los niños de 0 a 4 años y más elevado en el grupo de 0 a 14 años. De este modo podemos intuir que los niños más pequeños cuentan con una menor recuperación de la reserva pancreática comparado con los mayores.

6.5 Sobre HLA II, Anticuerpos célula β pancreática y

Enfermedades Autoinmunes relacionadas

Dada su importancia en el diagnóstico de DM1, y su relación fisiopatológica, la discusión de estos resultados se realiza en el mismo apartado.

En cuanto a la predisposición genética, la gran mayoría de los pacientes reclutados en nuestro estudio presentó haplotipos de riesgo DQ2 y/o DQ8, solo un 6% no presentó estos haplotipos. La combinación más frecuente fue la heterocigota

María Laura Bertholt

DQ2/DQ8 (31,4%), seguido por DQ2/DQX (26,3%). Se obtuvieron resultados muy similares a períodos anteriores en nuestra comunidad y a los descritos en la bibliografía.¹⁷⁰⁻¹⁷² Sin embargo, si sumamos DQ2 en homo y heterocigosis, representa un 37,3%, con claro predominio sobre DQ2/DQ8 (31,4%), comparable a los datos reportados en comunidades vecinas, como el país Vasco. En dichas poblaciones al igual que en otras del sur de Europa, el riesgo genético de desarrollar diabetes va más relacionado con DQ2 (DR3) en homo o heterocigosis, a diferencia de poblaciones del norte en las que predomina DQ2/DQ8 (DR3/DR4).¹⁹¹ En estudios previos realizados en nuestra comunidad, se confirmó que zonas de incidencia cero, como es el caso de Alto Pas, presentaban haplotipos HLA II de protección.¹⁹⁵

En cuanto a los resultados inmunológicos cabe destacar que al menos un anticuerpo anti-célula β pancreática (GADA, IA2 y/o IAA) fue positivo en el 94,7% de los pacientes valorados. Estos datos son superiores a los publicados.² Aunque en siete pacientes los resultados fueron inicialmente negativos, al repetir el análisis meses después del debut, los anticuerpos se positivizaron en tres casos. Es por ello que aunque inicialmente no obtengamos respuesta, debemos persistir en el afán de confirmar la base autoinmune, que ratifica el diagnóstico de DM1, diferenciándola de otras causas de diabetes. En un paciente (0,5%) dichos resultados y los anticuerpos anti-Zn8 fueron repetidamente negativos por lo que, descartados otros diagnósticos, se interpretó como DM 1B.

Los GADA fueron positivos en el 74% de los pacientes en los que se valoraron y los IA2 en el 73%; dichos anticuerpos fueron evaluados en más del 90% de la muestra. En cuanto a los IAA, fueron valorados en un porcentaje menor (42,5%) dado que solo se hicieron durante el período inicial (Dr. Castaño), resultando positivos en el 83% de los casos evaluados. Aunque inicialmente se

valoró tener en cuenta los anticuerpos anti-islole (ICA), dicha técnica fue abandonada por la dificultad metodológica en la obtención de muestras, y los resultados no se refirieron por el escaso número de pruebas realizadas en esta serie.

En cuanto a la valoración de dichos anticuerpos por grupo etario el porcentaje de GADA positivos fue mayor en el grupo de 10 a 14 años, y el de IA2 positivos predominó en el grupo de 0 a 4 años. Sin embargo, no se confirmó significancia estadística de esta diferencia. En el caso de los IAA, predominaron en el grupo de 0 a 4 años con un 100% de positivos y fueron menos frecuentes en el grupo de 10 a 14 años con 75,6% de positivos, resultando esta diferencia estadísticamente relevante ($p=0,045$).

En pacientes con DM1 es importante recordar el riesgo aumentado de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, basado principalmente en los haplotipos de riesgo DQ2/DQ8. Como podemos comprobar, el despistaje al debut no es definitivo. En cuanto a la patología autoinmune tiroidea, aunque inicialmente solo se detectaron 5 casos, durante el seguimiento se diagnosticaron otros 35. Pero es relevante recalcar que solo cinco casos presentaron alteración funcional, requiriendo tratamiento (1 hipertiroidismo 0,5% y 4 casos de hipotiroidismo 2%).

En cuanto al despistaje de enfermedad celíaca, 3 pacientes tenían diagnóstico al momento del debut, pero durante el seguimiento esta cifra se duplicó. Se registraron también dos casos de gastritis autoinmune y uno de vitíligo. Por lo tanto, la sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico. Aunque los porcentajes de anticuerpos de enfermedad tiroidea autoinmune y celíaca coinciden con los publicados en la Guía de Práctica Clínica Nacional,⁸² la frecuencia de enfermedad propiamente dicha es inferior. Atribuimos este hecho, a que los datos

referidos en dicha guía, incluyen a adultos, con un período de seguimiento mucho más amplio. Probablemente estudios a mayor plazo conferirían datos aplicables a toda la población con DM 1 y no solo a la pediátrica.

6.6 Sobre el seguimiento, HbA1c y complicaciones tardías.

La HbA1c es el parámetro utilizado para valorar el control durante el seguimiento. En la comparación entre grupos etarios y al igual que en el momento del debut el valor de HbA1c fue significativamente más bajo en el grupo de 0 a 4 años ($p=0,008$). Se valoró la disminución del valor de HbA1c al mes del debut con un descenso global de $3,2\pm 2,3$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación por grupos.

También se analizaron los valores de HbA1c al año, dos, cinco y diez años de evolución de DM1. En el análisis global, se halló un discreto aumento, desde 7% hasta 7,6% de HbA1c media, a medida que se avanzaba en el tiempo. Quizás este hecho pueda deberse a que inicialmente los pacientes y las familias ponen mayor interés y empeño en mantener un buen control, y a medida que va pasando el tiempo se adaptan a la enfermedad repercutiendo en los valores de HbA1c. Sin embargo, en líneas generales, podemos considerar que nuestros pacientes presentan un buen control metabólico, ya que la media de HbA1c se mantiene por debajo de 7,5%, objetivo establecido por ADA e ISPAD. Solamente la media a los 10 años fue de 7,6%, sobrepasando discretamente dicho objetivo. En un estudio realizado por el grupo de trabajo de la SEEP en el año 2000, se analizó la HbA1c media en 1389 pacientes menores de 18 años, pertenecientes a 25 centros españoles. En dicho estudio la HbA1c media fue de 7,6% (rango 4,2-13,8), y un 74,4% de los pacientes registró una HbA1c inferior al 8%.¹⁹² Resulta destacable que

en el análisis por grupo etario, en el único momento de la evolución en el que las diferencias fueron estadísticamente significativas fue a los 5 años, momento en que la HbA1c fue significativamente más alta en el grupo de 10 a 14 años. Podemos intuir que esto se debe a que al momento del debut de la enfermedad, los niños mayores ya cuentan con un estilo de vida muy establecido, que resulta más difícil de modificar a largo plazo.

La valoración de complicaciones crónicas resultó extremadamente difícil sobre todo a partir del momento del alta de la consulta de Endocrinología Pediátrica. Creemos que un Registro Cántabro de Diabetes con actualización constante podría ayudar a resolver esta circunstancia. Se documentaron 5 casos de retinopatía diabética, todos ellos en un estadio inicial y diagnosticados a partir de los 10 años de evolución de la enfermedad. La valoración de la microalbuminuria como signo de nefropatía diabética resultó más complicada. Cinco pacientes presentaron microalbuminuria persistente, de ellos cuatro a partir de los 8,5 años de evolución. Una paciente presentó microalbuminuria a los 1,9 años del diagnóstico, realizando el despistaje completo de otras causas y sin encontrar otra etiología responsable. No se registraron pacientes con neuropatía diabética. Las complicaciones crónicas tuvieron un claro predominio en mujeres (9 de 11 casos).

6.7 Sobre la evolución de la incidencia de DM1 y cetoacidosis

La incidencia media anual de la DM 1 en Cantabria en el período 1995-2014, fue de 14,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años (rango 6-25,8), con gran variabilidad anual. Este dato es similar a estudios previos en nuestra

población.¹⁷⁰⁻¹⁷² Se encuentra en niveles altos comparados con la población mundial^{147,148} y medios-bajos respecto a otras regiones de España.¹⁶⁸ Sin embargo, comparada con las comunidades colindantes, la incidencia es más alta que la de País Vasco reportada en 11,6/100.000¹⁹³ o la del Principado de Asturias con 11,5/100.000.¹⁹⁴ Se desconoce la causa de dicha diferencia, podría tener una base genética o deberse a causas medioambientales. En el análisis de tendencia, encontramos un ascenso en la incidencia de DM1, con un aumento del 2,03% anual, aunque sin significancia estadística ($p > 0,05$). Estos resultados coinciden con los informados previamente para la población mundial, que reportan un incremento anual de entre el 2 y el 5% en Europa, Australia y Oriente Medio.¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ En cuanto a España dada la diversa metodología de los estudios, muchos anteriores al año 2000 y de cortos períodos de tiempo no es posible realizar una comparación exhaustiva. Por lo tanto, solo podemos comparar los resultados con aquellas comunidades que cuentan con un registro de diabetes: Aragón que registró un incremento anual del 1,8%, Andalucía con un incremento del 3,15% anual y en cambio solo del 0,6% anual en Cataluña, aunque este último dato es antiguo dado que se obtuvo para el estudio EURODIAB.

Al analizar la tendencia de la incidencia de DM1 por grupo etario, encontramos que en el grupo de 0 a 4 años la media fue de 6,8 casos/100.000 menores de 5 años, con una tendencia ascendente y un porcentaje anual de cambio del 24,09%. Aunque dicho ascenso no resultó estadísticamente significativo, clínicamente resulta muy relevante. En el grupo de 5 a 9 años también se observó una tendencia ascendente, aunque el porcentaje de incremento anual fue inferior (1,6%) por lo que la incidencia media en este grupo se mantuvo bastante más estable, en torno a 16,4 casos/100.000 niños de entre 5 y 9 años. Finalmente, el grupo de 10 a 14 años, con una tasa media de 18,6

casos/100.000, fue el único en el que se observó un ligero descenso en la incidencia, con un porcentaje anual de cambio de -1,21%. De todo lo expresado se infiere un desplazamiento del debut de DM1 hacia edades más tempranas, que ha sido descrito también a nivel mundial, señalada por ejemplo en las publicaciones del grupo EURODIAB.^{150,151}

En cuanto a la cetoacidosis como forma de presentación clínica al debut, representó un 42,3% de los casos, con un aumento anual del 0,50% a lo largo del período. Este dato presenta una tendencia discretamente ascendente, a pesar de la educación sanitaria actual y de las campañas de concientización para profesionales y familias.

Durante el período analizado, el análisis de *joint point*, no determinó ningún punto de inflexión estadísticamente significativo, ni en la incidencia de DM1 global o por grupos etarios, ni en la frecuencia de cetoacidosis como forma de presentación.

Al igual que en estudios anteriores realizados en nuestra comunidad en los períodos 1977-2001 y 2003-2012, se confirma marcada variabilidad entre las diferentes regiones geográficas.¹⁷⁰⁻¹⁷² La zona de Alto Pas continúa presentando incidencia cero de DM1. Aunque se trata de una región históricamente endogámica, actualmente es más abierta. Sin embargo, este hecho no ha modificado la importancia de la genética y la influencia de la presencia de HLA de protección.¹⁹⁵ Las zonas de alta incidencia han variado. A pesar de ser Santander la zona más poblada, presenta una incidencia media. Esta variabilidad en la incidencia por zonas de salud permite intuir el papel de los HLA de protección en las zonas que tienen incidencias nulas o muy bajas a lo largo de tantos años. Por otra parte, nos sugieren un papel probablemente ambiental en las zonas de alta

incidencia, teniendo en cuenta que la prevalencia de HLA de riesgo en dichas zonas es homogénea,¹⁹⁵ y que se trata de las zonas más industrializadas de nuestra comunidad autónoma. Una limitación del estudio actual es que, al dividir por zonas básicas de salud, la comunidad se ve extremadamente fragmentada y el número de casos por zona disminuye en gran medida, restando potencia a las conclusiones obtenidas. Una distribución discreta, basada en criterios socio-económicos y geográficos podría permitir la extracción de conclusiones más certeras.

6.8 Sobre las limitaciones del presente estudio

Al tratarse de una cohorte retrospectiva, el presente estudio cuenta con una serie de limitaciones inherentes a los mismos.

Una de dichas limitaciones es el sesgo de migración diagnóstica. Al evaluar un período de veinte años, se han utilizado diferentes técnicas de laboratorio para las diversas variables, como HLA II, anticuerpos de célula β pancreática, otros anticuerpos y HbA1c entre otros. Para minimizar al máximo dicho sesgo y en los casos en que ha sido posible, se ha optado por variables cualitativas.

Otro probable sesgo surge de que la edad de atención pediátrica hospitalaria en Cantabria se limita a los 14 años. En los últimos años en atención primaria los niños pueden ser seguidos por su pediatra hasta los 16 años, pero la derivación para atención pediátrica especializada se limita a los 14 años. Aunque no afecta aspectos ligados al debut, señalamos que la transferencia a adultos desde las unidades de seguimiento pediátrico es variable, aunque suele ocurrir en torno a

los 18 años aproximadamente, aspecto que puede modificar los criterios de seguimiento. Para reducir al máximo los sesgos derivados de estas circunstancias se han tenido en cuenta diversas fuentes a la hora de contabilizar los casos anuales, como distintos registros hospitalarios de la comunidad, datos de la consulta, registros de atenciones en urgencias, informes de otros profesionales, etcétera. Aun así, sería posible que algún caso en niños de 14 a 15 años se halla perdido.

Al tratarse de un registro retrospectivo, los datos pueden no haberse reflejado de la misma manera en la historia clínica, y el protocolo de seguimiento puede haber variado. Sin embargo, en nuestro caso, dicho sesgo se encuentra reducido, ya que el seguimiento ha sido realizado por las mismas personas durante todo el período.

7 CONCLUSIONES

María Laura Bertholt



1. Las características epidemiológicas básicas de nuestra población no difieren de manera relevante de las descritas en otras poblaciones de España y del mundo. La edad media al del debut en el período 1995-2014 es de $8,8 \pm 3,7$ años, sin existir diferencias entre sexos.
2. En el estudio de la predisposición genética, el 94% de la muestra analizada presenta HLA II de riesgo, con predominio de DQ2/DQ8, seguido por DQ2 en heterocigosis con otro DQ. En el estudio inmunológico frente a célula β pancreática, el 98% de la población valorada cuenta con al menos un anticuerpo positivo.
3. La incidencia media anual de la DM 1 en Cantabria en el período es de 14,1 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años, con gran variabilidad anual. Presenta, por lo tanto, una incidencia alta según la clasificación de la OMS y media-baja comparada con a otras regiones de España. En nuestra serie, aunque sin significación estadística, existe una tendencia ascendente en la incidencia de DM1, calculada en un 2% anual.
4. La incidencia media anual por grupos etarios va aumentando con la edad, y es de 6,8/100.000 en el grupo de 0 a 4 años, 16,4/100.000 en el grupo de 5 a 9 años y 18,6/100.000 en el grupo de 10 a 14 años.
5. Existe una tendencia ascendente del 24% anual en la incidencia del grupo de 0 a 4 años y del 1,6% anual en el grupo de 5 a 9 años; y una discreta tendencia descendente del 1.21% anual en el grupo de 10 a 14 años. Estos datos coinciden con el aumento de la incidencia en menores de 5 años reportado en Europa.

6. Se confirma gran variabilidad entre las diferentes zonas básicas de salud. Tres regiones con incidencia baja, inferior a 5/100.000: Bezana, Castro Urdiales y Suances; y un área con incidencia cero: Alto Pas. Tres zonas, rurales e industriales, tienen una incidencia muy alta, por encima de 30/100.000: Alto Asón, Gama y Nansa. Santander la zona más poblada y con mayor número de DM1, presenta una incidencia media.
7. El 42,3% de los pacientes presentan cetoacidosis al momento del diagnóstico. Esta circunstancia sitúa a Cantabria en el límite alto respecto a los datos reportados en España (25-40%), y en niveles medios comparados con otras regiones del mundo (15-70%). Existe una tendencia ascendente del 0,50% anual, pero sin significación estadística.
8. Los niños con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, especialmente de DM1, representan un grupo de riesgo que requiere un seguimiento estrecho y prolongado.
9. Los niños menores de cinco años, representan un grupo de riesgo, por el aumento en la incidencia de DM1 en edades más tempranas, con mayor afectación metabólica (bicarbonato más bajo y mayor porcentaje de acidosis grave) y menor función pancreática residual.
10. La elaboración de un Registro Cántabro de DM1 puede permitirnos optimizar el seguimiento de todos los pacientes diagnosticados de Diabetes tipo 1 en la infancia en nuestra comunidad.

8 BIBLIOGRAFÍA

María Laura Bertholt



1. **International Diabetes Federation (IDF).** Incidence of diabetes. Diabetes Atlas. 6th Edition. International Diabetes Federation, 2013.
2. **Atkinson MA, Maclaren NK.** The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994; 331:1428.
3. **Rodríguez-Miñón JL.** La diabetes tres mil quinientos años de historia. Madrid: NovoNordisk; 1991.
4. **Colaboradores de Wikipedia.** Papiro Ebers. Wikipedia. La enciclopedia libre. https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers
5. **Das AK, Shah S.** History of Diabetes: From Ants to Analogs. Journal of the Association of Physicians of India. Suplemento. Vol 59. Abril 2011.
6. **Álvarez Aldana D y Rodríguez Bebert J.** Historia de la Diabetes Mellitus (Cronología). Ciego de Ávila (Cuba)
7. **Sánchez Rivero G.** Historia de la Diabetes. Historia de la Medicina. Gaceta Médica Boliviana 2007.
8. **Ahmed AM.** History of diabetes mellitus. Saudi Med J. 2002 Apr;23(4):373-8.
9. **Leonid Poretzky.** Principles of Diabetes Mellitus. Pag 22. Editorial Springer. 2002.
10. **Laguesse E.** Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas C.R. Soc Biol Seance du 29 Juillet 1893; 819-820.
11. **Hill LW, Eckman RS.** Starvation (Allen) Treatment of Diabetes. Boston: W. M. Leonard; 1915.

12. **Paulescu NC.** Action de l'extract pancreatique injecté un animal diabetique; C.R.des séances de la Societé de Biologie et ses filiales. 1921; 85: 555-558.

13. **Murray Ian.** Insulin: credit for its isolation. Br Med J 1969; 2: 651.

14. **Banting Best Collip Campell and Fletcher.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes. Canadian Med Ass J 1922; 12: 141.

15. **Stretton AO.** The first sequence. Fred Sanger and insulin. Genetics 2002;162 (2): 527–32.

16. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329 (14): 977–86.

17. **Craig ME, Jefferies C, Dabelea D et al.** Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl. 20): 4–17.

18. **World Health Organization.** Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.

19. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.

20. **Zeitler P, Fu J, Tandon N et al.** Type 2 diabetes in the child and adolescent. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 26–46.

- 21. American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes. 2011. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S14-80
- 22. Wolfsdorf J, Allgrove J, Craig M, et al.** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 154-179
- 23. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al.** ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-194
- 24. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al.** European Society for Paediatric Endocrinology / Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-e140.
- 25. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA.** Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-1159.
- 26. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW et al.** Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007;8:28-43.
- 27. Chase HP, Garg SK, Jelley DH.** Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11: 297–304.
- 28. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H.** Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75.
- 29. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D.** Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553.

- 30. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, et al.** Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148:366.
- 31. Levy-Marchal C, Papoz L, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, et al.** Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992;9:279– 284
- 32. Levy-Marchal C, Patterson Cc, Green A.** Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): B75–B80.
- 33. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F.** Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden: a 2-year population study. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A421.
- 34. Rewers A, Klingensmith G, Davis C Et Al.** Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008: 121: e1258–e1266..
- 35. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK.** Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child.* 1996;75:410–415
- 36. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM.** Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012: 55: 2878–2894.
- 37. <http://www.seep.es>.** Grupo de trabajo de Diabetes. Sociedad Endocrinología Pediátrica. España.

- 38. López-Siguero JP, Gómez Gila AL, Espigares-Martin R.** The Andalusian Diabetes StudyGroup: incidente of type 1 diabetes mellitus(less than 14 years) in the south of Spain. *Pediatr Res.* 2001;49:92A.
- 39. Rodríguez Rigual M.** Situación en España de la asistencia al niño y adolescente diabético: perspectivas. *Av Diabetol.* 1992;3 Suppl 3:35-40.
- 40. Oyarzábal-Irigoyen M, García-Cuartero B, Barrio-Castellanos R, Torres-Lacruz M, Gómez-Gila AL, González-Casado I et al.** Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9: 669-71.
- 41. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D.** Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr* 2010; 156: 472–477.
- 42. Szypowska A, Skorka A.** The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (4 Pt 1): 302–306.
- 43. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI.** Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148: 366–371.
- 44. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM et al.** Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 259–262.
- 45. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM.** Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343:d4092

- 46. Couper J, Haller M, Ziegler A et al.** Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 18-25.
- 47. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA.** Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; pii: S1931-5244(14)00078-4
- 48. Lombardo F, Valenzise M, WasniewskaMet al.** Twoyear prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 246–251.
- 49. Akirav E, Kushner JA, Herold KC.** Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes* 2008; 57: 2883–2888.
- 50. Oram RA, Jones AG, Besser RE et al.** The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014; 57: 187–191.
- 51. Atkinson MA, Eisenbarth GS.** Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-229.
- 52. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K.** Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009;52(9):1820-1828.
- 53. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P et al.** Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *NatGenet* 2009; 41: 703–707.

- 54. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al.** Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:857.
- 55. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al.** Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043
- 56. 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. *Autoimmun* 1998;1:197-205.
- 57. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al.** HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
- 58. Knip M.** Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 (Suppl. 1): 57–64.
- 59. Vicario JL, Martínez Laso J, Corell A, Martín JM - Villa, Morales P, Lledó 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.
- 60. Thorsby E, Gjertsen H, Lunden Kea, Ronningen KS.** Insulin dependent diabetes mellitus susceptibility or protection may be determined by certain HLA-DQ molecules. *Bailleres Clin Endocrinol Metab* 1991;5:361-373.
- 61. Abbas A, Lichtman A, Pober J.** *Inmunología Celular y Molecular*. Quinta Edición, España: Elsevier, 2002:425-439.

- 62. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G.** Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62: 2135–2140.
- 63. Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.** *Harrison Principios de Medicina Interna*. 15ª edición. editors Mc Graw Hill, 2002.
- 64. Tisch R, McDevitt H.** Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; 85:291.
- 65. Dorman JS, LaPorte RE, Stone RA, Trucco M.** Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7370.
- 66. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al.** A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36:337.
- 67. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al.** Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53:3020.
- 68. Tillil H, Köbberling J.** Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93.
- 69. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al.** Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698.

- 70. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al.** Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35:1060.
- 71. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ.** High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51(1): 210-214.
- 72. Eurodiab.** Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group *Diabetologia* 1998; 41(10):1151-1156.
- 73. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, et al.** Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 296-300.
- 74. Guo SW, Tuomilehto J.** Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol* 2002; 23:323.
- 75. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J.** Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54(2): 563-569.
- 76. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al.** The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31:747.
- 77. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al.** Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-156.

- 78. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, et al.** Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulindependent diabetes. *Lancet* 1990;335:147-149.
- 79. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA.** Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; 164: 110–121.
- 80. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ et al.** Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes* 2011; 60: 2635–2644.
- 81. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al.** Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479.
- 82. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, et al.** Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1534.
- 83. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. Guía de Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1.** Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS. España. 2012.
- 84. Barker JM.** Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1210-7.

- 85. Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al.** Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol* 2004; 65:640.
- 86. Bonifacio E, Mayr A, Knopff A, Ziegler AG.** Endocrine autoimmunity in families with type 1 diabetes: frequent appearance of thyroid autoimmunity during late childhood and adolescence. *Diabetologia* 2009; 52:185.
- 87. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al.** Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71:201.
- 88. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME.** Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *DiabetMed* 2014;31: 126–135.
- 89. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al.** Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010.
- 90. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al.** Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25:1346
- 91. Denzer C, Karges B, N'ake A et al.** Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 601–608.
- 92. Roldán MB, Alonso M, Barrio R.** Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27.

- 93. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al.** The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19:70.
- 94. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, et al.** Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:299.
- 95. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I.** Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1999; 75:467.
- 96. Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, et al.** Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113:1254.
- 97. Crone J, Rami B, Huber WD, et al.** Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:67
- 98. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al.** Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27:1294.
- 99. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, et al.** Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546.

- 100. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al.** Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158:589.
- 101. Iafusco D, Rea F, Prisco F.** Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1379.
- 102. Freemark M, Levitsky LL.** Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003; 26:1932.
- 103. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al.** Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:37.
- 104. Brewer KW, Parziale VS, Eisenbarth GS.** Screening patients with insulin-dependent diabetes mellitus for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1997; 337:202.
- 105. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G.** Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1698.
- 106. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW.** Diabetes mellitus due to viruses--some recent developments. *Diabetologia* 1993; 36:687.
- 107. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME.** Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ* 2011; 342:d35.

- 108. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O et al.** Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 446–455.
- 109. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, et al.** A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44:652.
- 110. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, et al.** Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:381.
- 111. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al.** Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA* 1996; 276:609.
- 112. Hummel M, Füchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG.** No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000; 23:969.
- 113. Couper JJ, Steele C, Beresford 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.
- 114. Elliott RB, Harris DP, Hill JP, et al.** Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia* 1999; 42:292

- 115. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al.** Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721.
- 116. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al.** Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290:1713.
- 117. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al.** Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr* 2013; 167:808.
- 118. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC).** Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111.
- 119. Calvo L, Oyarzábal M, Rodríguez M. Diabetes Mellitus tipo 1.** Tratamiento. Seguimiento. Complicaciones agudas. [Internet]. Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica: De la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2003. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
- 120. López MJ, Rodríguez M.** Tratamiento de la Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. En: Pombo M, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 756-70.
- 121. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al.** Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.

- 122. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL.** Type 1 diabetes through the life span: a position tatement of the American diabetes. *DiabetesCare* 2014; 37:2034–2054.
- 123. Boletín del Ministerio de sanidad 2007**
- 124. Tamborlane WV , Kollman C , Steffes MW , Ruedy KJ , Dongyuan X , Beck RW , Chase P , Fox LA , Wilson DM , Tsalikian E , Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group.** Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatric Diabetes* [2005, 6(1):13-16.
- 125. Marhuenda Baño M.** Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con diabetes mellitus tipo 1. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. 2014
- 126. Bertholt ML, Pelaz Esteban M, Palenzuela Revuelta I, Guerra Diez JL, Luzuriaga Tomás MC.** Características clínicas y analíticas de niños con hipercolesterolemia severa. Estudio genético y ecográfico a nivel de grosor íntima-media carotídeo [abstract]. XXXIV Congreso de la Sociedad Española Endocrinología Pediátrica. Santander 2012. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Supl):119.
- 127. Downie E et al.** Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.
- 128. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, Donaghue KC.** Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr

duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes* 2011; 12(8): 682–689.

- 129. Donaghue K, Wadwa R, Dimeglio L et al.** Microvascular and macrovascular complications in children and adolescent. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20):257-269
- 130. DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group).** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177–188.
- 131. Hermoso F, Barrio R, Garcia B, Gomez A, Gonzalez I, Oyarzabal M, et al.** Asistencia al niño y adolescente con diabetes. Unidades de referencia en diabetes pediátrica. *An Pediatr.* 2013;78(5):335 e1-4.
- 132. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al.** Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
- 133. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M.** Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
- 134. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T.** Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556.
- 135. Cepedano Dans A., Barreiro Conde J., Pombo Arias M. y Grupo de Diabetes Infantil de Galicia.** Incidencia y características clínicas al ma-

nifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)* 2005;62(2):123-7.

136. Dabelea D, Bell RA, et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.

137. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371:1777.

138. Fleeger F, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL. Age, sex, and season of onset of childhood diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979;63:374-379.

139. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28:811-814.

140. Zhao Z, Sun C, Wang C et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol.* 2014 Dec;51(6):947-53.

141. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 86–93.

142. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011; 54: 508–515.

143. Lahore R, Tuomilehto J. King: WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1062-8.

- 144. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al.** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23(10):1516- 1526.
- 145. Silink M.** Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1:1.
- 146. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH.** Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310: 427–428.
- 147. The DIAMOND Project Group.** Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
- 148. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson.** Tratado de Pediatría. 18º Edición. Elsevier 2009.
- 149. Green A, Gale EAM, Patterson CC, for the EURODIAB ACE Study group.** Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; 339: 905-9.
- 150. Green A, Patterson CC; On Behalf Of The Eurodiab Tiger Study Group.** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 3): B3–B8.
- 151. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al.** 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(9680): 2027-2033.
- 152. Bruno G, Maule M, Biggeri A et al.** More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013; 62: 3542–3546.

- 153. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al.** Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 2011; 60:577.
- 154. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, et al.** Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One* 2012; 7:e32640.
- 155. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C.** Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100:84.
- 156. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al.** Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92:737
- 157. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J.** The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1066.
- 158. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group.** Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014; 57: 57–62.
- 159. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR.** Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317:1390.
- 160. Gale EA, Gillespie KM.** Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3.

- 161. Lin WH, Wang MC, Wang WM et al.** Incidence of and mortality from type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e86172.
- 162. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G on behalf of EURODIAB Study Group.** Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 6): 6–14.
- 163. Rønningen KS, Keiding N, Green A; On Behalf of Genomic Marker Contributors And The EURODIAB ACE Study Group.** Correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 3): B51–B59.
- 164. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A et al.** Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27:676–681.
- 165. Ilonen J, Reijonen H, Green A et al.** Geographical differences within finland in the frequency of HLADQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225–230.
- 166. Furlanos S, Varney MD, Tait BD et al.** The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
- 167. Hermann R, Knip M, Veijola R et al.** 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.

- 168. Conde Barreiro D, Rodriguez Rigual M, Bueno Lozano G y col.**
Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1 en Menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12
- 169. Escribano J, Sánchez-Velasco P, Luzuriaga C et al.** HLA class II Immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain). *Human Immunology* 1999;60: 990-1000.
- 170. Luzuriaga C, San Román M, Argumosa A, Castaño L, Bilbao R y col.**
Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1. *Bol Pediatr* 2002;42:283-295
- 171. Bertholt ML, Luzuriaga MC, Romero G, Andrés JM, Palenzuela I.**
Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en nuestra comunidad [póster]. XXXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pamplona, 1 de mayo de 2013. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4 Supl:189-90.
- 172. Bertholt ML.** Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica de Cantabria diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1. Evolución durante los últimos 10 años. Proyecto de Investigación para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados. Universidad de Cantabria. Año 2013.
- 173. Carnero Gomez R.** REESMGR Af vol 7, num2.
- 174. Sanidad 2012.** Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización.
- 175. IDF (International Diabetes Federation).** Diabetes Atlas 5th Edition. IDF, 2011.

- 176. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E.** La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit.* 2006; 20 (Supl1): 15-24
- 177. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S.** Direct health care cost of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004; 27 (11): 2616-21
- 178. Gonzalez P, Faure E.** Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. Coste de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc).* 2006;127(20):776-784
- 179. Instituto Nacional de Estadística.** <http://www.ine.es>
- 180. Instituto Cántrabro de Estadístia.** <http://www.icane.es>
- 181. Bingley P, Bonifacio E, Mueller P, participating Laboratories.** Diabetes antibody standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52: 1128–1136.
- 182. Bottazzo GF Florin-Christensen A Doniach D.** Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.* 1974 Nov 30;2(7892):1279-83
- 183. Bonifacio E, Boitard C, Gleichmann H, Shattock MA, Molenaar JL, Bottazzo GF.** Assessment of precision, concordance, specificity, and sensitivity of islet cell antibody measurement in 41 assays. *Diabetología* 1190;33:731-736.
- 184. Lernmark A1, Molenaar JL, van Beers WA, Yamaguchi Y, Nagataki S, Ludvigsson J, Maclaren NK.** The Fourth International Serum Exchange Workshop to standardize cytoplasmic islet cell antibodies. *The Immunology*

and Diabetes Workshops and Participating Laboratories. *Diabetologia* 1991;34:534-535.

185. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987 Mar;30(3):132-43

186. Lampeter EF1, Homberg M, Quabeck K, Schaefer UW, Wernet P, Bertrams J, Grosse-Wilde H, Gries FA, Kolb H. Transfer of insulin-dependent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *Lancet*. 1993 May 15;341(8855):1243-4.

187. Grubin CE1, Daniels T, Toivola B, Landin-Olsson M, Hagopian WA, Li L, Karlsen AE, Boel E, Michelsen B, Lernmark A. A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of isoform-specific glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood IDDM. *Diabetologia*. 1994 Apr;37(4):344-50.

188. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De la Torre Santos S y col. Epidemiología de la Diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las Provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):15-21.

189. Conde Barreiro S. Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 1 en menores de 15 años en Aragón (1991-2010). Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza 2013.

190. Bertholt ML, Maldonado E, de la Torre S, González MC, Rubiera G, de Llano JA. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 52-7

- 191. Bilbao JR, Calvo B, Aransay AM et al.** Conserved/extended haplotypes discriminate HLA-DR3-homozygous Basque patients with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Genes Immun* 2006; 7:550–554.
- 192. López MJ, Blasco L and Collaborative Group of SEEP.** Insulin management and metabolic control of Type 1 Diabetes in children and adolescent in Spain. (abstract) *Pediatric Research*. 2001;
- 193. Fernández C, Martul P, Gutiérrez R, Jiménez P, Núñez J, Rica I.** ¿Existen diferencias en la incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años dentro de Vizcaya? [abstract]. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo. 2012. *Av Diabetol*. 2012;28:25.
- 194. Rivas MF, García S, Díaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J, grupo de diabetes de Asturias.** Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr*. 1998;11:63.
- 195. Escribano J, Sánchez-Velasco P, Luzuriaga C, Ocejo-Vinyals GJ, Paz-Miguel JE, Leyva Cobián F.** HLA class II Immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain)". *Human Immunology* 1999;60: 990-1000.

9 ANEXOS

María Laura Bertholt



Anexo 1: Tablas de Población Cántabra del período 1995-2014 (Fuente INE)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
2015	4.446	4.720	4.967	5.213	5.472	5.658	5.848	5.788	5.577	5.606	5.575	5.452	5.276	5.047	5.025	79.672
2014	4.626	4.948	5.208	5.471	5.642	5.846	5.799	5.569	5.599	5.578	5.449	5.263	5.034	5.015	4.949	79.996
2013	4.825	5.070	5.364	5.581	5.701	5.993	5.597	5.538	5.658	5.490	5.414	5.112	4.949	5.082	4.823	80.199
2012	5.148	5.487	5.661	5.859	5.807	5.570	5.591	5.568	5.436	5.259	5.029	5.018	4.960	4.707	4.625	79.722
2011	5.357	5.673	5.870	5.804	5.561	5.579	5.556	5.412	5.244	5.016	4.995	4.947	4.674	4.591	4.639	78.918
2010	5.543	5.840	5.775	5.520	5.539	5.511	5.370	5.199	4.984	4.956	4.891	4.627	4.552	4.597	4.564	77.467
2009	5.717	5.725	5.492	5.498	5.466	5.330	5.161	4.949	4.912	4.834	4.584	4.517	4.550	4.519	4.485	75.738
2008	5.658	5.437	5.432	5.393	5.264	5.101	4.891	4.848	4.762	4.519	4.455	4.465	4.438	4.416	4.567	73.644
2007	5.266	5.341	5.313	5.200	5.033	4.803	4.744	4.654	4.415	4.367	4.380	4.351	4.331	4.469	4.763	71.430
2006	5.237	5.254	5.120	4.937	4.704	4.649	4.559	4.312	4.265	4.283	4.243	4.235	4.373	4.654	4.801	69.627
2005	5.100	5.052	4.887	4.641	4.564	4.481	4.235	4.183	4.205	4.161	4.149	4.296	4.591	4.740	4.840	68.125
2004	4.870	4.820	4.593	4.503	4.399	4.166	4.116	4.134	4.093	4.089	4.234	4.523	4.671	4.771	4.879	66.859
2003	4.744	4.510	4.432	4.332	4.110	4.059	4.062	4.023	4.021	4.171	4.466	4.606	4.716	4.831	5.010	66.095
2002	4.319	4.344	4.246	4.020	3.977	3.988	3.950	3.944	4.092	4.388	4.533	4.652	4.770	4.947	5.201	65.372
2001	4.229	4.188	3.952	3.901	3.911	3.871	3.872	4.035	4.331	4.470	4.591	4.712	4.887	5.140	5.375	65.463
2000	4.158	3.941	3.890	3.901	3.856	3.855	4.022	4.314	4.451	4.571	4.690	4.862	5.116	5.349	5.679	66.652
1999	3.930	3.878	3.891	3.841	3.838	4.009	4.297	4.433	4.552	4.667	4.835	5.090	5.324	5.653	5.978	68.218
1998	3.842	3.881	3.826	3.820	3.996	4.282	4.415	4.533	4.645	4.809	5.065	5.300	5.627	5.955	6.292	70.288
1997	3.885	3.811	3.802	3.984	4.265	4.396	4.514	4.623	4.784	5.040	5.275	5.601	5.931	6.267	6.639	72.818
1996	3.802	3.785	3.972	4.250	4.378	4.496	4.602	4.758	5.015	5.249	5.574	5.907	6.243	6.618	7.083	75.732
1995	3.772	3.963	4.235	4.361	4.477	4.580	4.733	4.990	5.224	5.547	5.883	6.218	6.596	7.056	7.572	79.207

Anexo 2: Municipios de Cantabria ordenados por población (INE 2012)

Clasificación	Código postal	Municipio	Varones	Mujeres	Total	% respecto al total	Superficie en km ²	Densidad hab./km ²
1	39075	Santander	85.834	98.121	183.955	32,71%	34,76	5.292,15
2	39087	Torrelavega	27.078	29.152	55.297	10,00%	35,54	1.582,16
3	39016	Castro Urdiales	14.113	14.316	32.522	5,06%	36,58	777,17
4	39020	Camargo	13.727	13.493	31.594	4,84%	96,77	281,29
5	39052	Piélagos	7.931	7.817	24.077	2,80%	88,64	177,66
6	39008	El Astillero	7.595	8.040	15.635	2,78%	6,83	2.289,17
7	39035	Laredo	6.369	6.746	13.115	2,33%	15,71	834,82
8	39079	Santoña	5.735	5.857	11.592	2,06%	11,53	1.005,38
9	39025	Los Corrales de Buelna	5.449	5.509	10.958	1,95%	45,38	241,47
10	39059	Reinosa	4.988	5.535	10.523	1,87%	4,12	2.554,13
11	39100	Santa Cruz de Bezana	4.946	5.066	10.012	1,78%	17,26	580,07
12	39012	Cabezón de la Sal	3.936	4.035	7.971	1,42%	33,56	237,51
13	39060	Reocín	3.680	3.754	7.434	1,32%	32,09	231,66
14	39023	Colindres	3.604	3.631	7.235	1,29%	5,94	1.218,01
15	39085	Suances	3.540	3.577	7.117	1,27%	24,56	289,78
16	39074	Santa María de Cayón	3.590	3.517	7.107	1,26%	48,23	147,36
17	39042	Medio Cudeyo	3.406	3.519	6.925	1,23%	26,78	258,59
18	39040	Marina de Cudeyo	2.535	2.465	5.000	0,89%	28,37	176,24
19	39080	San Vicente de la Barquera	2.265	2.196	4.461	0,79%	41,04	108,7
20	39061	Ribamontán al Mar	2.056	1.989	4.045	0,72%	36,94	109,5
21	39076	Santillana del Mar	1.966	2.056	4.022	0,72%	28,46	141,32
22	39018	Cartes	2.035	1.947	3.982	0,71%	19,01	209,47
23	39027	Campoo de Enmedio	2.036	1.931	3.967	0,71%	91,06	43,56
24	39054	Polanco	1.932	1.978	3.910	0,70%	12,7	307,87
25	39044	Miengo	1.934	1.933	3.867	0,69%	24,5	157,84
26	39002	Ampuero	1.857	1.825	3.682	0,65%	32,34	113,85
27	39099	Villaescusa	1.721	1.716	3.437	0,61%	28,02	122,66
28	39009	Bárcena de Cicero	1.501	1.434	2.935	0,52%	36,63	80,13
29	39028	Entrambasaguas	1.353	1.339	2.692	0,48%	43,17	62,36
30	39095	Val de San Vicente	1.373	1.277	2.650	0,47%	50,86	52,1
31	39001	Alfoz de Lloredo	1.327	1.273	2.600	0,46%	46,34	56,11
32	39056	Puente Viego	1.252	1.212	2.464	0,44%	36,14	68,18
33	39024	Comillas	1.147	1.284	2.431	0,43%	18,61	130,63
34	39091	Valdágila	1.273	1.157	2.430	0,43%	97,76	24,86
35	39037	Liérganes	1.201	1.190	2.391	0,43%	36,73	65,1
36	39047	Noja	1.197	1.140	2.337	0,42%	9,2	254,02
37	39057	Ramales de la Victoria	1.193	1.119	2.312	0,41%	32,97	70,12
38	39102	Voto	1.186	1.104	2.290	0,41%	77,71	29,47
39	39069	San Felices de Buelna	1.113	1.128	2.241	0,40%	36,24	61,84
40	39026	Corvera de Toranzo	1.114	1.107	2.221	0,39%	49,48	44,89
41	39062	Ribamontán al Monte	1.053	979	2.032	0,36%	42,17	48,19
42	39041	Mazcuerras	1.038	959	1.997	0,36%	55,65	35,88
43	39082	Selaya	1.014	968	1.982	0,35%	39,29	50,45
44	39032	Hermanidad de Campoo de Suso	1.071	873	1.944	0,35%	222,65	8,73
45	39030	Guriezo	1.032	947	1.979	0,35%	74,53	26,55
46	39006	Arnuero	989	967	1.956	0,35%	24,66	79,32
47	39004	Arenas de Iguña	982	915	1.897	0,34%	86,82	21,85
48	39011	Bareyo	971	912	1.883	0,33%	32,44	58,05
49	39046	Molledo	904	932	1.836	0,33%	71,07	25,83
50	39019	Castañeda	3300	330	1.724	0,31%	19,19	89,84
51	39098	Villacarriedo	898	801	1.699	0,30%	50,74	33,48
52	39048	Penagos	855	843	1.698	0,30%	31,67	53,62
53	39055	Potes	792	792	1.584	0,28%	7,64	207,33
54	39064	Riotuerto	738	784	1.522	0,27%	30,48	49,93
55	39038	Limpias	755	742	1.497	0,27%	10,07	148,66
56	39083	Soba	785	709	1.494	0,27%	214,16	6,98
57	39043	Meruelo	690	682	1.372	0,24%	16,37	83,81
58	39078	Santiurde de Toranzo	678	688	1.366	0,24%	36,82	37,1
59	39005	Argoños	708	647	1.355	0,24%	5,51	245,92
60	39092	Valdeolea	660	633	1.293	0,23%	83,72	15,44

61	39031	Hazas de Cesto	651	634	1.285	0,23%	21,89	58,7
62	39063	Rionansa	715	547	1.262	0,22%	118,02	10,69
63	39022	Cillorigo de Liébana	622	557	1.179	0,21%	104,52	11,28
64	39094	Valderredible	613	535	1.148	0,20%	298,24	3,85
65	39067	Ruesga	584	543	1.127	0,20%	87,96	12,81
66	39100	Villafufre	571	544	1.115	0,20%	30,08	37,07
67	39014	Cabuérniga	580	532	1.112	0,20%	86,45	12,86
68	39015	Camaleño	577	532	1.109	0,20%	161,81	6,85
69	39084	Solórzano	562	491	1.053	0,19%	25,5	41,29
70	39066	Ruente	547	456	1.003	0,18%	65,86	15,23
71	39036	Liendo	515	480	995	0,18%	25,96	38,33
72	39058	Rasines	519	449	968	0,17%	42,89	22,57
73	39097	Vega de Pas	507	448	955	0,17%	87,53	10,91
74	39096	Vega de Liébana	505	439	944	0,17%	133,21	7,09
75	39039	Luenta	446	385	831	0,15%	90,54	9,18
76	39090	Udías	430	399	829	0,15%	19,64	42,21
77	39010	Bárcena de Pie de Concha	389	416	805	0,14%	30,53	26,37
78	39029	Escalante	416	373	789	0,14%	19,11	41,29
79	39068	Ruiloba	389	367	756	0,13%	15,13	49,97
80	39017	Campoo de Yuso	375	352	727	0,13%	89,72	8,1
81	39033	Herrerías	405	310	715	0,13%	40,34	17,72
82	39013	Cabezón de Liébana	391	309	700	0,12%	81,43	8,6
83	39021	Cieza	328	336	664	0,12%	44,07	15,07
84	39071	San Pedro del Romeral	304	269	573	0,10%	57,44	9,98
85	39007	Arredondo	314	244	558	0,10%	46,83	11,92
86	39081	Saro	266	246	512	0,09%	17,82	28,73
87	39045	Miera	245	230	475	0,08%	33,77	14,07
88	39072	San Roque de Riomiera	261	193	454	0,08%	35,7	12,72
89	39086	Los Tojos	233	176	409	0,07%	89,5	4,57
90	39101	Valle de Villaverde	203	185	388	0,07%	19,53	19,87
91	39003	Anievas	188	193	381	0,07%	20,9	18,23
92	39049	Peñarrubia	190	184	374	0,07%	54,28	6,89
93	39050	Pesaguero	204	167	371	0,07%	69,99	5,3
94	39077	Santiurde de Reinos	190	152	342	0,06%	30,98	11,04
95	39034	Lamasón	199	139	338	0,06%	71,23	4,75
96	39093	Valdeprado del Río	174	141	315	0,06%	89,33	3,53
97	39065	Las Rozas de Valdearroyo	165	136	301	0,05%	57,35	5,25
98	39053	Polaciones	170	87	257	0,05%	89,77	2,86
99	39089	Tudanca	131	84	215	0,04%	52,44	4,1
100	39070	San Miguel de Aguayo	75	69	144	0,03%	35,99	4
101	39051	Pesquera	43	36	79	0,01%	8,93	8,85
102	39088	Tresviso	39	30	47	0,01%	16,23	4,25
		Total Cantabria	274.797	287.512	562.309	100,00%	5.252,65	107,05

Anexo 3: Áreas y Zonas Básicas de Salud

Áreas y Zonas Básicas de Salud

Área	Zona Básica de Salud	Centro de Salud	Municipio
Área de Salud I: Santander	I.1 Sardinero	Sardinero	Santander.
	I.2 Puertochico	Puertochico	Santander.
	I.3 Dávila	Dávila	Santander.
	I.4 Centro	Isabel II	Santander.
	I.5 Puerto	Marina	Santander.
	I.6 Vargas	Vargas	Santander.
	I.7 Cazoña	Cazoña	Santander.
	I.8 Maruca	Maruca	Santander.
	I.9 El Alisal	El Alisal	Santander.
	I.10 Nueva Montaña	Nueva Montaña	Santander.
	I.11 Bezana	Bezana	Santa Cruz de Bezana y Piélagos (Lienres y Mortera).
	I.12 Camargo Costa	Camargo Costa	Camargo.
	I.13 Camargo Interior	José Barros	Camargo.
	I.14 Astillero	Astillero	El Astillero, Villaescusa y Medio Cudeyo (localidad de San Salvador).
	I.15 Cudeyo	Cudeyo	Medio Cudeyo (sin localidad de San Salvador), Marina de Cudeyo, Entrambasaguas, Ribamontán al Mar y Ribamontán al Monte.
	I.16 Bajo Pas	Renedo de Piélagos	Piélagos (sin Lienres y Mortera) y Puente Viesgo.
	I.17 Miera	Liérganes	Liérganes, Riotuerto, Miera, San Roque de Riomiera, Ruesga (localidad de Calseca) y Soba (localidad de Valdició).
	I.18 Pisueña - Cayón	Sarón	Santa María de Cayón, Penagos y Castañeda.
	I.19 Pisueña - Selaya	Selaya	Selaya, Villacarriedo, Saro y Villafufre.
	I.20 Alto Pas	Ontaneda	Corvera de Toranzo, Santiurde de Toranzo, San Pedro del Romeral, Luena y Vega de Pas.
Área de Salud II: Laredo	II.1 Laredo	Laredo	Laredo, Liendo y Valle de Villaverde.
	II.2 Colindres	Colindres	Colindres y Voto (sin Angustina).
	II.3 Castro Urdiales Norte	Cotolino I	Castro Urdiales y Guriezo.
	II.4 Castro Urdiales Sur	Cotolino II	Castro Urdiales.
	II.5 Bajo Asón	Ampuero	Ampuero, Limpias, Rasines y Voto (localidad de Angustina).
	II.6 Alto Asón	Ramales	Ramales de la Victoria, Arredondo, Ruesga (sin Calseca) y Soba (sin Valdició).
	II.7 Santoña	Santoña	Santoña.
	II.8 Meruelo	Meruelo	Meruelo, Arnuelo, Bareyo y Noja.
	II.9 Gama	Gama	Bárcena de Cicero, Escalante, Hazas de Cesto, Solórzano y Argoños.
Área Especial de Salud III: Reinosa	III.1 Campoo - Los Valles	Reinosa	Reinosa, Campoo de Yuso, Enmedio, Hdad. de Campoo de Suso, Pesquera, San Miguel de Aguayo, Santiurde de Reinosa, Las Rozas de Valdearroyo, Valdeolea, Valdeprado del Río y Valderredible.
Área de Salud IV: Torrelavega	IV.1 Torrelavega Norte	Dobra	Torrelavega.
	IV.2 Torrelavega Centro	El Zapatón	Torrelavega.
	IV.3 Torrelavega Sur	Covadonga	Torrelavega.
	IV.4 Torrelavega-Cartes	Tanos	Torrelavega y Cartes.
	IV.5 Besaya	Los Corrales	Los Corrales de Buelna, San Felices de Buelna, Cieza, Anievas, Arenas de Iguña, Molledo y Bárcena de Pie de Concha.
	IV.6 Polanco	Polanco	Polanco y Miengo.
	IV.7 Suances	Suances	Suances.
	IV.8 Altamira	Puente San Miguel	Reocín, Santillana del Mar, Alfoz de Lloredo y Ruiloba.
	IV.9 Saja	Cabezón de la Sal	Cabezón de la Sal, Cabuérniga (sin Carmona), Mazcuerras, Ruente, Los Tojos, Udías y Valdáliga (sin Lamadrid y El Tejo).
	IV.10 San Vicente	San Vicente	San Vicente de la Barquera, Comillas, Val de San Vicente, Valdáliga (localidades de Lamadrid y El Tejo).
	IV.11 Nansa	Puentenansa	Rionansa, Herrerías, Lamasón, Tudanca, Polaciones y Cabuérniga (localidad de Carmona).
	IV.12 Liébana	Potes	Potes, Cabezón de Liébana, Camaleño, Cillórgo de Liébana, Pesaguero, Peñarrubia, Tresviso y Vega de Liébana.

Fuente: Decreto 27/2011, de 31 de marzo, por el que se establece el Mapa Sanitario Autonómico de Cantabria (B.O.C. nº 68, 07-04-2011).

Anexo 4: Certificado CEIC



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Características Clínicas y Epidemiológicas de la Población Pediátrica Diagnosticada de Diabetes Mellitus Tipo 1. 20 Años de Evolución en Cantabria.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.234)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dra. **MARÍA LAURA BERTHOLT**

Como queda reflejado en el Acta: **31/2015**.

Lo que firmo en Santander, a **12 de enero de 2016**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

