



TESIS DOCTORAL

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años.
Estudio epidemiológico en Extremadura (1996-2011).

Doctorando: Noemí Auxiliadora Fuentes Bolaños

Departamento: Ciencias Biomédicas

Conformidad de los Directores

Fdo.: Francisco Javier Arroyo Díez

Fdo.: Enrique Galán Gómez

Año de lectura

2015

© Noemí Auxiliadora Fuentes Bolaños, 2015
Correo electrónico: noemi.fuentesb@gmail.com

*“Solo una cosa convierte
en imposible un sueño:
el miedo a fracasar”*

Paulo Coelho

A mi familia:
porque siempre han creído en mí.

A mi madre, mi hermano y Ana,
por su generosidad
y por dar solidez a mis pasos.

A Ángel:
por estar siempre ahí,
esperando más de mí.

A mi padre "*El Tobalo*":
porque eres parte de lo que soy.
Gracias a ti todo parece posible.

AGRADECIMIENTOS

El primer agradecimiento es para Jesús Ruíz González, mi profesor del colegio, por todo su esfuerzo y dedicación en transmitir el interés por un presente que al resto parecía futuro. Junto a él aprendí conocimientos imprescindibles para la elaboración de este proyecto y que seguro me servirán a lo largo de toda mi carrera profesional.

También quiero agradecer a la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno Infantil de Badajoz que desde el primer día me hicieron sentir una más, siendo un refugio en los momentos de desánimo. Y dedicar un recuerdo a las Unidades de Endocrinología Pediátrica del H.U.Carlos Haya y H.G.U. Gregorio Marañón que con su apoyo han colaborado en mi ilusión e impulso en este proyecto. Mención especial merece Juan Pedro López Siguero por confiar en mi capacidad e inspirarme con su trabajo.

Las asociaciones de pacientes con diabetes de Extremadura han tenido un importante papel en la elaboración de este estudio, así como los equipos de documentación, auxiliares y enfermeras y el equipo médico de los hospitales que han colaborado.

Por otro lado, el apoyo de Francisco Javier Arroyo Díez, el director de esta Tesis, ha sido indispensable, por animarme y creer en mí desde el principio. Gracias a su tutela, la idea original hoy es una realidad.

Finalmente quiero agradecer a todos los niños con diabetes que fueron diagnosticados en este periodo por ser tan especiales.

RESUMEN

Introducción. El aumento global de la incidencia de diabetes tipo 1 pone de manifiesto la necesidad de una monitorización continua de la epidemiología de esta enfermedad. En los datos publicados hasta el momento existe una gran variabilidad geográfica entre distintas regiones dentro del mismo país.

Objetivos. 1. Analizar la incidencia de diabetes tipo 1 en la población pediátrica de Extremadura desde 1996 hasta 2011. 2. Definir las características clínico-epidemiológicas de este grupo poblacional. 3. Determinar la asociación con otras enfermedades autoinmunes en los casos y en los familiares de primer grado.

Sujetos y método. Estudio retrospectivo sobre la población menor de 14 años de edad que fue diagnosticada de diabetes tipo 1 en Extremadura desde 1996 a 2011. La información fue recogida de una fuente primaria (datos hospitalarios) y de varias fuentes secundarias (asistentes a campamentos de niños con diabetes y asociaciones de Extremadura).

Resultados. 577 niños fueron diagnosticados de diabetes tipo 1. El grado de exhaustividad fue del 98,9%. La incidencia ajustada por edad y sexo fue de 22,7casos/10⁵habitantes/año, destacando el grupo de edad de 10 a 13 años con una incidencia ajustada por sexo de 30,5/10⁵hab/año. Se ha detectado un aumento anual de la incidencia de hasta un 6,6%. En la evolución del porcentaje de cambio anual se detectó un punto significativo de cambio en el año 2005 ($p<0,01$).

La edad media al diagnóstico fue de 7,5 años. El 60,2% residía en medio rural. El 22% de los casos tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 1 y el 12,6% de otras enfermedades autoinmunes. En el 17,2% del total de los casos se asociaba además, otra enfermedad autoinmune (enfermedad tiroidea: 10,2% y enfermedad celíaca: 5,2%). La forma de presentación como cetoacidosis ocurrió en el 21,5%, siendo más frecuente en el grupo de menores de 4 años (38,6%).

Conclusiones. La incidencia estimada de diabetes tipo 1 en Extremadura pertenece al grupo de "muy alta incidencia" (según el Estudio DIAMOND), y es uno de las mayores en España. Además existe una tendencia anual creciente en esta incidencia, con un cambio significativo a partir de 2005.

Descriptor. Diabetes mellitus; diabetes, tipo 1; epidemiología; incidencia; niños; pediatría.

ABSTRACT

Introduction. The rising incidence of Type 1 diabetes globally suggests the need for continuous monitoring of incidence. There is wide geographical variation, even between different regions of the same country.

Objectives. 1. To analyze the incidence of type 1 diabetes among the children's population in Extremadura from 1996-2011. 2. To find out the epidemiological characteristics. 3. To analyze the association with other autoimmune diseases and related family history.

Material and Methods. Retrospective study of population under 14 years old and type 1 diabetes in Extremadura from 1996-2011. The information was collected from a primary source, hospitals, and secondary sources, diabetic camps and associations.

Results. 577 children were diagnosed. Completeness of registration was 98.9%. The age-adjusted incidence: 22.7cases/100,000, highlighting the female group of 10-13 years (30.5/100,000). It is appreciated annual increase progressively, around 6.6%. The Annual Percentage Change was analyzed, highlighting 1 significant change in the term trend: the incidence increase annually by 6.6% until 2005, followed by a plateau ($p<0,01$).

The mean age at the onset of type 1 diabetes was 7.5 years. 60.2% live in rural areas. 22% of cases presented a family history of DM1 and in 12.16% other autoimmune diseases. 17.2% of patients had associated autoimmune diseases (thyroid disease: 10.2% and coeliac disease: 5,2%).

21.5% of patients presented ketoacidosis diabetic at the onset of type 1 diabetes, most commonly in the 0-4 years ole group (38.6%).

Conclusions. The estimated incidence of T1DM in Extremadura belongs to the group of "very high incidence" (WHO project DiaMond), one of the highest in Spain. There has been an increase year on year in the annual incidence of this disease, with a significant change from 2005.

Descriptors. Diabetes mellitus; diabetes, type 1; epidemiology; incidence; pediatric.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	27
1. La Epidemiología	29
1.1. Generalidades	29
1.2. Evolución histórica de la epidemiología	29
1.3. Aplicaciones de la Epidemiología en la Medicina	33
2. Diabetes	34
2.1. Evolución histórica	34
2.2. Concepto actual y criterios diagnósticos	37
2.3. Clasificación	38
2.4. Diabetes Mellitus tipo 1	41
2.4.1. Patogenia	41
2.4.2. Clínica	50
2.4.3. Análisis de Laboratorio	51
2.4.4. Tratamiento	54
2.4.5. Otras enfermedades asociadas	56
3. Diabetes tipo 1: epidemiología	60
3.1. Evolución histórica	60
3.2. Revisión de la situación actual	63
3.2.1. DiaMond Project Group	63
3.2.2. SEARCH Group	65
3.2.3. EURODIAB Study	65
3.3. Metodología de los estudios epidemiológicos	67
3.3.1. Aspectos generales de la Epidemiología	67
3.3.2. Cifras de población	72
3.3.3. Exhaustividad en la selección de casos	75
3.3.4. Ajuste y estandarización de tasas	78
3.3.5. La variable de distribución de Poisson	79
3.4. Estudios epidemiológico sobre DM1	79
II. OBJETIVOS	81
III. METODOLOGÍA	85
1. Diseño del estudio	87
2. Descripción de la población seleccionada	87
2.1. Ámbito geográfico	87
2.2. Evolución demográfica	89
2.3. Población de estudio	94
3. Material	95
3.1. Recogida de casos	95
3.2. Aspectos éticos del tratamiento de la información	96
3.3. Registro de variables	96
4. Metodología operativa	98
4.1. Exhaustividad en la recogida de casos	98
4.2. Análisis de la tasa de incidencia	98
4.3. Análisis de la distribución de los datos	99
4.4. Tratamiento estadístico	99

IV. RESULTADOS	100
1. Datos generales del estudio	102
1.1. Datos de la muestra	102
1.2. Grado de exhaustividad del estudio	102
2. Análisis de la incidencia de DM1	103
2.1. Incidencia total	103
2.2. Distribución por sexo	109
2.3. Distribución de los casos por edad al diagnóstico	116
2.4. Distribución por área geográfica	128
3. Análisis de los antecedentes personales y familiares	137
3.1. Antecedentes personales	137
3.2. Antecedentes familiares	137
4. Características al diagnóstico de la enfermedad	138
4.1. Hemoglobina glucosilada	138
4.2. Motivo de diagnóstico de la enfermedad	141
4.3. Estudio de autoinmunidad al diagnóstico	154
5. Otras enfermedades asociadas	158
5.1. Enfermedad tiroidea autoinmune	158
5.2. Enfermedad celíaca	158
6. Características de la DM1 en menores de 5 años	160
6.1. Estudio de incidencia de DM1 en menores de 5 años	161
6.2. Forma de presentación	165
6.3. Estudios de laboratorio	166
V. DISCUSIÓN	167
1. Revisión sistemática de la literatura	169
2. Análisis de la incidencia de DM1	176
A. Incidencia de DM1 en Extremadura	176
B. Análisis de la tendencia temporal de la incidencia	179
C. Incidencia y distribución por sexos	184
D. Análisis de la edad en el momento del diagnóstico	187
E. Análisis por provincias y categoría poblacional	189
3. Análisis de antecedentes personales y familiares	190
A. Antecedentes personales	190
B. Antecedentes familiares	190
4. Características clínicas al inicio de la DM1	190
A. Síntoma guía que conduce al diagnóstico	191
B. Estudio de pacientes con cetoacidosis diabética	192
5. Determinaciones analíticas al inicio de la DM1	194
A. Valor medio de Hemoglobina glucosilada	194
B. Análisis de autoanticuerpos	194
6. Asociación con otras enfermedades autoinmunes	195
A. Enfermedad autoinmune tiroidea	195
B. Enfermedad celíaca	195
C. Otras	195
7. Epidemiología de la DM1 en menores de 5 años	196
VI. CONCLUSIONES	197
ANEXO A: REFERENCIAS	203
ANEXO B: HOJA DE REGISTRO DE CASOS	214
ANEXO C: HOSPITALES PARTICIPANTES	217
ANEXO D: COMUNICACIONES	219

LISTA DE TABLAS

<u>Nombre</u>	<u>Página</u>
Introducción	
• Tabla 1. Diagnóstico diferencial de DM1, DM2 y tipo MODY	40
• Tabla 2. Locus asociados a mayor susceptibilidad de DM1	44
• Tabla 3. Haplotipos identificados	46
• Tabla 4. Forma de presentación de DM1	51
• Tabla 5. Asociación del riesgo de DM1 en familiares	53
• Tabla 6. Enfermedades autoinmunes asociadas a la DM1	56
• Tabla 7. Tabla que resumen el método captura-recaptura	75
Metodología	
• Tabla 8. Características demográficas de las provincias extremeñas	88
Resultados	
• Tabla 1.2. Nuevos casos de DM1 en Extremadura de 1996 a 2011	102
• Tabla 2.1.1. Incidencia bruta de DM1 en menores de 14 años	104
• Tabla 2.1.2. Incidencia estimada de DM1 en menores de 14 años	105
• Tabla 2.2.1. Incidencia bruta de DM1 por sexo y año	111
• Tabla 2.2.2. Incidencia estimada de DM1 por sexos	112
• Tabla 2.3.1. Incidencia estimada de DM1 por edad	118
• Tabla 2.3.2. Incidencia bruta en el grupo de edad de 0 a 4 años	124
• Tabla 2.3.3. Incidencia bruta en el grupo de edad de 5 a 9 años	125
• Tabla 2.3.4. Incidencia bruta en el grupo de edad de 10 a 14 años	127
• Tabla 2.4.1. Incidencia estimada de DM1 por provincias	128
• Tabla 2.4.2. Distribución de casos de DM1 por hospitales	133
• Tabla 2.4.3. Evolución del porcentaje de casos en cada hospital de referencia	134
• Tabla 4.2.1. Proporción de la forma de presentación edad	144

<u>Nombre</u>	<u>Página</u>
• Tabla 4.2.2. Formas de presentación y los antecedentes familiares de DM	145
• Tabla 4.2.3. Grupos según la presencia de CAD al diagnóstico	147
• Tabla 4.3.1. Grupos según autoinmunidad	154
• Tabla 4.3.2. Porcentaje de nuevos casos con autoinmunidad conocida	155
• Tabla 6.1.1. Incidencia de DM1 en menores de 5 años	161
• Tabla 6.1.2. Incidencia bruta de DM1 en menores de 5 años año y sexo.	164
• Tabla 6.2.1. Comparación de los menores de 5 años	166
Discusión	
• Tabla 9. Grados de exhaustividad en centros EURODIAB.	170
• Tabla 10. Factores determinantes de heterogeneidad	172
• Tabla 11. Incidencia estimada de DM en los países europeos	177
• Tabla 12. Datos nacionales de incidencia de DM1.	178
• Tabla 13. Porcentaje de aceleración en la incidencia de DM1	179
• Tabla 14. Cetoacidosis al inicio de la enfermedad por edad	192

LISTA DE FIGURAS

<u>Nombre</u>	<u>Página</u>
Introducción	
• Figura 1. John Grant (1620-1674)	31
• Figura 2. "Natural and political observations made upon the bills of mortality"	31
• Figura 3. Recreación del barco Salisbury	32
• Figura 4. Mapa de Londres que representa la epidemia de cólera	32
• Figura 5. Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872)	32
• Figura 6. Papiro de Ebers	34
• Figura 7. Thomas Willis (1621-1675)	36
• Figura 8. Claude Bernard (1813-1878)	36
• Figura 9. Representación gráfica de la patogenia de la DM1	41
• Figura 10. Factores implicados en la patogenia de DM1	42
• Figura 11. Susceptibilidad a padecer DM1 según haplotipo HLA	45
• Figura 12. Asociación de la introducción de leche de vaca y DM1	48
• Figura 13. Incidencia de DM1 en menores de 15 años en Noruega	62
• Figura 14. Incidencia de DM1 (Atlas de Diabetes de la IDF)	64
• Figura 15. Distribución por grupos de países del EURODIAB Study	66
• Figura 16. Esquema sobre los tipos de estudios epidemiológicos	68
• Figura 17. Elaboración de estadísticas poblacionales	73
• Figura 18. Representación gráfica del método captura-recaptura	75
Metodología	
• Figura 19. Mapa de Extremadura en el territorio nacional	87
• Figura 20. Pirámides poblacionales de 1991 y 2008 en Extremadura	89
• Figura 21. Evolución histórica de municipios urbanos de 1981- 2010	90
• Figura 22. Municipios extremeños según su categoría poblacional	91
• Figura 23. Distribución de la población actual por rangos de edad	92
• Figura 24. Pirámide poblacional extremeña de 2011	93

<u>Nombre</u>	<u>Página</u>
Resultados	
• Figura 2.1.1. Incidencia estimada de DM1 en menores de 14 años	106
• Figura 2.1.2. Incidencia estimada de DM1	107
• Figura 2.1.3. Tendencia anual de la incidencia de DM1	108
• Figura 2.2.1. Distribución por sexos de los nuevos casos de DM1	110
• Figura 2.2.2. Evolución anual de la incidencia estimada de DM1	113
• Figura 2.2.3.a. Tendencia anual de la incidencia de DM1	114
• Figura 2.2.3.b. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en niñas	115
• Figura 2.3.1. Distribución según edad al diagnóstico de DM1	116
• Figura 2.3.2. Evolución anual de la media de edad al diagnóstico	117
• Figura 2.3.3.a. Incidencia anual de DM1 de 0 a 4 años	119
• Figura 2.3.3.b. Incidencia anual de DM1 de 5 a 9 años	120
• Figura 2.3.3.c. Incidencia anual de DM1 de 10 a 14 años	121
• Figura 2.3.3.d. Tendencia anual en la incidencia en el grupo de 10 a 14 años	122
• Figura 2.3.4. Distribución de edad al inicio de DM1 según sexo	123
• Figura 2.3.5. Incidencia bruta de DM1 por grupos de edad y sexo	124
• Figura 2.4.1. Incidencia estimada de DM1 por provincias	130
• Figura 2.4.2.a. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en Badajoz	131
• Figura 2.4.2.b. Tendencia anual de la incidencia en Cáceres	132
• Figura 2.4.3. Distribución de casos por Hospital de referencia	135
• Figura 2.4.4. Porcentaje de casos residentes en medio rural	136
• Figura 4.1.1. Hemoglobina glucosilada media al diagnóstico	139
• Figura 4.1.2. Valor medio de hemoglobina glucosilada	140
• Figura 4.2.1. Formas de presentación de DM1 por año estudiado	142

<u>Nombre</u>	<u>Página</u>
• Figura 4.2.2. Proporción de forma de inicio de enfermedad por sexo	143
• Figura 4.2.3. HbA1c media al inicio según la forma de presentación	146
• Figura 4.2.4. Evolución anual de la proporción de cetoacidosis	148
• Figura 4.2.5. Edad media al inicio de la DM1 en forma de CAD	149
• Figura 4.2.6. Evolución anual de la edad media en pacientes con DM1 y CAD	150
• Figura 4.2.7.a. CAD al diagnóstico en menores de 5 años	151
• Figura 4.2.7.b. CAD al diagnóstico en el grupo de 5 a 9 años	152
• Figura 4.2.7.c. CAD al diagnóstico en el grupo de 10 a 14 años.	153
• Figura 6.1. Menores de 5 años de 1996 a 2011	160
• Figura 6.1.1. Incidencia en menores de 5 años por periodos	162
• Figura 6.1.2. Incidencia de nuevos casos menores de 5 años por año	163
• Figura 6.2.1. Evolución de la forma de presentación en menores de 5 años.	165
Discusión	
• Figura 25. Variación en la incidencia de DM1 en Finlandia	181
• Figura 26. Evolución anual de la incidencia por sexos en Suecia	182
• Figura 27. Evolución temporal en la incidencia (país, edad y sexo)	185

ABREVIATURAS

AAE:	anticuerpos Antiendomisio
AAG:	anticuerpos Antigliadina
Ac:	anticuerpos
ADA:	Asociación Americana de Diabetes
APC:	porcentaje anual de cambio
CAD:	cetoacidosis diabética
DASP:	Diabetes Autoantibody Standarization Program
DERI:	Diabetes Epidemiology Research International
DIAMOND:	the Diabetes Mondiale Project Group Study
DM1:	diabetes mellitus tipo 1
DM2:	diabetes Mellitus tipo 2
DS:	desviación estándar de la media
EC:	enfermedad celíaca
EAT:	enfermedad tiroidea autoinmune
ESPE:	European Society for Pediatric Endocrinology
EURODIAB:	Europe and Diabetes Study
HbA1c:	hemoglobina glucosilada A1c
HLA:	complejo mayor de histocompatibilidad humano
IC95%:	intervalo de confianza al 95%
IDF:	International Diabetes Federation
IEA:	Asociación Internacional de Epidemiología
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IgA:	inmunoglobina A
ISCI:	bomba de infusión subcutánea continua de insulina
ISPAD:	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
MODY:	diabetes por defectos monogénicos de la función de la célula beta
TSOG:	test de sobrecarga oral de glucosa

OMS: Organización Mundial de la Salud
STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEDDY: the Environmental Determinants in Diabetes of the Young
TG: tiroglobulina
TPO: peroxidasa tiroidea
TTG: transglutaminasa

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años.
Estudio epidemiológico en Extremadura (1996-2011).

Capítulo I.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

1. La Epidemiología

1.1. Generalidades

La Epidemiología es una herramienta básica de la Medicina Preventiva y de la Salud Pública. Ambas pertenecen al campo de las Ciencias de la Salud y se ocupan de los problemas de salud y enfermedad a nivel de una comunidad determinada.

La palabra epidemiología proviene del griego *epi*: sobre; *demos*: pueblo y *logos*: tratado; por lo que su significado etimológico es "tratado sobre los pueblos".

Actualmente la Asociación Internacional de Epidemiología la define como el estudio de los factores que determinan la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas¹. Según la Real Academia Española, el significado de la palabra epidemiología es "el tratado de las epidemias" es decir, "las enfermedades que se propagan durante algún tiempo por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas²". Constituye una variante específica del método científico que, al igual que éste, sigue los siguientes pasos.

- 1.- Observación de un fenómeno.
- 2.- Formulación de hipótesis explicativas.
- 3.- Comprobación en la realidad de las hipótesis.
- 4.- Realización de inferencia causal (para relacionar el fenómeno en estudio con los factores condicionantes).

1.2. Evolución histórica de la epidemiología

La aparición de la Epidemiología surge de la necesidad de cuantificar, medir y describir de forma metódica los sucesos relacionados con la salud y la enfermedad. La primera referencia médica de este concepto se debe a Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) quien usó los términos "epidémico" y "endémico" para referirse a padecimientos propios o no, de un determinado lugar³. En su obra "*Sobre aires, aguas y lugares*" atribuyó la aparición de enfermedades a un ambiente malsano ("miasmas") conformado por la mala dieta y la escasa actividad física⁴.

"De igual manera, cuando llegue a una ciudad desconocida, debe de considerarse su situación y colocación respecto a los vientos y a la salida del sol (...) y en cuanto al género de vida de los habitantes y sus propósitos, si son bebedores y glotones o moderados en tales aspectos, o indolentes, o les gusta el ejercicio y el trabajo y no son dados al exceso en el comer y el beber."

Muchos años después, John Grant (1620-1674) (Figura 1), planteó en su obra "*Natural and political observations made upon the bills of mortality*" (Figura 2) los principios matemáticos aplicables al análisis estadístico y demográfico. Estos planteamientos sirvieron de base para la conformación de la epidemiología como un nuevo campo del saber dentro de la medicina⁵.

Fue el primero en utilizar registros como base de sus estudios utilizando los datos recogidos en las parroquias de Londres y Hampshire sobre bautismos, matrimonios y fallecimientos desde finales de siglo XVI. Además, introdujo el concepto de variable, al señalar la necesidad de establecer unas categorías y subcategorías para facilitar la clasificación de la información "en bruto". De ahí surgió lo que denominó como *método de reducción de datos*. Por estudios como este, John Grant es considerado como el primer investigador demográfico, fundador de la bioestadística y precursor de la Epidemiología.

Tras él, otros autores también contribuyeron al aumento del interés en la epidemiología como disciplina al reconocer su potencial como herramienta útil en el conocimiento de la medicina. A continuación se describen algunos ejemplos.

James Lind (1716-1794) demostró en 1747 que la epidemia del escorbuto se debía a un problema alimentario gracias a un estudio sobre 300 marineros que navegaban a bordo del barco Salisbury⁶ (Figura 3).

Daniel Bernoulli (1700-1782) llevó a cabo un análisis matemático sobre la viruela consiguiendo cambiar la planificación de las autoridades sanitarias sobre la vacunación contra esta enfermedad⁷.

Las investigaciones dirigidas por John Snow (1813-1858), en 1854, a propósito de una epidemia de cólera en Londres, constituyeron un gran exponente de la epidemiología geográfica demostrando que los estudios que tenían como resultado representaciones gráficas de aspectos epidemiológicos podían suponer una gran aportación a la Salud Pública⁸ (Figura 4).

Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) llevó a cabo numerosos estudios sobre observación "numérica" en enfermos afectos de tuberculosis. Analizó la utilidad de realizar sangrías en los pacientes con fiebre alta siendo el primero en utilizar la comparación entre dos grupos de casos para sus conclusiones⁹.

William Farr (1807-1883) fue pionero en la recolección de datos estadísticos sobre enfermedades. Se le atribuye la creación de un sistema nacional de estadísticas vitales, que con posterioridad sirvió para la creación de sistemas similares en otros países. Además generalizó el uso de las tasas de mortalidad, de prevalencia y de incidencia y el estudio de la duración de enfermedades y fundamentó la utilidad de recoger muestras grandes de casos para lograr inferencias válidas.

Así definió la conocida como "*Campana de Farr*" que es una representación del comportamiento de las epidemias: comienzo, pico de altitud que constituye la moda, y declinación hasta la posible desaparición¹⁰.

Otros alumnos de Pierre Charles Alexandre también contribuyeron al estudio de la Epidemiología, como Francis Galton, pionero en utilizar el coeficiente de correlación y Elisha Bartlett, primera en justificar el uso del grupo control en los estudios experimentales. El incremento de enfermedades crónicas en el siglo XX contribuyó a ampliar el campo de aplicación de esta ciencia con estudios sobre la dinámica del cáncer, la hipertensión arterial y los padecimientos mentales y degenerativos.

Esta disciplina ha evolucionado posteriormente con la introducción de nuevos conceptos epidemiológicos como el de exposición, riesgo, asociación, confusión y sesgo, además de desarrollarse numerosas técnicas de estadística avanzada.



Figura 1. John Grant (1620-1674)

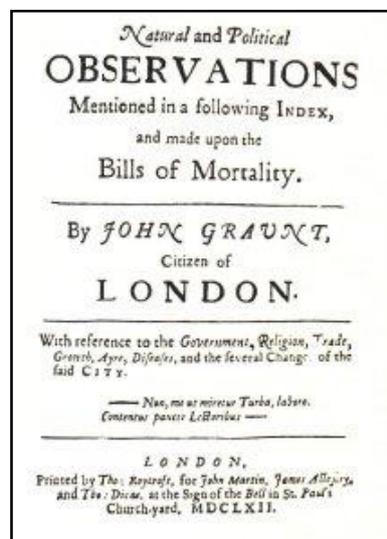


Figura 2. Portada de "Natural and political observations made upon the bills of mortality"

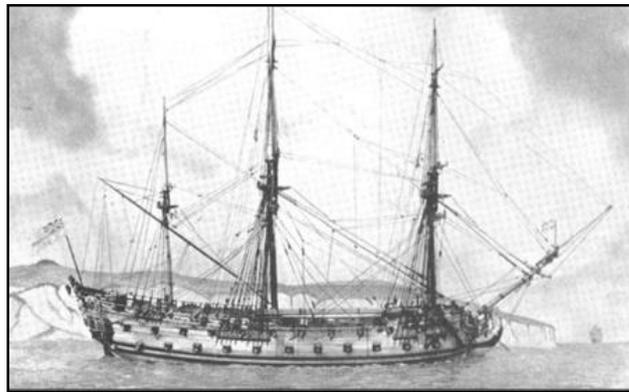


Figura 3. Recreación del barco Salisbury



Figura 4. Mapa de Londres que representa la epidemia de cólera



Figura 5. Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872)

1.3. Aplicaciones de la Epidemiología en la Medicina

Las aplicaciones de la Epidemiología en la Medicina son múltiples.

a. Describir el estado de salud de la población.

Sirve para establecer la magnitud y distribución de los problemas de salud actuales. Se engloba en la Epidemiología Descriptiva, cuya finalidad es medir el estado de bienestar poblacional mediante la determinación de variables relacionadas con las características individuales y del lugar y del tiempo en el que ocurren los sucesos.

b. Identificar los determinantes de salud.

Mediante la Epidemiología Analítica se relaciona el estado de bienestar con las potenciales causas de enfermedad permitiendo determinar los factores de riesgo relacionados.

c. Definir la historia natural de una enfermedad.

Al analizar grupos de pacientes que tienen en común una misma enfermedad, es posible conocer las fases que la componen e incluso los factores implicados en la fase prepatogénica.

d. Contribuir en la planificación y evolución de las intervenciones sanitarias.

Permite detectar las necesidades y características de una población y con esto repartir los recursos de forma eficiente. Además de analizar la eficacia de las intervenciones sanitarias.

e. Ayudar a identificar nuevas enfermedades.

Sirve para detectar agrupaciones temporo-espaciales de determinados síntomas y así orientar el diagnóstico de nuevas situaciones patológicas

f. Evaluar las pruebas diagnósticas.

Constituye una herramienta para validar la especificidad y sensibilidad de pruebas diagnósticas tanto de detección de nuevas enfermedades como de valoración de estado de gravedad. Los criterios diagnósticos de una enfermedad son resultado de estudios epidemiológicos que analizan la frecuencia con la que aparecen ciertos hallazgos.

g. Ayudar a la formación e investigación de profesionales sanitarios.

Sirve como base para planificar estudios específicos, obtener criterios de calidad, evitar posibles sesgos y aportar ideas sobre el mejor diseño para cada uno de los estudios planteados.

2. Diabetes

2.1. Evolución histórica

1500 a.C. El papiro de Ebers (Figura 6) fue redactado en el Antiguo Egipto, hacia el año 1500 antes de Cristo. En 1862 fue descubierto por el arqueólogo inglés George Ebers. Es uno de los documentos médicos más antiguos conocidos y contiene la primera referencia médica sobre de la diabetes, al describirla como una afección caracterizada por el aumento en la producción de orina¹¹ (Figura 6).



Figura 6. Papiro de Ebers

120 d.C. El término "diabetes" fue utilizado por primera vez por Aretaeus de Capadocia (81-133 d.C.) en su tratado "*Sobre las causas y los síntomas de las enfermedades*¹²". El origen etimológico parece provenir de la palabra griega: *διαβήτης* formada por el prefijo *δια* (*día*) que significa a través; *βήτης* (*bainein*) o ir; y *της* (*tes*) o agente, derivando en la palabra diabaineintes o "lo que va a través de" haciendo referencia al exceso de orina característico de estos pacientes asociado de forma persistente a la presencia de sed difícilmente saciable. Además de introducir el concepto de la enfermedad, en este tratado el autor describe situaciones en probable relación con del inicio de la misma.

1672. El término mellitus (miel, dulce) fue introducido por Thomas Willis (1621-1675) (Figura 7) tras descubrir la dulzura de la orina y la sangre de estos pacientes. Utilizó esta

característica para establecer el diagnóstico diferencial con respecto a otras causas de poliuria como las relacionadas con las picaduras de serpiente.

1776. Matthew Dobson (1725-1784), demuestra que el sabor dulce de la orina se debe a un exceso de azúcar al evaporar dos litros de la orina de un paciente con diabetes. Con este método se obtenía un material granulado y dulce como residuo, semejante al azúcar.

1857. Claude Bernard (1813-1878) (Figura 8) descubre que las féculas y azúcares de determinados alimentos se pueden transformar en glucosa, y en el hígado se convierten en glucógeno, el cual puede volver a transformarse en glucosa para mantener constante su concentración en sangre. Claude, mediante estos hallazgos, introduce el concepto de que la diabetes se debe al exceso de producción de glucosa. De este modo se establecieron los principales criterios diagnósticos de la enfermedad: hiperglucemia y glucosuria.

1889. El papel del páncreas en la patogénesis de la diabetes fue descubierto por Mering y Minkowski al inducir la enfermedad en un perro tras extirparle el páncreas.

1921. Frederick Grant Banting y Charles Best consiguen aislar la insulina para su uso clínico al comprobar que al infundirla en un perro al que se le había extirpado el páncreas desaparecía la glucosuria.

1955. Se comercializa un agente hipoglucemiante que, por primera vez, podía ser administrado por vía oral.

1959. Se determina la clasificación de la diabetes en dos tipos: tipo 1 y tipo 2.

1969. Desarrollo del primer medidor de glucosa instantáneo.

1966. Richar Lillehei (1927-1981) realiza el primer trasplante de páncreas, en la Universidad de Manitoba.

1970. Arnold Cádiz de los Angeles desarrolló la primera bomba de insulina.

1976. Introducción de la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c).

1978. Rigs, Itaura y Boyer consiguen sintetizar la primera insulina mediante ADN recombinante.

1983. Introducción de la primera insulina humana biosintética.

1980. George S. Eisenbarth propone el actual modelo sobre la patogenia de la DM1 basado en un mecanismo inmune¹³.

1989. Este año se celebró en Saint Vincent una reunión convocada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a la que asistieron tanto representantes europeos de los Departamentos de Sanidad como expertos en diabetes y representantes de la International Diabetes Federation (IDF). En ella se debatió la planificación de la diabetes a nivel institucional concluyéndose que la principal finalidad era “la mejora sostenida en la calidad de vida de los pacientes y la profundización en la prevención y curación de esta enfermedad y sus complicaciones mediante un mayor esfuerzo en la investigación¹⁴”.



Figura 7. Thomas Willis (1621-1675)



Figura 8. Claude Bernard (1813-1878)

2.2. Concepto actual y criterios diagnósticos

Bajo el término diabetes mellitus se engloban un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto relativo o absoluto en la secreción de insulina, de su acción o de ambos. Esta hiperglucemia mantenida puede acompañarse de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación micro y macrovascular que afecta a diferentes órganos como la visión, los riñones, el sistema nervioso y el sistema cardio-vascular, dando lugar a complicaciones a largo plazo como la retinopatía y nefropatía diabética y la neuropatía periférica y autonómica¹⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes mellitus en niños se basa en los criterios publicados por la OMS en 1999¹⁶.

- Presencia de síntomas de diabetes (polidipsia, poliuria y pérdida de peso) junto a una determinación de glucosa plasmática capilar o arterial ≥ 200 mg/dl, independientemente del tiempo transcurrido con respecto a la última ingesta.
- Glucemia en ayunas (ausencia de ingestión de alimentos en las 8 horas previas) ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl determinada 2 horas tras la ingesta o la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG).

En 2009, se reunió el Comité Internacional de Expertos en Diabetes compuesto por representantes de la American Diabetes Association (ADA), la IDF y la Asociación Europea sobre Estudio de Diabetes para analizar los criterios diagnósticos establecidos hasta el momento.

Como resultado de esta reunión, se añadió como criterio diagnóstico la presencia de cifras de HbA1c iguales o superiores a 6,5%¹⁷. Este criterio es aun motivo de controversia ya que la glucosilación podría ser dependiente de otros factores como la raza¹⁸.

Este Comité de Expertos también ha definido los “estados de prediabetes”, que corresponden a situaciones en las cuales no se alcanzan los criterios diagnósticos de diabetes mellitus pero existe cierto grado de hiperglucemia que predispone al desarrollo posterior de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Los criterios diagnósticos son los siguientes.

- HbA1C de 5,7 a 6,4%.
- Glucemia tras 2 horas de TTOG de 140 a 199 mg/dl, que corresponde a un estado de Intolerancia a los Hidratos de Carbono.
- Glucemia en ayunas de 100 a 125 mg/dl que se conoce como Glucemia Anormal en Ayunas. La OMS y un gran número de organizaciones relacionadas con el estudio de la diabetes recomiendan usar como corte inferior de glucemia el valor de 110 mg/dl¹⁹.

2.3. Clasificación

La diabetes mellitus, atendiendo a su etiología, se clasifica según las últimas modificaciones de la ADA y la OMS, en cuatro grandes grupos^{15,20}. En nuestro entorno más del 95% de los casos corresponden a diabetes tipo 1 de origen autoinmune²¹.

I. Diabetes Mellitus tipo 1

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) corresponde un estado de insulino-dependencia, en la que la destrucción de las células beta del páncreas conduce a un déficit de insulina. En la clasificación actual existen dos subtipos²².

- DM1 A o autoinmune: corresponde a una enfermedad autoinmune debida a la destrucción selectiva de las células beta del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con predisposición genética determinada por determinados haplotipos HLA.
- DM1 B o idiopática: engloba a aquellos casos con estas mismas características, pero en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA relacionados con la enfermedad.

II. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

La causa de este tipo de diabetes es una combinación de insulino-resistencia junto a la inadecuada secreción de la insulina. Esta forma ocurre en el 90-95% de los casos de diabetes¹⁵. Se desconoce la causa específica, no se produce destrucción inmunitaria y no existen otras causas de diabetes conocidas en estos pacientes. El dato más destacable en relación con su etiopatogenia es la relación con la obesidad.

III. Otras causas específicas de diabetes

A. Defectos monogénicos de la función de la célula β

- Mutación en cromosoma 12, HNF-1 α MODY (MODY 3)
- Mutación en cromosoma 7, Glucocinasa (MODY 2)
- Mutación en cromosoma 20, HNF-4 α MODY (MODY 1)
- HNF-1 β MODY (MODY 4)
- Síndrome Wolfram
- Diabetes neonatal
- Otras MODY

B. Diabetes mitocondrial

- C. Inducida por sustancias químicas
 - Glucocorticoides
 - Vacor
 - Pentamidina
 - Ácido nicotínico
 - Hormona tiroidea
 - Diazóxido
 - Agonistas β -adrenérgicos
 - Tiazidas
 - Dilantín
 - Interferon α
 - Otros
- D. Defectos genéticos en la acción de la insulina
 - Síndrome de insulino resistencia tipo A
 - Leprechaunismo
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Diabetes Lipoatrófica
 - Otras
- E. Infecciones
 - Rubeóla congénita
 - Infección por citomegalovirus
- F. Enfermedades del páncreas exocrino
 - Pancreatopatía fibrocalculosa
 - Pancreatitis
 - Traumatismo o pancreatectomía
 - Neoplasia
 - Fibrosis quística
 - Hemocromatosis
 - Otros
- G. Endocrinopatías
 - Acromegalia
 - Síndrome de Cushing
 - Feocromocitoma
 - Hipertiroidismo
 - Somatostatina
 - Otros
- H. Formas poco frecuentes de diabetes autoinmunes
 - Síndrome de insulina autoinmune
 - Anticuerpos antireceptor de insulina
 - Síndrome del hombre rígido ("Stiff-man")
 - Otros

I. Otros síndromes que pueden asociarse a la diabetes

- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner
- Ataxia de Friedreich
- Corea de Huntington
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotónica
- Porfiria
- Síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes Mellitus gestacional

Las diferencias clínicas y analíticas entre los tipos de diabetes más frecuentes se exponen en la siguiente tabla²⁰.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de DM1, DM2 y tipo MODY

Características	DM1	DM2	MODY
Edad de inicio	6 meses- adulto	Puberal o posterior	Post-puberal
Presentación	Aguda	Variable	Variable
Autoinmunidad	Si	No	No
Genética	Poligénica	Poligénica	Monogénica
Glucemia media	Alta	Variable	Variable
Acantosis nigricans	No	Si	No
Agregación familiar	2-4%	80%	90%

2.4. Diabetes Mellitus tipo 1

La DM1 ocurre en el 5-10% de todos los casos de diabetes¹⁵. Es el resultado de la destrucción de las células beta del páncreas por parte del sistema inmune. Los marcadores de esta destrucción son los auto-anticuerpos, detectables en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el 85-90% de los casos¹⁷.

2.4.1. Patogenia

Los rasgos generales de la patogenia de DM1 se desarrollan en 4 pasos fundamentales.

Primer paso. La predisposición a desarrollar la enfermedad difiere en cada persona. La herencia de esta enfermedad va ligada al genotipo DR y DQ del HLA (antígeno leucocitario humano) y a otros locus en determinados genes ya descritos¹³.

Segundo paso. Sobre esta predisposición de los pacientes susceptibles influyen factores precipitantes o inductores que actúan sobre la célula pancreática.

Tercer paso. Como respuesta, se produce una activación anormal del sistema inmune mediado por células T que conlleva una reacción inflamatoria en los islotes pancreáticos y a la producción de anticuerpos contra las células beta por parte de los linfocitos B.

Cuarto paso. La destrucción progresiva de las células beta conlleva a la disminución de la secreción de insulina y finalmente al déficit absoluto de ésta.

Estos conocimientos están en continua actualización, la más reciente se detalla en la Figura 9²³.

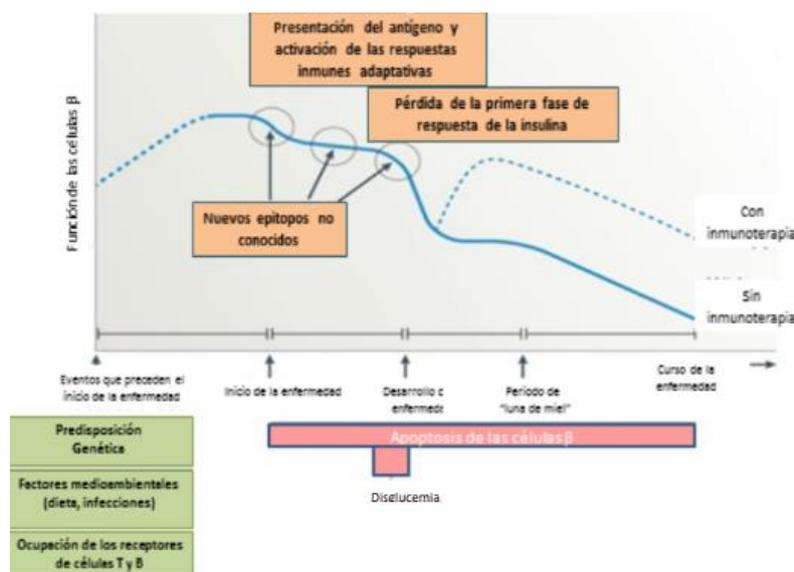


Figura 9. Representación gráfica de la patogenia de la DM1³⁷

Según esta hipótesis, parecen estar implicados diferentes epítomos antigénicos en la progresión de la destrucción de las células beta. Además la disminución de su función parece no ser constante en el tiempo, de tal forma que una aceleración en ésta puede precipitar el momento de la presentación clínica. Pero el deterioro podría estabilizarse, o incluso revertirse parcialmente, con inmunoterapia aunque parece que la disminución de la función de la célula beta continuaría en el tiempo.

En resumen, se identifican como factores predisponentes aquellos que condicionan una susceptibilidad especial a desarrollar la enfermedad y como factores inductores los que podrían precipitar la destrucción de células beta ya iniciada y desencadenar el inicio clínico (Figura 10).

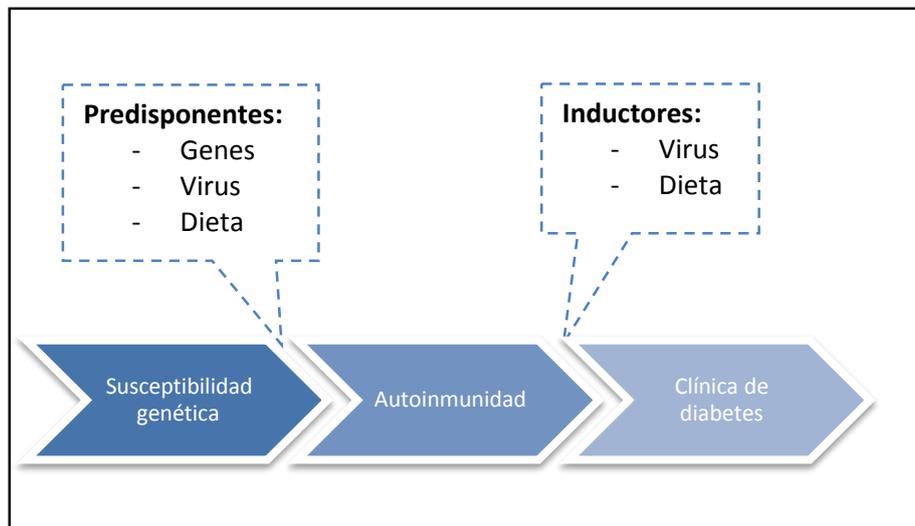


Figura 10. Esquema de los factores implicados en la patogénesis de DM1

2.4.1.1. Factores predisponentes

Los factores que predisponen a padecer la enfermedad son los derivados del genotipado y del haplotipo HLA. Podrían existir otros factores que también influyen en la predisposición individual a padecer DM1, pero la mayoría son desconocidos.

2.4.1.1.1. Agregación familiar

Se estima que en un 10% de los casos de DM1 existen antecedentes de DM1 en familiares de primer grado, aunque el patrón de herencia es desconocido²⁴. Según estudios epidemiológicos, el riesgo de padecer la enfermedad antes de los 60 años, en hermanos de pacientes afectados, es del 9,6% y en gemelos monocigóticos, del 36%^{25,26} y que la probabilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia es 2 o incluso 3 veces superior en hombres con esta enfermedad que en mujeres²⁶.

Como fruto del interés por el conocimiento de estos aspectos surgió el consorcio TEDDY (The Environmental Determinants in Diabetes of the Young). Este estudio consiste en el seguimiento de los familiares de primer grado de pacientes con DM1 desde el nacimiento, con el objetivo de determinar el riesgo de presentar la enfermedad y las peculiaridades en su presentación. Una de las conclusiones consiste en que los familiares de primer grado de un paciente con DM1 presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad²⁷.

Predisposición genética

En un 15% de los casos de DM1 existe un componente de transmisión genética que depende de una mutación génica ya descrita. En la Tabla 2 se exponen los locus asociados a mayor susceptibilidad de padecer DM1²⁸.

Tabla 2. Locus asociados a mayor susceptibilidad de DM1²⁸

Locus	Cromosoma	Gen asociado
<i>IDDM1</i>	6p21.3	HLADR/DQ
<i>IDDM2</i>	11p15.5	INSULIN (INS) VNTR
<i>IDDM3</i>	15q26	
<i>IDDM4</i>	11q13	LRPS, FADO
<i>IDDM5</i>	6q25	MnSOD, SUMO4
<i>IDDM6</i>	18q12-q21	JK, ZNF236, BCI2
<i>IDDM7</i>	2q31-33	NEUROD
<i>IDDM8</i>	6q25-27	
<i>IDDM9</i>	3q22-q25	
<i>IDDM10</i>	10p11-q11	GAD2
<i>IDDM11</i>	14q24.3-q31	ENSA, SEL-IL
<i>IDDM12</i>	2q31-q33	CTLA-4, CD28
<i>IDDM13</i>	2q34-q35	
<i>IDDM15</i>	6q21	
<i>IDDM16</i>	14q32	
<i>IDDM17</i>	10q25	
<i>IDDM18</i>	1q42; 5q31.1-33.1; 7q25	IL12B
<i>PTPN22</i>	1p13	PTPN22
<i>SUMO4</i>	6q25	SUMO4

Estudio de haplotipos de HLA

La susceptibilidad a padecer DM1 se asocia a determinados haplotipos de HLA²⁰. Este factor predisponente confiere hasta el 50% de la susceptibilidad heredable²⁹.

El siguiente esquema representa los segmentos del HLA que se han relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad³⁰.

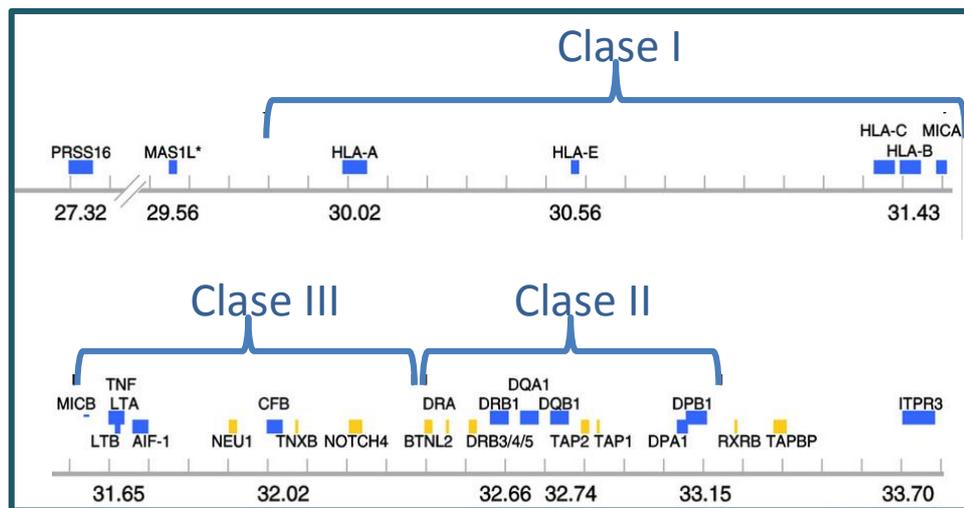


Figura 11. Esquema del HLA y de los segmentos relacionados con la susceptibilidad a padecer DM1

Lambert A.P. y colaboradores describieron los genotipos de HLA que se asociaban a una fuerte predisposición a padecer la enfermedad. Según ellos, la variación alélica de HLA DRB1 y DQB1 en el cromosoma 6 supone una mayor probabilidad a padecer DM1 en la población caucásica. Pero no todos los subtipos de HLA de riesgo se asocian al mismo grado de predisposición variando según el alelo. Por ejemplo en DRB1*04 existe un alelo, el 0401 que conlleva una fuerte predisposición y otro, el 0403, al que se le considera un alelo protector. Como éste, otros alelos de HLA se han identificado como factores protectores para desarrollar la enfermedad: DQA1*0102 y DQB1*0602(20). Por otro lado, los sujetos que expresan HLA con genotipo: DR3-DQ2 o DR4-DQ8 tienen un 5% más de riesgo de padecer DM1 a los 15 años de edad³².

Otros datos podría influir en esta correlación. Recientemente se ha descubierto que existe diferente grado de predisposición para un mismo haplotipo en función del país de procedencia, como vemos en la tabla 3³⁰.

Tabla 3. Haplotipos identificados como factor protector y factor de riesgo en población europea²¹

Factor protector de DM1					
DRB1	DQA1	DQB1	% en DM1	% en controles	OR
13:03	05:01	03:01	0,1	1	0,08
11:04	05:01	03:01	0,2	2,3	0,07
15:01	01:02	06:02	0,4	12	0,03
07:01	02:01	03:03	0,1	43	0,02
14:01	01:01	05:03	0,0	2,1	0,02
Factor de riesgo de DM1					
DRB1	DQA1	DQB1	% en DM1	% en controles	OR
04:05	03:01	03:02	2,5	0,2	11,37
04:01	03:01	03:02	28,1	4,5	8,39
03:01	05:01	02:01	34,1	12,5	3,64
04:02	03:01	03:02	3,5	1,0	3,63

Pero el genotipado del HLA parece predisponer además a otras peculiaridades de la DM1. Por ejemplo se sabe que el HLA DR se asocia con mayor frecuencia a:

- menor edad al inicio de la enfermedad,
- positividad de anticuerpos anti islotes pancreáticos,
- hipotiroidismo,
- mayor presencia de anticuerpos antitiroideos en niñas que en niños,
- anticuerpos anti celiaquía positivos a menor edad y
- género femenino²².

2.4.1.1.2. Otros factores asociados

Existen otros factores predisponentes que podrían ejercer su acción de forma latente durante años antes del inicio clínico de la enfermedad. Los factores predisponentes se diferencian de los denominados inductores en que puede distanciarse incluso años del inicio clínico de la DM1, sin embargo los factores inductores actúan como detonantes y guardan relación temporal con el inicio clínico de la enfermedad.

A continuación se analizan algunos de los factores predisponentes más estudiados.

Introducción de la alimentación complementaria

El grupo de estudio sobre Autoinmunidad y Diabetes en los Jóvenes (DAISY) llevó a cabo un estudio prospectivo con una muestra de recién nacidos en los cuales estudiaron la relación entre potenciales factores predisponentes y el riesgo de desarrollar DM1. Como conclusión, parece haber relación significativa con:

- la exposición temprana a la fruta y la introducción de arroz / avena (proporcional),
- la lactancia materna (inversamente proporcional) y
- con el parto vaginal complicado (proporcional)²³.

En este estudio se establece la recomendación de que en niños con mayor riesgo genético de padecer DM1, los alimentos sólidos se deben introducir entre los 4 y 5 meses de edad. Se sostiene la idea de que la lactancia puede reducir el riesgo de padecer DM1.

En otro estudio similar, llamado BABYDIAB Study, se concluyó que la introducción temprana de cereales y gluten aumenta el riesgo de DM1, al menos en los familiares de primer grado de pacientes con DM1²⁴.

El grupo de estudio finlandés TEDDY, analizó el momento en que se introduce la alimentación complementaria en los diferentes países, con el fin de encontrar diferencias que justifiquen la variación geográfica en la incidencia de la enfermedad. Además detectaron que aquellos con antecedentes familiares de DM1 iniciaban la alimentación complementaria más tardíamente con respecto al resto de la población²⁵.

En la figura 12 se representa la relación entre el momento de la introducción de la leche de vaca y el riesgo postulado de padecer DM1 a largo plazo en los diferentes países estudiados.

La evidencia actual ofrece resultados contradictorios en lo que respecta a la asociación entre el momento de la introducción de leche de vaca y la fórmula adaptada y el desarrollo de la DM1. Aunque parece probable que la ausencia de lactancia materna y/o una corta duración de ésta podría constituir un factor de riesgo para padecer DM1²⁶. Pero en numerosos estudios, como el llevado a cabo en Cataluña, no se encuentran diferencias en la incidencia de diabetes según el tipo de lactancia seguida²⁷.

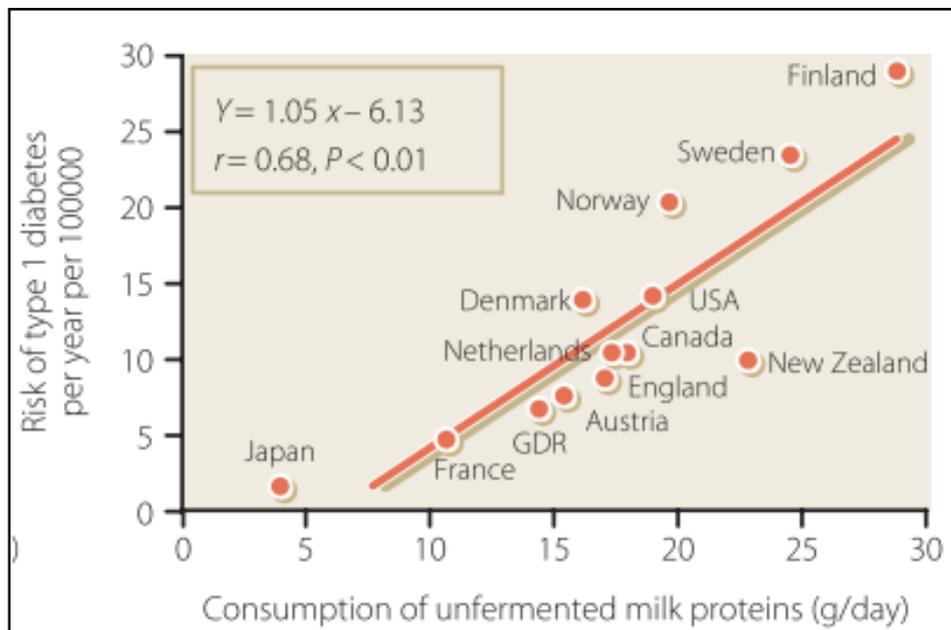


Figura 12. Estudio sobre la asociación de la introducción de leche de vaca y DM1²⁸

Factores perinatales

Existe cierta controversia en relación a la asociación entre el peso al nacer y la incidencia posterior de DM1(27) ya que grupos de estudio como TEDDY, no han podido demostrar esta asociación²⁹. En este grupo se han analizado otros factores perinatales como la edad materna, los antecedentes de preeclampsia y la presencia de ictericia neonatal pero no se disponen de resultados definitivos por el momento.

Obesidad

La obesidad se ha relacionado con una fuerte susceptibilidad de padecer DM1. La "Hipótesis del acelerador", definida en 2001, resalta a la obesidad como uno de los factores implicados en la aceleración de la destrucción de células beta pancreáticas, junto a la autoinmunidad, la resistencia insulínica y la propia predisposición genética. Parece que la hiperglucemia que se produce debido a la insulinoresistencia a la que conduce el sobrepeso, acelera la apoptosis de las células beta directamente y mediante la inducción de inmunógenos de células beta. Por todo esto la obesidad infantil, asociada a la insulinoresistencia que conlleva y a la inflamación celular que provoca, aceleraría la apoptosis celular contribuyendo al debut de DM1 en pacientes previamente susceptibles^{40,41}.

2.4.1.2. Factores inductores

Existen agentes químicos y biológicos capaces de precipitar la destrucción de las células beta pancreáticas y desencadenar el inicio clínico de la enfermedad.

En población española, se han identificado factores inductores relacionados en un 22% de los casos de DM1²⁷.

Factores climáticos

Un clima más frío podría estar relacionado con mayor riesgo de presentar la enfermedad en pacientes susceptibles, aunque esto podría estar condicionado con la mayor incidencia de infecciones virales. Esta hipótesis fue propuesta por primera vez en 1984, aunque no ha sido validada en estudios epidemiológicos posteriores.

Estacionalidad

La relación de la incidencia de DM1 con la variación estacional está ampliamente descrita, predominando el inicio de esta enfermedad en los meses de invierno según resultados del estudio EURODIAB. Esta relación parece ser más fuerte a mayor edad sin existir diferencias entre sexos³².

A nivel nacional, numerosos estudios han analizado esta relación como el de Cataluña²⁷ o más recientemente, el de Aragón³³ sin encontrarse diferencias significativas según el mes de inicio de la enfermedad.

Otros factores inductores

Se conoce que las infecciones virales podrían estar implicadas en la etiología de DM1 desde hace más de 100 años. Los datos epidemiológicos revelan que algunos virus como los enterovirus, virus Coxsackie B, virus de la rubéola, citomegalovirus, parvovirus, rotavirus y los virus de la encefalo-miocarditis podrían contribuir a la patogénesis de la enfermedad al actuar como factores inductores.

La infección por enterovirus es una de las más ampliamente estudiadas en esta dirección, y parece que la relación es mayor en niños que en niñas³⁴. Esta asociación podría justificarse mediante dos posibles mecanismos: por su efecto citolítico directo, y por una respuesta autoinmune. Ambos conducen progresivamente a la destrucción de las células beta. Además, el estudio de la homología estructural entre las estructuras virales y los antígenos de estas células sugiere que el mimetismo molecular podría desempeñar un papel esencial en las respuestas asociadas con la DM1. Además, la persistencia del virus en las infecciones crónicas también puede ser esencial para el desarrollo de la autoinmunidad.

En el pasado la vacunación se ha identificado como posible factor inductor pero finalmente esta hipótesis parece haber sido desechada³⁵.

2.4.2. Clínica

La forma de presentación de la DM1 comprende un amplio espectro clínico, desde formas asintomáticas hasta situaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, según las distintas etapas en la evolución clínica de la enfermedad.

Diabetes preclínica. Esta fase suele ser asintomática y su duración es muy variable aunque los anticuerpos anti células beta, por ejemplo, suelen ser positivos³⁶.

“Debut” o inicio clínico de la diabetes. Las formas de presentación pueden variar desde hiperglucemia como hallazgo casual, a los signos clásicos de DM1 o incluso valores analíticos de cetoacidosis.

- Hallazgo casual: en ocasiones se detecta la hiperglucemia al determinarse el valor de glucemia por otro motivo como candidiasis vaginal, irritabilidad, infecciones cutáneas de repetición o enuresis^{20,21,37}.
- Clínica típica: los síntomas de presentación de DM1 más frecuentes son poliuria, polidipsia, y pérdida de peso. Estos síntomas pueden estar presentes de 2 a 6 semanas antes del diagnóstico aunque también hay casos en los que la evolución es más rápida, pasando en pocos días a una situación de cetoacidosis diabética.
- Cetoacidosis diabética: los criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética, según el consenso de la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) son:
 - hiperglucemia >200mg/dl.
 - pH venoso <7,3.
 - bicarbonato <15mmol/L(38).

Una vez determinada la situación clínica y bioquímica de cetoacidosis diabética (CAD) se puede clasificar la gravedad en función de los siguientes criterios gasométricos(38).

- Leve: pH venoso 7,30 o bicarbonato 10-15mmol/L.
- Moderado: pH venos 7,2 o bicarbonato 5-10mmol/L.
- Severo: pH venoso <7,1 o bicarbonato <5mmol/L.

La forma de presentación más frecuente es la aparición de síntomas característicos y sin cetosis, como vemos en la tabla 4³⁹.

Tabla 4. Forma de presentación de la DM1 en población pediátrica y adultos³⁹

	Niños	Adultos
Duración de los síntomas (semanas)	3-4 semanas	7-8 semanas
Presentación de síntomas clásicos	95%	96%
Cetoacidosis diabética	15-67%	25%

Fase de remisión parcial o fase de “luna de miel”. Esta fase comienza a los pocos días o semanas del inicio del tratamiento con insulina y puede durar de semanas a meses. Durante esta fase los niveles de glucemia están habitualmente en rangos normales a pesar de las fluctuaciones en la dieta y el ejercicio. En el 80% de los casos, la necesidad de insulino terapia disminuye de forma considerable⁴⁰. Esta fase se define como la necesidad de insulina diaria menor de 0,5UI/kg de peso y HbA1c < 7%³⁷.

Fase crónica. Tras la fase de remisión, de forma progresiva se pasa a la fase crónica, con el aumento de las necesidades de insulina diaria. Esta evolución puede verse acelerada por procesos intercurrentes.

2.4.3. Análisis de Laboratorio

Los estudios de autoinmunidad así como otros estudios de laboratorio realizados al inicio de la enfermedad, nos orientan en el diagnóstico etiológico.

2.4.3.1. Péptido C

El péptido C se segrega en cantidades equimolares con la insulina. Puede ser utilizado como marcador de la función de las células beta, aunque la utilidad de su determinación en el momento del diagnóstico es motivo de controversia. La guía de práctica clínica NICE (National Institute for Health and Care Excellence) así como las recomendaciones nacionales recientes, no aconsejan su medición de manera rutinaria sino en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas entre DM1 y DM2^{23,50}.

2.4.3.2. Marcadores inmunológicos específicos

En la DM1 la destrucción de las células beta que conforman los islotes de Langerhans del páncreas se produce como consecuencia de la respuesta autoinmune contra determinadas moléculas (insulina, glutamato-decarboxilasa, tirosina fosfatasa o carboxipeptidasa). Su aparición es secuencial, lo que refuerza la teoría de que el establecimiento de la enfermedad es progresivo durante meses o incluso años⁴³.

Anticuerpos anti-insulina

Los anticuerpos anti-insulina (IAA) son los únicos con especificidad anti-células beta. Son uno de los primeros en aparecer, persistiendo mucho tiempo después del inicio clínico de la enfermedad. La detección de estos anticuerpos circulantes presenta elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DM1^{51,52}.

Estos autoanticuerpos guardan relación inversamente proporcional con la edad al inicio de la diabetes. Además se asocian con mayor frecuencia al haplotipo HLA DrB1*04⁴⁵.

Por último, la presencia de IAA al diagnóstico parece asociarse más frecuentemente con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune⁴⁶.

Anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa

Los anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (GAD) son uno de los primeros auto-anticuerpos en aparecer. Además, son útiles como predictores de la evolución de la enfermedad, al relacionarse con una destrucción más lenta de las células beta⁴⁵.

Parece que también guardan relación con la edad al debut, el sexo y el haplotipo de HLA⁴⁷.

Finalmente, no existe consenso sobre la asociación entre los anticuerpos anti-GAD y la presencia de anticuerpos anti-tiroideos. Ya que en algunos estudios no se ha detectado relación con el riesgo de padecer afectación tiroidea y en otros, sin embargo, se estima un riesgo de hasta 3,5 veces superior en los pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-GAD⁴⁸.

Anticuerpos anti-islotes pancreáticos (ICA) y anticuerpos anti-tirosin-fosfatasa (IA2)

Estos auto-anticuerpos aparecen posteriormente a los anteriores pero tienen mayor valor predictivo positivo en el diagnóstico de DM1⁴⁹.

Además parece haber relación entre el título de estos auto-anticuerpos y:

- el índice de masa corporal (relación inversamente proporcional),
- la progresión más rápida de la destrucción de células beta y
- la edad al inicio de la enfermedad, con una relación inversamente proporcional⁵³.

Anticuerpos ZNT8

Los auto-anticuerpos ZNT8 forman parte de un grupo de transportadores de proteínas situados en la membrana de los gránulos secretores de los islotes de células beta. Aparecen positivos hasta en un 26% de los pacientes con diagnóstico reciente de DM1, incluso en aquellos en los que resto de auto-anticuerpos conocidos son negativos⁵¹.

El Programa para la Estandarización de los Autoanticuerpos en la Diabetes (DASP) ha validado su utilidad como cuarto grupo de autoanticuerpos en el estudio de los nuevos casos de DM1⁵² aunque no se ha demostrado su relación con la rapidez en la destrucción de células beta pero sí con:

- la edad al inicio de la enfermedad,
- el estado metabólico inicial y
- el haplotipo de HLA⁵³.

Por otra parte, los marcadores inmunológicos de la DM1 también son útiles como predictores del riesgo para el desarrollo de la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes con DM1.

Por ejemplo, el riesgo de padecer DM1 en familiares de primer grado en los 10 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad en el caso índice, cuando estos familiares presentan anticuerpos GAD o IAA positivos, es del 20%. Este riesgo se eleva hasta un 50% en el caso de la positividad para anticuerpos IA2. En la tabla 5 vemos los resultados de este estudio.

Tabla 5. Asociación del riesgo de DM1 a los 10 años según autoanticuerpos presentes en los familiares⁵⁴

Variable	Riesgo a los 10 años (%±DE)	Ratio (IC95%)	P
Nº de autoanticuerpos			
Uno	25±5	1	<0,001
Dos	59±9	3,1 (1,7-5,5)	
Tres	69±13	4,4 (2,1-9)	
Combinación de varios autoanticuerpos			
GADA	22±6	1	0,68
IAA	21±11	0,8 (0,2-2,7)	0,05
IA2A	47±17	3 (1-9,2)	0,09
GADA+IAA	52±17	2,1(0,9-5,1)	<0,001
GADA+IA2A	61±12	4 (1,9-8,4)	
IAA + IA2A	100	13,3(3,8-7,2)	
GADA+IAA+IA2	69±13	4,8 (2,2-10,4)	

La guía de práctica clínica española, así como la de consenso de la ISPAD, recomiendan la medición del nivel de auto-anticuerpos al inicio de la enfermedad cuando existen dudas diagnósticas sobre el tipo de diabetes^{21,23}.

2.4.4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir el control metabólico óptimo en la glucemia de los pacientes. Existen numerosos métodos para la determinación de los niveles de glucosa en sangre. Un ejemplo los constituyen los sistemas de monitorización continua, capaces de medir la glucemia en el líquido intersticial de forma continua permitiendo disponer de información sobre el patrón glucémico y su tendencia. Estos sistemas están en la actualidad en continuo desarrollo⁵⁵.

El tratamiento de la DM1 se basa en la administración de insulina, mediante una pauta de sustitución de la producción fisiológica pancreática de los pacientes sanos. Esto supone una secreción continua de insulina, o secreción basal, y una secreción aguda en relación con la ingesta de alimentos, o secreción prandial. Así a mayor similitud con la producción endógena en pacientes sanos, mejor será el control metabólico y la calidad de vida, y con menor probabilidad de complicaciones secundarias⁴¹. Para la administración de insulina disponemos de dos alternativas: múltiples inyecciones diarias de insulina, y el infusor de administración continua de insulina. Las insulinas utilizadas para ello son insulinas humanas, obtenidas por técnicas recombinantes y con un perfil y tiempo de acción dosis dependiente ya que, por ejemplo, con dosis más pequeñas el pico máximo de acción es más precoz y la duración del efecto más corta.

- Insulina de acción rápida o regular.
El inicio de su acción es tardío (30-45 minutos) y el pico y duración son prolongados (de 5 a 6 horas) por ello tras su administración, es necesario esperar de 30 a 40 minutos para ingerir alimentos.
- Análogos de acción rápida.
Son compuestos similares a la molécula de insulina modificados para conseguir unas propiedades farmacodinámicas más favorables. Son adecuadas para la administración preprandial, para corregir las hiperglucemias aisladas y para el manejo de la cetosis no hospitalario.

Existen tres tipos de análogos de acción rápida:

- Insulina Lispro.
Tiene un inicio de acción más rápido (de 10 a 15 minutos) así como máximo efecto y duración (de 2 a 3 horas).
- Insulina Aspártico.
Esta insulina tiene un inicio de acción a los 15-20 minutos y una duración de su efecto de 3 a 4 horas.
- Insulina Glulisina.
Comparte propiedades farmacocinéticas y perfiles de acción superponibles con las anteriores.

- Insulina NPH.
Tiene gran variabilidad de absorción y acción, con un pico máximo de acción pronunciado.

- Análogo de insulina de acción prolongada.
Tienen diferentes modos de acción pero ambos reducen la variabilidad en la absorción comparados con la insulina NPH con un perfil más predecible.
 - o Glargina.
El momento de inicio de la actividad es alrededor de las dos horas tras su administración y la duración de unas 22-24horas, con una acción relativamente plana. Su variabilidad es cercana al 20%.
 - o Detemir.
Su vida media es de unas 12 horas aunque su duración aumenta al incrementar la dosis utilizada hasta unas 18-20 horas aproximadamente⁵⁶.

Terapia con bombas de infusión continua de insulina

La terapia con bomba de infusión continua de insulina (ISCI) proporciona un aporte continuo de insulina basal con diferentes ritmos de infusión y permite añadir administraciones intermitentes en forma de bolos (terapia basal-bolus), sin necesidad de múltiples inyecciones de insulina diarias. La guía NICE recomienda su uso en pacientes con DM1 si el tratamiento anterior ha fracasado, siempre y cuando la persona que recibe el tratamiento, o sus tutores, demuestren ser responsables y tener la competencia necesaria⁴².

Pero además, el tratamiento insulínico precisa ir acompañado, de un programa de educación diabetológica continuado.

2.4.5. Otras enfermedades asociadas

En el 33% de los pacientes, la DM1 se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca, la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad de Addison (tabla 6).

Tabla 6. Enfermedades autoinmunes asociadas a la DM1⁵⁷

		Anticuerpos positivos		Enfermedad	
Enfermedad	Auto-Ag	Población general	DM1	Población general	DM1
Hipotiroidismo	TPO	13%	17-27%	<1%	28%
	TG	11%	8-16%	<5% forma subclínica	
Enfermedad celíaca	EMA	<1%	10%	0,9-1%	4-9%
	TTG	1,5%	12%		
Enfermedad de Addison	21-OH	Raro	1,5%	0,005%	<0,5%

2.4.5.1. Enfermedad tiroidea autoinmune

La enfermedad tiroidea autoinmune (EAT) engloba un conjunto de alteraciones tiroideas con características inmunológicas y de organoespecificidad comunes, así como un origen etiopatogénico similar.

La etiología es desconocida pero es el resultado de un proceso multifactorial en el que influyen, además de las alteraciones inmunológicas, factores medioambientales y genéticos.

El porcentaje de la población general que presenta positividad para los autoanticuerpos antitiroideos es muy variable. En estudios sobre población estadounidense, por ejemplo, la prevalencia de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) y anti tiroglobulina (TG) fue del 13% y del 11% respectivamente⁵⁸. En un estudio similar sobre población europea se detectó la positividad en Anticuerpo anti TPO en el 27% y del anticuerpo anti TG hasta el 40%⁵⁹.

En el grupo de pacientes de DM1, el 25% presentan anticuerpos antitiroideos positivos, siendo predictores del desarrollo posterior de la enfermedad³⁷. De un 5,5% a un 46,2% de los pacientes presentan Anticuerpos anti TPO positivos⁵⁹. Parece que existe asociación con el sexo, siendo más frecuente en mujeres pero no existe aún evidencia suficiente⁶⁰. Por otro lado los anticuerpos anti TG están presentes en un 2,1 a un 40% de los pacientes con DM1.

La prevalencia de EAT en la población pediátrica con DM1 es muy variable, oscilando desde un 5 hasta un 30%, según las fuentes que se consulten^{60,61}. En un 3-8% de estos casos existe hipotiroidismo. A nivel nacional, el 17,8% presentan hipotiroidismo autoinmune, siendo más frecuente en mujeres (24,6% frente a 10,8% de hombres).

Aunque el hipertiroidismo es menos frecuente, su incidencia en esta subpoblación es mayor que en la población general^{37,62}.

La EAT se relaciona con a ciertos haplotipos de HLA, como el HLA B8-DR3, con una fuerza de asociación débil. Éste también se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis atrófica⁶³.

Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan hacer un cribado de hipotiroidismo al diagnóstico de DM1, determinando TSH y anticuerpos circulantes, y posteriormente cada dos años en pacientes asintomáticos o sin presentan clínica compatible^{37,64}.

2.4.5.2. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) se produce por la intolerancia a las proteínas del gluten en sujetos genéticamente predispuestos⁶⁵.

En el 1% de la población europea de 30 a 64 años se detecta alguno de los autoanticuerpos incluidos en el cribado de EC, aunque existe gran variación entre países, desde el 2,4% en Finlandia al 0,3% en Alemania.

- Los anticuerpos antigliadina IgG como herramienta diagnóstica de la enfermedad, son muy sensibles pero poco específicos dado su alto porcentaje de falsos positivos (hasta un 50%). Los de clase IgA son también sensibles (siendo incluso superior al 90%) pero su especificidad es variable.
- Los anticuerpos antiendomiso (AAE) se relacionan más estrechamente con el daño de la mucosa en estos pacientes, por lo que la sensibilidad y especificidad es superior al 90%⁶⁵. En la población general la prevalencia de AAE positivos es de 0-2% y en pacientes con DM1 del 1,5 al 10%⁵⁹.

Se desconoce cuál es la prevalencia real de EC en pacientes con DM1 real. Las cifras oscilan de 1 paciente por cada 100 a 1 por cada 3 000 niños⁴².

Está demostrado que existe una fuerte asociación entre EC y el haplotipo HLA DR3-DQ2. En pacientes en homocigosis hay un riesgo aumentado de padecer la enfermedad (33%)^{73,74}. Otros haplotipos relacionados son: HLA DR17 (DR3) y DR11 (DR5/DR7)⁶⁵. El 95% de pacientes celíacos tienen el haplotipo DQ2 (DQA1*0501B1*0201) y solo el 20% de la población sana. Del 5% restante, la mayoría son positivos para la molécula DQ8 (DQA1*0301*B1**0302).

Las recomendaciones internacionales aconsejan el despistaje serológico de enfermedad celíaca al inicio de la DM1 y posteriormente a los 3 años del diagnóstico⁴².

2.4.5.3. Enfermedad de Addison o adrenalitis autoinmune

En la adrenalitis autoinmune se produce un adelgazamiento cortical y una infiltración linfocitaria coincidiendo con la presencia de autoanticuerpos como los anticuerpos anti 21-OH hidroxilasa. Estos son positivos en el 1-2% de los pacientes con DM1, aunque de ellos, aproximadamente el 15% no presentará la enfermedad^{64,75,76}.

La prevalencia de esta enfermedad en la población general es de 110 a 144 casos/10⁵ habitantes en países desarrollados siendo del 0,25-0,5% en los pacientes con DM1^{64,77}.

Los haplotipos DRB1*04-DQB1*0302 y DRB1*0301-DQB1*0201 se consideran como factor de riesgo para esta enfermedad y los haplotipos DRB1*0101-DQB1*0501 y DRB1*0701-DQB1*0202 se consideran protectores para la misma⁶⁸.

No se dispone actualmente de evidencia suficiente que sustente la recomendación sobre el cribado sistemático de la enfermedad autoinmune suprarrenal en el seguimiento de DM1⁴¹.

2.4.5.4. Otras

El vitíligo es un trastorno adquirido de la pigmentación, que se caracteriza por presentar máculas hipopigmentadas en la piel como resultado de la pérdida de melanocitos. Ocurre hasta en un 6% de pacientes con DM1, porcentaje superior al de la población general³⁷.

2.4.6. Seguimiento

En el seguimiento de los pacientes con DM1 es de utilidad la determinación del valor de hemoglobina glucosilada (HbA1) que es una heteroproteína sérica que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos. Su medición es una prueba de laboratorio útil en el seguimiento de pacientes con DM1 ya que permite valorar el control glucémico de los últimos tres o cuatro meses²⁸.

Según las recomendaciones de la ISPAD sobre el seguimiento de pacientes con DM1, el valor de HbA1C debe estar por debajo de 7,5%, aunque existen especificaciones en este rango de normalidad según el grupo de edad al que pertenece con el fin de evitar hipoglucemias severas³⁷.

En relación con el seguimiento, el DERI Mortality Study Group estudió la tasa de mortalidad de pacientes con DM1 entre países detectando que existen diferencias de hasta 10 veces entre países desarrollados y países del Este de Europa. A nivel mundial, las tasas de mortalidad más elevadas se encuentran en Japón, Europa del Este y Rusia⁷¹.

3. Diabetes tipo 1: epidemiología

En las últimas décadas, la estimación del impacto individual, social y económico de la DM1 ha adquirido especial relevancia dentro de los estudios sobre diabetes, así como la identificación de los factores patogénicos¹⁴.

La colaboración internacional y la estandarización de las definiciones y de la metodología de estudio han permitido profundizar en el conocimiento de numerosos aspectos de esta enfermedad, como en la incidencia y la tendencia temporal, especialmente en la población pediátrica.

3.1. Evolución histórica

La epidemiología, a lo largo de la historia, ha hecho grandes aportaciones al conocimiento de la diabetes⁷². Permitió entre otras,

- orientar el conocimiento de la historia natural de la diabetes tipo 1 y tipo 2;
- identificar los diferentes tipos de diabetes conocidos hasta el momento, desde el punto de vista genético, clínico y terapéutico;
- definir la magnitud, la frecuencia, los componentes socioeconómicos y culturales y las estimaciones proyectivas de la enfermedad;
- definir los criterios diagnósticos de diabetes y de hiperglucemia;
- identificar los factores de riesgo y las complicaciones de la diabetes tipo 2 como base de estrategias de prevención;
- dar sustento a la hipótesis de que el control metabólico previene las complicaciones a largo plazo y
- describir la relación entre hiperglucemia y resistencia insulínica.

En 1913, Jhon Lovett, profesor de Pediatría en la Universidad de Harvard, publicó el primer artículo conocido sobre diabetes infantil. Se basó en la recopilación y traducción al inglés de los textos relacionados publicados hasta el momento. Gracias a esta revisión se sabe que en 1851, el diagnóstico de DM1 se fundamentaba en el sabor de la orina pero con el incremento de la sensibilidad del test de orina, en 1885, se produjo un aumento paralelo en la tasa de incidencia de la enfermedad^{80,81}.

Otro punto de inflexión en el estudio de la epidemiología de la diabetes sucedió con las posibilidades terapéuticas para tratar esta enfermedad. El inicio de la administración de insulina condujo a un aumento en su prevalencia. Los pacientes que presentaban la enfermedad con una edad inferior a los 7 años, la supervivencia oscilaba entre 18 meses y 2 años en los casos severos y entre 3 y 6 años en los casos intermedios⁷³.

En 1931, la introducción por Folin-Wu de un método de medición de la glucemia capilar supuso otro punto relevante en la evolución de la tasa de incidencia de DM1⁷⁴.

Uno de los primeros estudios epidemiológicos europeos sobre DM1 que se conocen en la actualidad analiza los datos de incidencia de Dinamarca comparando dos periodos: de 1905 a 1909, con una incidencia de 2 casos/10⁵hab/año y de 1915 a 1919, con 4 casos/10⁵hab/año⁷³.

Posteriormente, se disponen de datos de Escandinavia, basados en una encuesta nacional realizada a médicos como representación de los datos de 1920 a 1950. La tasa de prevalencia de diabetes en menores de 15 años en esta época fue de 0,28 casos/1000habitantes.

En 1964 se inició un estudio sobre la tendencia temporal de la incidencia de DM1 en Oslo, detectándose un aumento de incidencia 4,1 casos/10⁵ hab/año a 8,4 en el periodo de 1955 a 1964. La metodología de este estudio epidemiológico ya cumplía con la mayoría de las recomendaciones actuales: grado de exhaustividad del 97% y criterios de exclusión como pacientes no residentes como a los diagnosticados fuera de la ciudad⁷³. Poco después, en 1971, Peter H Bennet, estandarizó por primera vez la metodología en el estudio de diabetes a nivel mundial sobre DM2.

Paul Zimmet estudió ampliamente la epidemiología de la diabetes, analizando tanto la prevalencia de la enfermedad como su tendencia temporal. Se basó en una exhaustiva recopilación de la información en 150 artículos publicados desde 1978 a 1988. En 1977 detectó una alta prevalencia de diabetes en la población de las Islas del Pacífico Central, siendo del 34,4% en mayores de 15 años. En relación con el estudio de la tendencia temporal de la incidencia de DM1, sus resultados sugerían un aumento de ésta en Noruega, de 18,5 casos/10⁵/año durante el periodo de 1973 a 1977 a 22,7 casos/10⁵hab/año en el periodo de 1978 a 1983⁷⁵.

Estos resultados supusieron el detonante para la ampliación de la investigación en diabetes⁷⁶. En 1978 se convocó la primera reunión de investigadores interesados en la epidemiología de la diabetes, conformándose el Grupo Nacional de Estadísticas en Diabetes⁷². Dos años después se crea el primer registro para documentar los nuevos casos de DM1.

En 1986 se celebró en Bangkok el Simposio Internacional sobre la Epidemiología de la Diabetes Mellitus, donde se presentaron los datos de DM1 en Asia. En esta reunión se concluyó que los registros de datos epidemiológicos eran una herramienta muy útil para el mejor entendimiento de la enfermedad⁷⁷.

Un año después, como parte de las actividades programadas por el grupo de Diabetes Epidemiology Research International (DERI), se declara a la Universidad de Pittsburgh como centro coordinador de los Registros de diabetes (sede del DIAMOND Project Study). Los resultados de la primera solicitud de datos a los países colaboradores ya plantearon la alarmante posibilidad de un aumento global de la incidencia de DM1, en algunos casos, de proporciones epidémicas⁷⁷.

En relación con la prevalencia de DM1, H. King llevó a cabo un estudio en 1988 que incluía estimaciones a nivel mundial para el año 2025. Los resultados revelaron un probable aumento en la prevalencia de hasta un 5,4%, siendo mayor en los países desarrollados.

En ese mismo año, la Comunidad Económica Europea puso en marcha un estudio llamado EURODIAB. Una parte del programa se diseñó para mapear la variación de la incidencia de DM1 en Europa, e investigar el gradiente norte-sur. La principal diferencia con el estudio del grupo DERI fue que el diseño de este estudio era prospectivo⁷⁸.

En 1991, en Holanda se llevó a cabo uno de los más completos estudios sobre la tendencia temporal anual de la prevalencia de DM en menores de 20 años. Se analizó la evolución de ésta de 1988 a 1990 comparándola con la referencia previa, tomada de las fichas de reclutamientos militares.

Detectaron un aumento anual en la prevalencia de la DM1. La metodología empleada no permitía determinar si el aumento en la incidencia también afectaba al grupo de edad de menores de 4 años. Tras comparar los periodos de 1978 a 1980 y de 1988 a 1990 el aumento de la incidencia estimada hasta 1990, fue del 23%⁷⁹.

La mayoría de publicaciones sobre la epidemiología de la DM1 de los últimos años se centran en el análisis de su incidencia y evolución temporal.

Se ha detectado un aumento progresivo en la incidencia anual de esta enfermedad que pudo iniciarse a mitad del siglo XX⁷³, según un análisis realizado en la Universidad de Bristol con datos procedentes de Escandinavia, Reino Unido, Estados Unidos y Cerdeña. Los estudios independientes publicados sobre población noruega también avalan esta teoría, detectando el inicio de la aceleración en la incidencia en torno a 1950 (Figura 13).

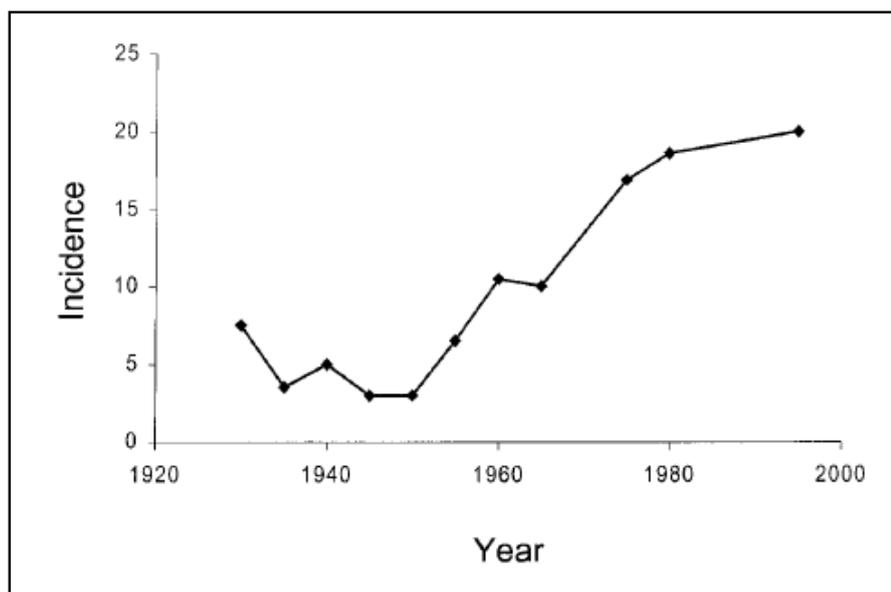


Figura 13. Incidencia de DM1 en menores de 15 años en Noruega⁷³

Paralelamente se han detectado cambios en la evolución temporal de otros aspectos relacionados con la enfermedad como la edad de presentación, especialmente en menores de 5 años. En Bélgica, por ejemplo, la aceleración de la incidencia no es simétrica en todos los grupos estudiados, siendo mayor en el grupo de menores de 5 años^{87,88}.

3.2. Revisión de la situación actual

La incidencia de la DM1 se ha incrementado anualmente entre el 2 y el 5% a nivel mundial³⁹. Pero este incremento no es homogéneo, siendo mayor en las regiones que inicialmente presentaban una menor incidencia. La variación geográfica en la incidencia de DM1 y en su evolución anual ha llevado a la creación de grupos colaborativos internacionales especialmente enfocados en su análisis.

Ya en la década de los 80, se hizo evidente la necesidad de disponer de métodos epidemiológicos rigurosos para establecer la magnitud y el impacto social de la diabetes, lo que condujo a la creación de dos grandes proyectos, el Diabetes MONDiale (DIAMOND) Project Study y el estudio EURODIAB, ambos patrocinados por la OMS. El objetivo principal fue disponer de registros basados en estudios de población para poder monitorizar la tendencia de la enfermedad en menores de 15 años.

3.2.1. DiaMond Project Group

El DiaMond Project Group es una iniciativa desarrollada para investigar y caracterizar la incidencia global, la mortalidad y la salud de la población infantil con DM1⁷⁷.

Sus principales objetivos son:

- a) recopilar información sobre la incidencia, los factores de riesgo, las complicaciones y la mortalidad asociada con DM1;
- b) evaluar la eficiencia y eficacia de la atención sanitaria y los costes económicos derivados de la diabetes y
- c) establecer programas nacionales e internacionales de perfeccionamiento centrados en la epidemiología de la diabetes.

Sus trabajos se iniciaron a finales de 1970, con el objetivo inicial de estandarizar el método de recogida y análisis de los datos, lo cual facilitaría la comparación entre estudios realizados en diferentes centros durante un período prolongado de tiempo. Se incluyeron 114 registros de 57 países, con información recogida de 43 000 pacientes diagnosticados entre 1990 y 1999, por lo que representa una población de 84 millones de niños y adolescentes⁸².

En 2006, se publica la clasificación oficial de los países en función de la incidencia estimada de DM1 en la población menor de 14 años⁸³. Las categorías establecidas fueron, según su incidencia:

- muy baja: <1/100 000 hab/año,
- baja: de 1 a 4,99/100 000 hab/año,
- intermedia: de 5 a 9,99/100 000 hab/año,
- alta: de 10 a 19,99/100 000 hab/año y
- muy alta: $\geq 20/100\ 000$ hab/año.

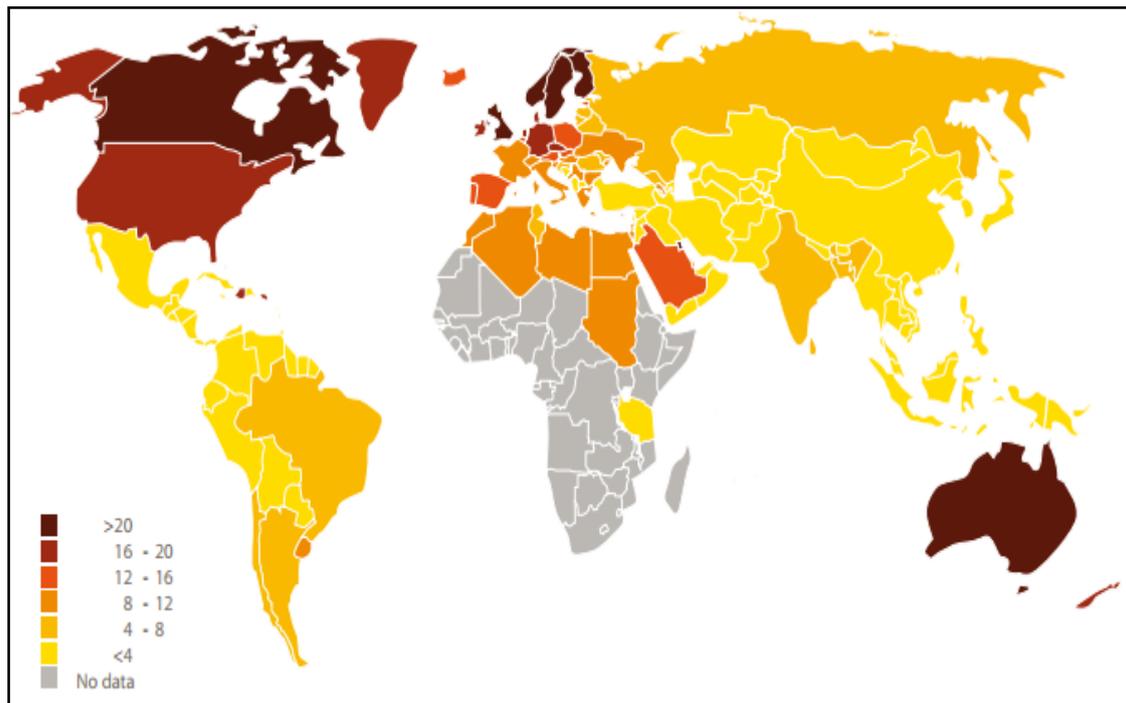


Figura 14. Incidencia de DM1 según el Atlas de Diabetes de la IDF⁶⁴

3.2.2. SEARCH Group

Fue creado para el Estudio de la Diabetes en Jóvenes de Estados Unidos. Es un estudio de tipo observacional, que incluye todos los pacientes menores de 20 años.

3.2.3. EURODIAB Study

El *Europe and Diabetes Study* surgió como iniciativa de la Comunidad Económica Europea para el estudio de los nuevos casos de DM1. En el primer análisis, determinaron la incidencia estimada en menores de 15 años desde 1989 a 2003 en 20 grupos poblacionales de 17 países.

Este grupo distribuye la población europea en cinco regiones, clasificadas según la situación geográfica, la tasa de incidencia y el número total de casos registrados en el estudio (Figura 15).

- Países escandinavos: Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, con una elevada incidencia.
- Reino Unido: que engloba 3 centros participantes en el estudio, todos con elevada incidencia.
- Zona del Oeste: España, Luxemburgo, Bélgica y 2 centros de Alemania.
- Zona Central: República Checa, Austria y Eslovenia.
- Zona Este: Lituania, Polonia, Eslovaquia, Hungría y Rumanía.

Las principal conclusión fue la gran variabilidad geográfica de la incidencia entre países europeos: desde 4,7casos/100 000/año en Rumanía a 39,9/100 000 en Finlandia.

Además publicaron estimaciones de la incidencia para el año 2020. Entre 2005 y 2020 los casos de diagnóstico de DM1 en menores de 5 años podrían duplicarse, aumentando así la prevalencia de DM1 en niños hasta en un 70%⁸⁵.

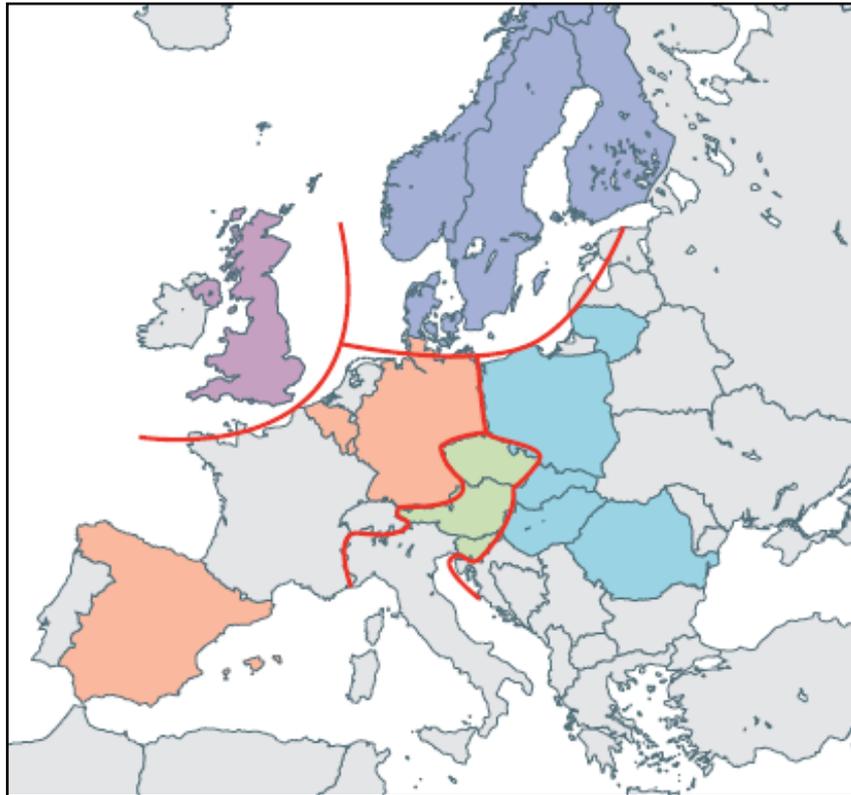


Figura 15. Distribución de los grupos de países en el estudio EURODIAB⁸⁵

3.3. Metodología de los estudios epidemiológicos

Gracias a las comparaciones poblacionales se conoce gran parte de la información sobre la influencia de los factores medioambientales en la incidencia de la DM1. Pero su metodología alberga limitaciones ya que la recogida de datos y su posterior análisis suele diferir entre diferentes estudios. Por esto es prioritario establecer una metodología común que permita establecer comparaciones válidas entre poblaciones. Esta metodología debe ser clara y servir de guía para la realización de este tipo de estudios y así obtener resultados poblacionales sólidos que sirvieran de base para estudios posteriores.

En este apartado se analizan las bases de la metodología aplicable en estudios epidemiológicos sobre DM1 a nivel mundial.

3.3.1. Aspectos generales de la Epidemiología

Existen diferentes tipos de estudios epidemiológicos: retrospectivo, prospectivo e histórico prospectivo. Las diferencias de cada modelo de estudio se observan en figura 16.

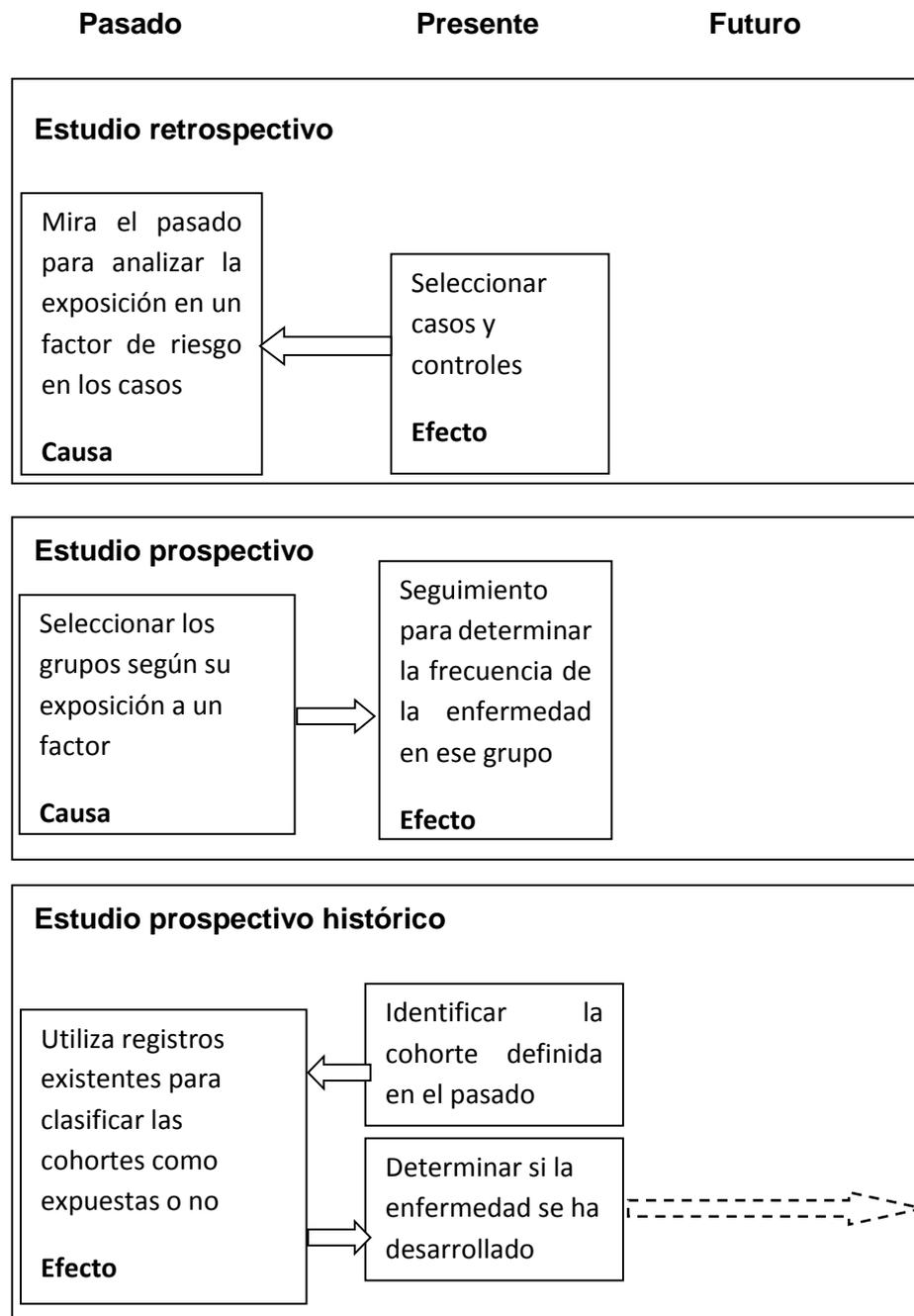


Figura 16. Clasificación de estudios epidemiológicos

En los estudios observacionales, ya sean retrospectivos o prospectivos, el investigador no interviene en el desarrollo de los resultados. Un ejemplo lo representan los estudios de incidencia, que nos permiten conocer los nuevos casos de una enfermedad en una muestra poblacional determinada y un periodo de tiempo concreto. Para lograr este objetivo el evento a medir debe estar claramente definido y ser posible el seguimiento a largo plazo.

Con el fin de unificar la metodología a seguir en la realización de este tipo de estudios un grupo de expertos en la materia desarrollaron la *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), donde se exponen una serie de directrices específicas para la realización de estudios epidemiológicos observacionales⁸⁶. A continuación se exponen las principales indicaciones recogidas en este documento.

1. Indicar, en el título o en el resumen, el tipo de diseño del estudio con un término habitual y proporcionar en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de los principales resultados.

2. Introducción.

- Contexto: explicar las razones y el fundamento científico de la investigación que se comunica.
- Objetivos: indicar los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis previa.

3. Métodos.

- Diseño del estudio: presentar, al principio del documento, los elementos clave del diseño del estudio.
- Contexto: describir el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
- Participantes: en los estudios de cohortes se ha de proporcionar los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes y especificar los métodos de seguimiento.
- Variables: definir claramente todas las variables ya sean de respuesta, exposiciones, predictores, de confusión o modificadoras del efecto. Si procede, proporcionar los criterios diagnósticos.
- Fuentes de datos/medidas: para cada variable, indicar las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración.
- Sesgos: especificar todas las medidas adoptadas para evitar posibles sesgos.
- Tamaño muestral: explicar cómo se determinó el tamaño muestral.
- Variables cuantitativas: explicar cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explicar qué grupos se definieron y por qué.
- Métodos estadísticos: especificar todos los utilizados y el tratamiento de los datos perdidos.

4. Resultados.

- Participantes: indicar el número de participantes en cada fase del estudio.
- Datos descriptivos: describir las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. Indicar el número de datos ausentes en cada variable de interés.
- Datos de las variables de resultado: indicar el número de eventos resultado o bien proporcionar medidas de resumen a lo largo del tiempo.
- Resultados principales: proporcionar estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (intervalos de confianza). Especificar los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. Si la variable es continua, incluir los intervalos.

5. Discusión.

- Resultados: resumir los resultados principales en relación con los objetivos del estudio.
- Limitaciones: discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles sesgos y razonar la magnitud y dirección de los mismos.
- Interpretación: proporcionar una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares...
- Generalidad: discutir la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).

6. Otra información.

- Financiación: especificar la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio.

Pero esta guía no determina las directrices a seguir en relación a los aspectos éticos. Para ello, la International Epidemiological Association (IEA) elaboró la Guía sobre Aspectos Éticos de los Estudios Epidemiológicos (Good Epidemiological Practice). Los puntos de mayor relevancia para los estudios epidemiológicos de DM1 se exponen a continuación(87).

A. El consentimiento informado debe obtenerse cuando la investigación implica riesgos. El formato escrito no es necesario si se afirma que la participación es voluntaria, como en los cuestionarios o las entrevistas telefónicas o en aquellas situaciones donde el consentimiento informado es difícil de obtener, por ejemplo, en los estudios retrospectivos.

B. No se deben crear bases de datos que incluyan datos personales reconocibles. Este tipo de datos sólo son necesarios durante la recolección de la información.

Se recomienda utilizar un número consecutivo específico que identifique cada caso en el estudio y guardar la correlación entre este número y los datos identificativos en un archivo específico. El documento que relaciona este número interno del estudio y los datos reconocibles se debe de mantener almacenado en un lugar seguro, con acceso restringido y solo disponible para el investigador principal, el cual también debe asegurarse de que todas las copias de seguridad se mantengan seguras. Además, todos los investigadores del proyecto deben firmar un documento de secreto profesional adhiriéndose a las normas nacionales establecidas. El investigador principal es responsable de asegurarse de que todos los miembros del equipo sean conocedores de estas reglas.

C. Los datos personales identificables no deben ser almacenados en archivos fuera de los centros de investigación. Las copias de seguridad deben estar sujetas al mismo grado de seguridad de los datos. Además no debe enviarse información personal por correo ordinario o en formato electrónico, a menos que los datos estén cifrados.

D. Al finalizar el estudio, los documentos deben guardarse en un lugar seguro, para permitir documentar los resultados publicados, al menos 5 años. Para el intercambio y difusión de datos, o la reutilización de los mismos, es necesario solicitar permisos adicionales.

Las directrices nacionales que rigen el tratamiento de información personal reconocible están recogidas en la ley de Protección de Datos del Paciente: “Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, publicado en BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999 (última revisión vigente desde de Marzo de 2011).

A. En el artículo 5, titulado “Derecho de información en la recogida de datos”, se apunta que no será de aplicación la necesidad de información al sujeto, cuando el tratamiento de los datos tenga fines históricos estadísticos o científicos, o cuando la información al interesado resulte imposible o exija esfuerzos desproporcionados, a criterio de la Agencia de Protección de Datos o del organismo autonómico equivalente, en consideración al número de interesados, a la antigüedad de los datos y a las posibles medidas compensatorias.

C. En el artículo 8, titulado “Datos relativos a la salud” se dice que las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación estatal o autonómica sobre Sanidad.

La norma legal para el ejercicio de la actividad estadística la rige la Ley 12/1989, de 9 de mayo, de la Función Estadística Pública de la Administración General del Estado. Esta ley establece los principios de la actividad estadística, ya que regula la recogida de datos y su conservación y la difusión de los resultados, así como el secreto estadístico entre otros aspectos.

3.3.2. Cifras de población

Las denominadas “cifras de población” corresponden a la fuente de información sobre población utilizada por los organismos internacionales.

El Censo de Población, que se elabora cada 10 años, conforma el elemento principal para su construcción. Se actualizan mediante estimaciones. Las cifras de población también son utilizadas como base para realizar proyecciones. Finalmente, son validadas y difundidas por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Estos datos son una herramienta para la elaboración del censo electoral, la recaudación de impuestos, la asignación económica municipal y la planificación de los recursos disponibles.

Para poder disponer de cifras actualizadas, se utilizan otras fuentes de datos que permiten medir los parámetros demográficos anualmente. Una de las más utilizadas es el Padrón.

Censo poblacional

El Censo de Población es una actividad periódica en la que se recoge información sobre las características demográficas de toda la población residente en el país. En España, el INE lo elabora cada diez años. Por lo que la disponibilidad de datos anuales es limitada. Se obtienen a partir de los datos recogidos en los censos de Población y Viviendas contrastados con el resto de los datos demográficos del INE. Los datos recogidos en el censo son: edad, sexo, estado civil, número de hijos, lugar y fecha de nacimiento, nacionalidad y lugar de residencia, nivel de estudio y características económicas, como la situación laboral. Los datos son universales, individualizados, obligatorios, instantáneos y temporalizados. Su consideración es puramente estadística, es decir, no son cifras oficiales de población.

Padrón

El Padrón municipal es el registro administrativo donde constan los vecinos del municipio, constituyendo una prueba del domicilio habitual en el mismo. La responsabilidad de su elaboración recae en cada municipio. Los datos obtenidos son: edad, sexo, estado civil, lugar de nacimiento, procedencia, fecha de llegada y nivel de estudios. Los datos expuestos en el Padrón también son universales, individualizados, obligatorios, instantáneos, temporalizados, pero son actualizados.

Organización de la producción de estadística poblacional

La organización de la producción estadística poblacional en España es muy compleja debido a la descentralización de su producción. Si bien es cierto que a nivel nacional, la función estadística pública se desarrolla por el INE, para la validación de las cifras poblacionales, en todas las Comunidades Autónomas, excepto en Aragón, se han aprobado leyes de estadística autonómicas (Figura 17).

La elaboración específica del padrón municipal, así como el mantenimiento, revisión y custodia del mismo corresponde cada Ayuntamiento, según el acuerdo entre el Ministerio de Economía y Hacienda y el Ministerio para las Administraciones Públicas. La Ley 4/1996, de 10 de enero, en relación con el Padrón municipal, aprobado por el Real Decreto 2612/1996, establece que los Ayuntamientos deben remitir, por medios informáticos o telemáticos, las variaciones mensuales que se vayan produciendo en los datos de sus Padrones municipales al INE para que éste lo valide. Tras lo cual, se obtiene una cifra de población para cada municipio, que se utiliza para contrastar con los resultados de la revisión anual enviados por los Ayuntamientos, y, cuando no se llega a alcanzar un acuerdo, intercede el Consejo de Empadronamiento que realiza un informe a cerca de las discrepancias detectadas.

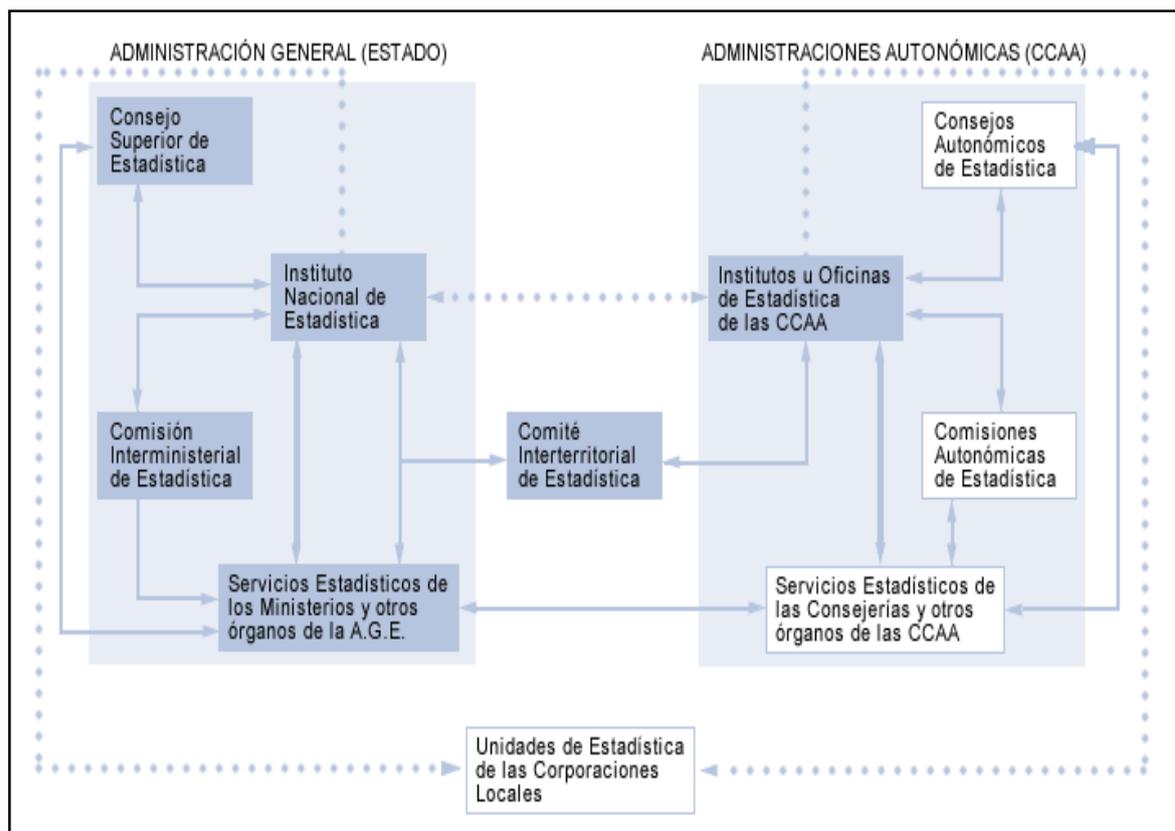


Figura 17. Elaboración de estadísticas poblacionales. Fuente: INE

Con la entrada en vigor de la Ley 4/1996 se estableció un nuevo sistema de gestión padronal mediante el cual quedaron suprimidas las Renovaciones Padronales (trabajo de campo entregando formularios en cada vivienda) siendo la de 1996 la última en realizarse. La primera Revisión del Padrón concluyó en que toda persona que resida en España tenía la obligación de inscribirse en el Padrón del Municipio en el que resida habitualmente. Así, las cifras de población finales no tienen por qué coincidir exactamente con las cifras de Padrón ya que éstas, para su producción, están sujetas a condicionantes legales y administrativos. A pesar de esto, las diferencias entre ambas, en todo caso, son muy pequeñas (según refieren informes del INE)⁸⁸.

Elaboración de estadística poblacional en Extremadura

En la comunidad extremeña se dispone del Instituto de Estadística de Extremadura (IEEX) que es un organismo autónomo surgido en 2009 mediante la ley 3/2009, del 22 de Junio. Este Instituto se responsabiliza de la actividad estadística de interés para Extremadura. En Extremadura, las leyes que regulan la elaboración de estadísticas poblacionales pertenecen a la revisión de 2003. La Ley del Plan de Estadística de Extremadura 2013-2016 establece el Plan de Estadística de Extremadura de 2013 a 2016. Las cifras poblacionales en Extremadura proceden principalmente del INE, ya que se encarga de validar los datos autonómicos. A pesar de esto, las cifras relativas a 1996 proceden de la Renovación del Padrón Municipal de habitantes a 1 de mayo de 1996; las de 1998, referidas a 1 de enero de dicho año, son las resultantes de la revisión del Padrón municipal, que fueron declaradas oficiales por el Gobierno mediante el Real Decreto 480/1999, de 18 de marzo.

En el Real Decreto 3491/2000, de 29 de diciembre, se declararon oficiales las cifras de población referidas a 1 de enero de 1999, resultantes de la revisión del Padrón municipal; las cifras de población referidas al 1 de enero de 2000 fueron declaradas oficiales por el Gobierno mediante el Real Decreto 950/2001 de 3 de agosto. Por último, las cifras de población referidas al 1 de enero de 2001, resultantes de la revisión del Padrón municipal, que han sido declaradas oficiales por el Gobierno mediante el Real Decreto 1420/2001, de 17 de diciembre.

3.3.3. Exhaustividad en la selección de casos

La exhaustividad se define como la capacidad de un sistema de información para recuperar la totalidad de los casos existentes. Para alcanzar una exhaustiva recogida de casos se emplea el método captura-recaptura.

Este método consiste en la estimación del número de sujetos que pertenecen a un grupo determinado, utilizando para ello dos o más fuentes de datos obtenidas a partir de la población a estudiar. Estas listas se comparan determinándose el grado de solapamiento (número de sujetos hay repetidos en las diferentes fuentes). El objetivo final es tratar de determinar el número de sujetos que no han sido capturados en ninguna de las dos fuentes y que tienen la enfermedad estudiada (Tabla 7 y Figura 18). Este método se aplicó inicialmente en estudios ecológicos, para la elaboración de censos de poblaciones animales. También ha sido utilizado en la política, ya que permite la obtención de datos estadísticos de forma precisa y más económica que otros conocidos hasta el momento.

Los primeros trabajos epidemiológicos que emplearon este método datan de 1968, en estudios sobre la frecuencia de defectos al nacimiento.

Tabla 7. Tabla de contingencia que resume el método captura-recaptura

		Fuente primaria	
		Sí	No
Fuente secundaria	Sí	A	X
	No	B	C

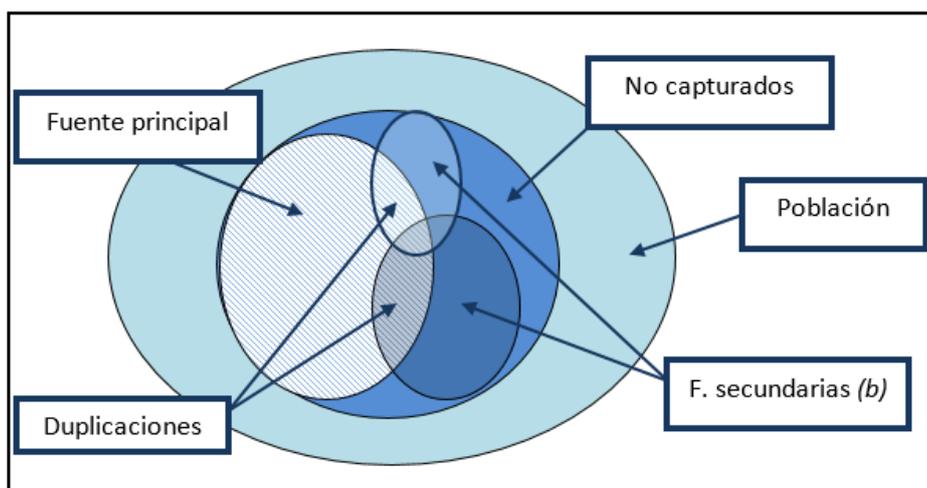


Figura 18. Representación gráfica del método captura-recaptura

Para que este método sea aplicable los estudios deben de cumplir las siguientes condiciones.

- a) Disponer de criterios claramente definidos para identificar los casos positivos (en el caso del diagnóstico de DM1 se siguen los criterios diagnósticos de la OMS).
- b) La población estudiada debe ser cerrada. La cifra de población total ha de permanecer estable durante el periodo estudiado.
- c) Las muestras han de ser representativas de la población estudiada. Para ello el área geográfica de residencia de todos los miembros de la población ha de ser la misma.
- d) Debe estar asegurada la independencia de las fuentes de datos.
- e) Finalmente, la probabilidad de captura ha de ser homogénea para todos los individuos de la población.

Al aplicar el método captura-recaptura se puede determinar el grado de exhaustividad de la recogida de casos. Si en el estudio se pretende analizar la evolución temporal en el número de casos en un periodo de tiempo largo, es necesario determinar el grado de exhaustividad para cada periodo temporal a fin de evitar sesgos de recogida de datos. Existen estudios que evalúan la fórmula más adecuada para obtener el grado de exhaustividad mediante la utilización del método captura-recaptura⁸⁹.

Uno de los posibles errores, debido a una aplicación no indicada de este método, sucede cuando las fuentes no son independientes y guardan una relación positiva. De esta forma se sobrestimarían los casos no capturados por ninguna fuente.

Este método ha sido validado en estudios específicos sobre la epidemiología de la DM1 siendo utilizado en estudios internacionales de referencia como el EURODIAB⁹⁰.

El grupo Internacional Working Group for Disease Monitoring and Forecasting, afirma que el método de captura-recaptura con dos fuentes de información no es suficiente debido a la imposibilidad de tener en cuenta la dependencia entre las fuentes y la heterogeneidad de las probabilidades de captura, no siendo posible determinar si las probabilidades de captura es homogénea para todos los individuos del grupo a estudiar. En general parece necesario disponer de al menos 3 fuentes de información para evitar posibles sesgos en el cálculo.

Exhaustividad por Chapman y Seber

Para el cálculo de la exhaustividad, el método más empleado hasta el momento es el propuesto por Chapman y Seber en 1951, que estima la proporción de casos detectados del total de casos existentes para cada una de las fuentes de información y para todas las fuentes combinadas⁹¹.

$$n' = (n_1 + 1) (n_2 + 1) / (m + 1) - 1$$

Siendo

- n' el número estimado de casos en la población
- n₁ y n₂ los casos identificados en la fuente primaria y secundaria
- m es el número de coincidencias en ambas fuentes

Para determinar el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) de n' utilizamos:

$$\text{Var} (n') = (n_1 + 1) (n_2 + 1) (n_1 - m)(n_2 - m) / [(m + 1)^2 (m + 2)]$$

Una vez obtenido el número estimado de casos se puede obtener la tasa de exhaustividad de cada una de las fuentes:

$$S(n_1) = n_1 / n' \times 100$$

$$S(n_2) = n_2 / n' \times 100$$

La proporción de exhaustividad viene determinada por el número detectado de casos dividido por el número estimado por el método captura-recaptura.

Si el estudio consta de 3 fuentes se ha de aplicar la siguiente fórmula:

$$(n' - n_1) (n' - n_2) (n' - n_3) = n'^2 (n' - n)$$

Y para calcular el IC95%:

$$\text{Var} n' = n' / [(n' - n) + 2 - (n' / (n' - n_1) - n' / (n' - n_2) - n' / (n' - n_3))]$$

3.3.4. Ajuste y estandarización de tasas

La tasa de incidencia representa el número de casos nuevos en relación con la población total en un período de tiempo determinado.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Nuevos casos (período de tiempo determinado)}}{\text{Población expuesta}} \times 100\,000$$

Para la comparación de tasas de un evento o característica entre diferentes poblaciones o en la misma pero entre dos períodos de tiempo diferentes, se podrían utilizar tasas brutas, siempre que las poblaciones se distribuyeran de manera parecida respecto a los factores relacionados con el evento estudiado (edad, sexo, raza o clase social). Sin embargo, si las distribuciones no son similares, la comparación directa de las tasas brutas conlleva numerosos sesgos. Así, al comparar la tasa de incidencia de una enfermedad entre dos países existe la posibilidad de sesgo por diferencias en la proporción de sujetos por grupo de edad en cada población. Para subsanar este error surgen los métodos de estandarización o ajuste de tasas. La tasa ajustada es una medida de resumen de las tasas específicas en los diferentes subgrupos determinados por la variable que es susceptible de ser diferente en las distintas poblaciones.

Se construye una media ponderada de estas tasas específicas donde el peso de cada subgrupo está previamente establecido en una serie estándar, utilizada como referencia. Las tasas ajustadas no tienen valor intrínseco y carecen de sentido por sí mismas ya que su finalidad es la comparación con otras obtenidas bajo las mismas condiciones.

Ajuste por el método directo

Se dispone de dos métodos básicos de ajuste de tasas brutas, el directo y el indirecto.

El método directo se aplica cuando se conocen los datos específicos para cada subgrupo de la variable de confusión (edad y sexo) y se estandariza empleando una población estándar dividida en los mismos estratos o categorías. Los elementos necesarios para realizar un ajuste de tasas por el método directo son:

- la relación de datos poblacionales específicos de las poblaciones de estudio (las que se quiere comparar) y
- la distribución a través de los mismos estratos de una población estándar seleccionada.

La ventaja del método de ajuste directo es que permite construir tasas ajustadas comparables gracias al empleo de una misma población estándar o de referencia, la cual puede ser, a su vez, interna o externa.

- Población de referencia interna: consiste en los propios datos que se van a utilizar en el análisis, por ejemplo la media de todas las poblaciones cuyas tasas brutas se van a ajustar. El inconveniente de utilizar este tipo de población estándar es que las tasas ajustadas que se obtendrán no se podrían comparar con tasas ajustadas usando otras poblaciones de referencia.
- Población de referencia externa: se obtiene de fuentes ajenas a los datos de análisis, por ejemplo, las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Facilita la comparación de tasas a nivel internacional y a lo largo del tiempo al emplear una misma población de referencia.

En el caso de los estudios epidemiológicos sobre DM1 la recomendación, por el grupo EURODIAB y DIAMOND, es utilizar una población estándar externa, con el mismo número de sujetos por edad y sexo. A pesar de que, la OMS ofrece como referencia para estudios similares unos intervalos poblacionales más ajustados a la realidad poblacional mundial, son menos prácticos para comparar resultados de forma homogénea.

3.3.5. La variable de distribución de Poisson

La distribución de Poisson fue determinada por Simeon Denis Poisson, quien en 1837 publicó un trabajo de investigación donde se presentaba una nueva distribución para el cálculo de probabilidades aplicado al ámbito penal. Poisson determinó que, cuando el tamaño de una muestra es grande y la probabilidad de ocurrencia de un evento es pequeña, el valor esperado tiende a una constante. La ley de los eventos raros establece que el número total de eventos seguirá una distribución de Poisson si un evento puede ocurrir en cualquier punto del tiempo o espacio bajo observación pero la probabilidad de ocurrencia en un punto determinado es pequeña.

3.4. Estudios epidemiológicos sobre DM1

A continuación se exponen los aspectos fundamentales de la metodología de los estudios epidemiológicos sobre DM1, con dedicación especial a los principales determinantes de heterogeneidad entre los estudios publicados hasta el momento. Estas recomendaciones se fundamentan en las directrices aportadas por los textos de referencia en la materia, como son:

- las recomendaciones metodológicas para estudios epidemiológicos de la declaración de STROBE,
- las directrices de la guía de Aspectos Éticos de la IEA
- y la metodología empleada en los estudios internacionales como el EURODIAB y el DiaMond.

Los dos primeros ya han sido ampliamente explicados en este documento por lo que nos centraremos en el análisis de los estudios epidemiológicos internacionales.

Los aspectos más relevantes de la metodología seguida en el DIAMOND Project Study son los siguientes.

- Fuentes de cifras poblacionales: datos censales.
- Criterios de inclusión: edad igual o menor a 14 años.
- Criterio de exclusión: pacientes no residentes en la región geográfica de estudio el día de la primera inyección de insulina.
- Cálculo de exhaustividad: método captura-recaptura.
- Ajuste de tasas: método directo.
- Población de referencia: constituida por el mismo número de sujetos en cada grupo de edad y sexo.
- Análisis de los datos: según la distribución de Poisson⁸³.

Los aspectos relevantes de la metodología seguida en el EURODIAB Study son los siguientes.

- Criterios de inclusión: edad igual o menor a 14 años.
- Criterio de exclusión: pacientes no residentes en la región geográfica de estudio el día de la primera inyección de insulina.
- Cifras poblacionales: datos censales.
- Cálculo de exhaustividad: método captura-recaptura, calculado para cada uno de los periodos estudiados.
- Ajuste de tasas: método directo.
- Población de referencia: el mismo número de sujetos en cada grupo de edad y sexo.
- Análisis de los datos: según la distribución de Poisson³².

OBJETIVOS

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

Con este trabajo de investigación se pretende conocer la magnitud real de la DM1 en la población pediátrica de Extremadura durante 15 años mediante los siguientes objetivos principales.

1. Diseñar un estudio epidemiológico sobre diabetes tipo 1 siguiendo una metodología estándar, que permita el posterior análisis comparativo de los resultados a nivel internacional.
2. Aportar datos sobre la incidencia estimada de DM1 en Extremadura y determinar la tendencia temporal anual.
3. Analizar la distribución geográfica para detectar posibles zonas de agregación.
4. Determinar la incidencia de DM1 por grupos de sexo.
5. Analizar la edad al diagnóstico de la enfermedad.
6. Determinar las peculiaridades del grupo de menores de 5 años.
7. Investigar en nuestra muestra la presencia de factores inductores al inicio de la DM1 postulados en la literatura científica.
8. Identificar las características clínicas generales en el momento del diagnóstico.
9. Analizar el perfil de auto-anticuerpos al diagnóstico.
10. Determinar la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas a las DM1 en los casos y en sus familiares.

Capítulo III.

METODOLOGÍA

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

1. Diseño del estudio

Mediante un estudio retrospectivo observacional se pretende determinar la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 y las características clínico-epidemiológicas asociadas en la población de Extremadura, menor de 14 años, en el periodo comprendido entre Enero de 1996 y Diciembre de 2011.

2. Descripción de la población seleccionada

2.1. Ámbito geográfico

La Comunidad Autónoma de Extremadura representa el 1,3% de la superficie total del territorio de la Unión Europea y el 8,2% del área nacional española. En el territorio extremeño vive el 0,3% de la población total de Europa y el 2,4% de la población nacional. La región de Extremadura está situada en la zona oeste de España, en la frontera con Portugal.

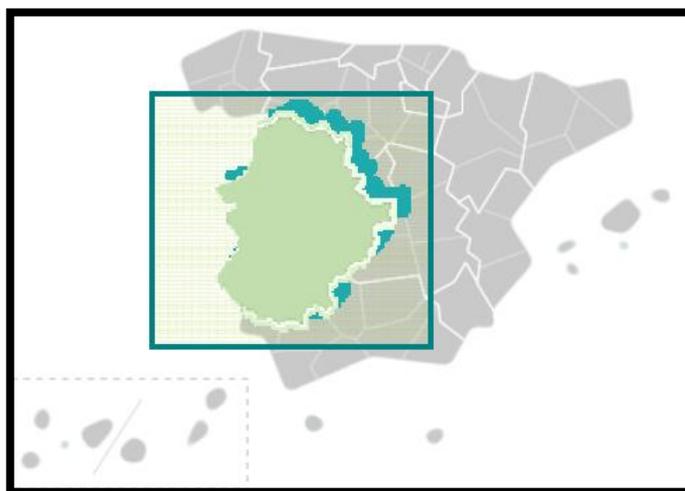


Figura 19. Localización de Extremadura en territorio español⁹²

Tiene una superficie de 41 635 km² y cuenta con una población ligeramente superior al millón de habitantes (1 109 367 habitantes), lo que suponen una densidad poblacional de 26,6 habitantes por km². Esta densidad se considera baja si la comparamos con 78 y 117 habitantes por Km² de media en España y la Unión Europea respectivamente.

Extremadura está formada por dos provincias, Cáceres y Badajoz. En esta última está situada Mérida, la capital autonómica. En la Tabla 8 se exponen las características demográficas diferenciales de ambas provincias en términos de superficie, población y densidad.

Tabla 8. Características demográficas de las provincias extremeñas

	Superficie (km²)	Población	Densidad
Badajoz	21,766.28	693,921	31,88hab/km ²
Cáceres	19,868.22	415,446	20,91hab/km ²

En total, la Comunidad Autónoma de Extremadura la componen 385 municipios, 164 en la provincia de Badajoz y 221 en la de Cáceres.

La orografía de esta región se caracteriza por zonas montañosas que separan llanuras amplias cortadas por tajos fluviales y vegas. Los bordes montañosos la separan de las regiones con las que limita (Andalucía, Castilla y León y Castilla la Mancha). En el sur, existen vegas destinadas a uso agrícola y en el norte predominan los pastizales.

Los dos recursos más relevantes en la región son la utilización de los ríos Tajo y el Guadiana para el regadío de los campos y la generación de energía eléctrica.

Posee un clima continental, con escasa pluviometría, predominando la dehesa y los bosques de encinas y alcornoques.

2.2. Evolución demográfica

Una de las principales características de la dinámica demográfica regional es la emigración, lo que conlleva una pérdida poblacional y con ello, un envejecimiento creciente de la población extremeña (figura 20). Según datos del INE, la edad media de la población en 2002 era de 40,2 años aumentando hasta ser de 41,5 años en 2008⁹³.

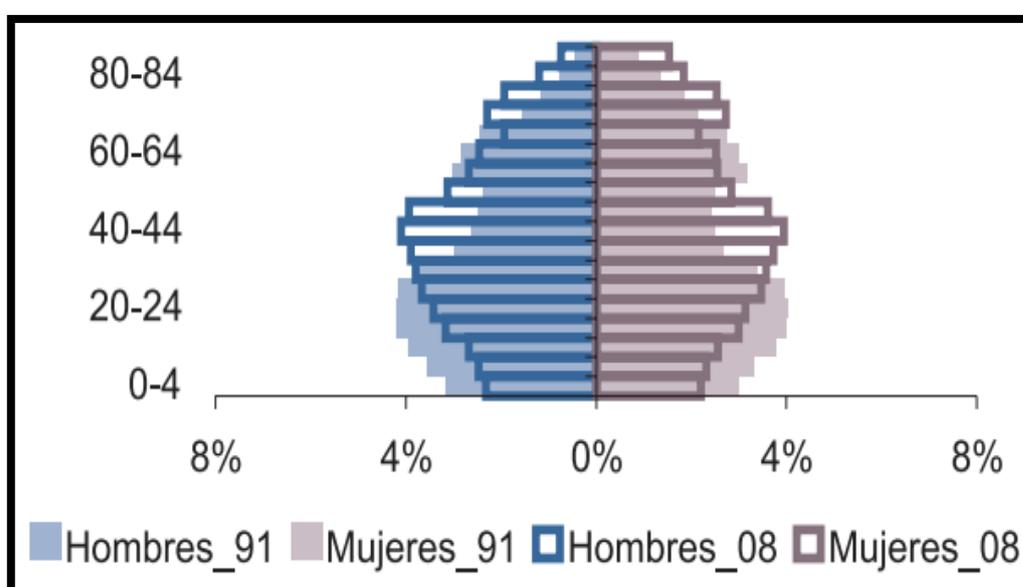


Figura 20. Pirámides poblacionales de 1991 y 2008 en Extremadura⁹³

Los mayores flujos migratorios se produjeron entre 1960 y 1975, conllevando un descenso en la población de la comunidad extremeña en más de un 22%. En la década siguiente, de 1975 a 1985, el ritmo de descenso de la población fue menos acusado. En los últimos años esta tendencia decreciente parece haberse detenido en probable relación con el proceso de retorno de emigrantes, casi cinco mil anualmente, junto con un flujo migratorio positivo, casi seis mil inmigrantes extranjeros entre 2007 y 2008. A pesar del descenso en la tasa de natalidad, este flujo positivo ha provocado que la población extremeña en su conjunto haya experimentado discretas variaciones significativas positivas. El porcentaje de población extranjera es del 3,2%, lo que corresponde a 35 049 habitantes. El INE ha detectado un aumento en este porcentaje en los últimos años, desde 1,4% en 2002 a 3,2% en 2008 (93).

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

Esta dinámica demográfica, unida con la gran extensión del territorio extremeño se ha traducido en una densidad poblacional baja aunque con un aumento discreto de 25,8 habitantes/km² en 2002 a 26,4 en 2008.

En Extremadura, el 62% de la población reside en medio rural (municipios con menos de treinta mil habitantes) lo que supone 685 112 habitantes según datos del Padrón de 2013 (siguiendo la clasificación de las categorías poblacionales estipulada por la Ley 45/2007 del 13 de Diciembre para el Desarrollo Sostenible del Medio Rural).

Por otro lado, el 38% de la población extremeña reside en medio urbano (municipios con más de treinta mil habitantes).

La evolución histórica de los municipios urbanos en Extremadura según la clasificación empleada por el Instituto Nacional de Estadística (que define como municipio urbano aquel con más de diez mil habitantes) se refleja en la figura 21.

<i>Centros urbanos</i>	<i>1981</i>	<i>1991</i>	<i>2001</i>	<i>2010*</i>	<i>Saldo % 1981/09</i>
Badajoz	111.456	122.225	136.319	150.376	34,9%
Cáceres	65.758	74.589	82.034	94.179	43,2%
Mérida	41.027	49.284	51.056	57.127	39,2%
Plasencia	31.201	36.060	38.576	41.447	32,8%
Don Benito	27.804	28.879	31.729	36.227	30,3%
Almendralejo	23.720	24.268	27.806	33.975	43,2%
Villanueva Ser.	21.946	22.879	23.997	26.111	19,0%
TOTALES	322.912	358.184	391.517	439.442	116.530
	-	10,9%	9,3%	12,2%	36,1%

Figura 21. Evolución histórica de los municipios urbanos (INE)

En la figura 22 se representan los municipios extremeños y su clasificación por población, dividiéndolos en medio rural, intermedio (municipios de cinco a diez mil habitantes), y medio urbano según la clasificación del INE.

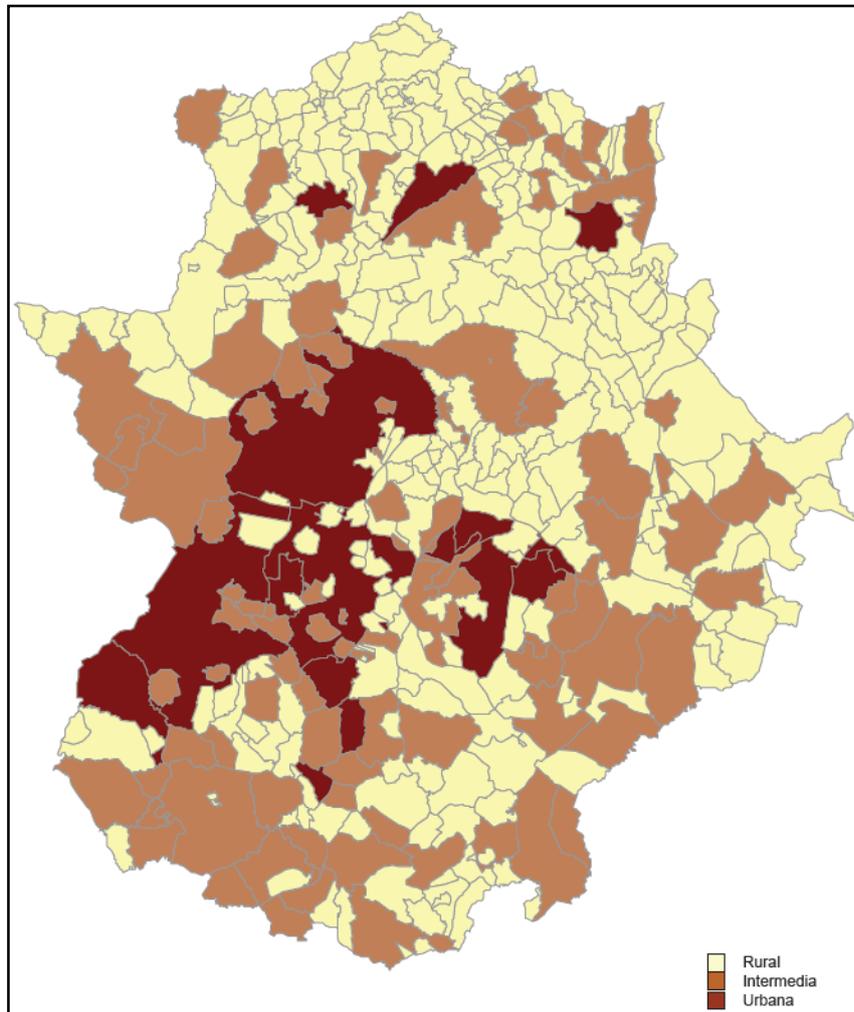


Figura 22. Municipios extremeños por categoría poblacional (Fuente: INE)

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

La estructura demográfica ha tenido una evolución similar a lo ocurrido a nivel nacional y europeo, un envejecimiento de la población total. El reparto por tramos de edad es similar al registrado en otras regiones españolas y europeas, con un 34,1% de la población menor de 25 años (frente al 32,7% nacional o el 30,7% europeo), y un 16,8% de la población de más de 65 años (mientras que las medias nacional y europea se sitúan en torno al 15,5%). La distribución de la población por edades, según la provincia de residencia se ve en la siguiente figura.

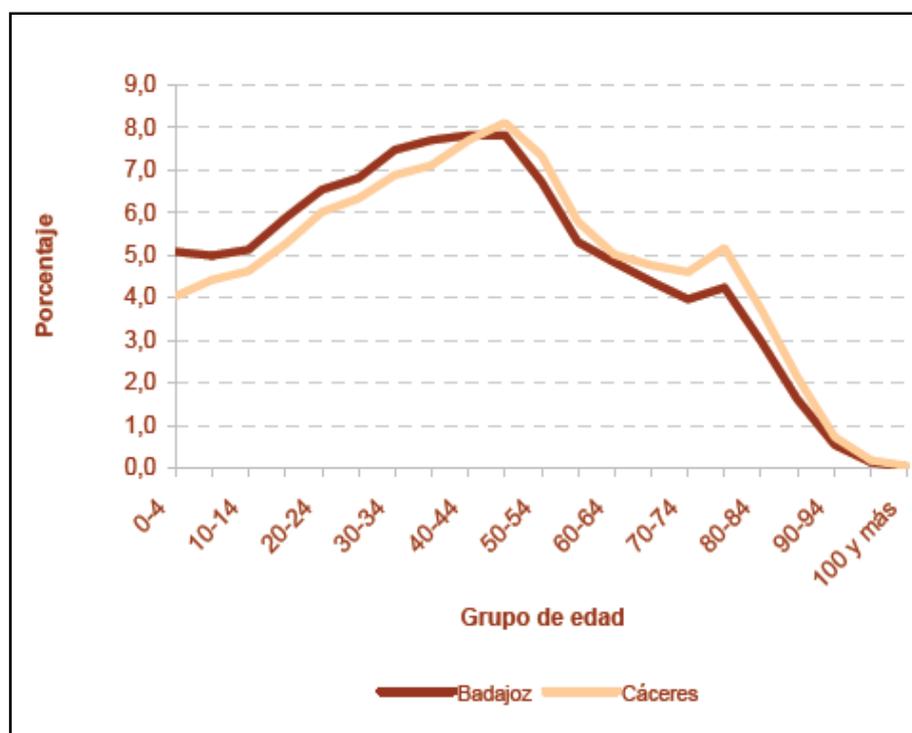


Figura 23. Distribución de la población de 2013 por rangos de edad (INE)

En la figura 24 se representa la pirámide poblacional de la población Extremeña por grupos de edad y sexo.

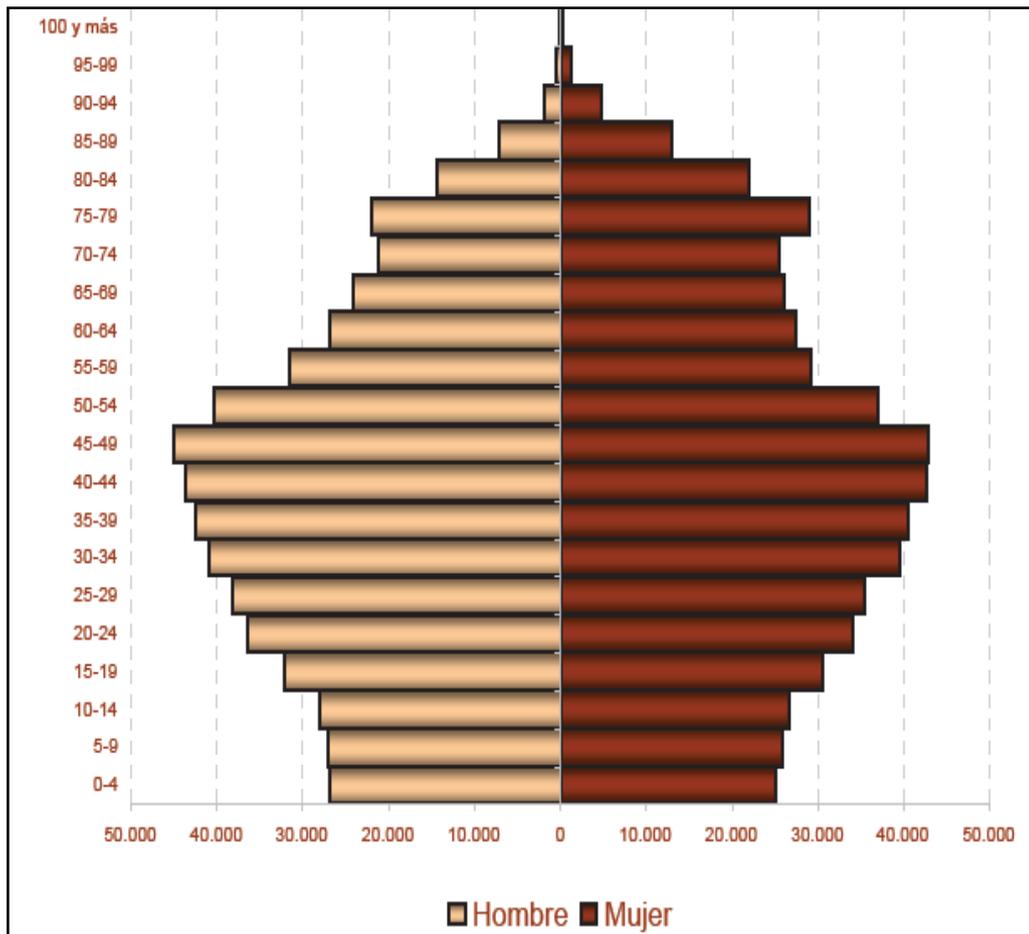


Figura 24. Pirámide poblacional extremeña de 2011 (Fuente: INE)

2.3. Población de estudio

Las cifras poblacionales, distribuidas por grupos quinquenales de edad y sexo, para los años de 1996 a 2011, se han obtenido del padrón municipal con excepción de las correspondientes a los años 1996 y 2002, ya que fueron obtenidas de estimaciones, por no disponer de datos del padrón.

Criterios de inclusión de los casos

Se han incluido en el estudio a los pacientes que cumplen todos los requisitos descritos a continuación.

- El diagnóstico de DM1 se estableció según los criterios vigentes en el año de diagnóstico (de la OMS en 1996 y 1997 y de la ADA).
- La primera dosis de insulina fue administrada entre el 1 de Enero de 1996 y el 31 de Diciembre de 2011,
- Los pacientes eran menores de 14 años de edad en el momento del diagnóstico,
- Los casos habían residido en la Comunidad de Extremadura, al menos los 6 meses previos al diagnóstico.

Se excluyeron los casos con diagnóstico de fibrosis quística o tratamiento previo con altas dosis de corticoides⁸⁵.

3. Material

En Extremadura no existe, por el momento, registro oficial de DM1, por lo que la recogida de datos ha sido retrospectiva.

3.1. Recogida de casos

En el estudio se ha utilizado una fuente de información principal, hospitalaria, y varias fuentes secundarias, con el objetivo de reflejar la realidad de la población estudiada.

La fuente principal

La fuente principal se basa en la recogida de datos por parte de los equipos sanitarios de hospitales públicos. En los hospitales de administración privada de la Comunidad de Extremadura no se lleva a cabo la hospitalización o el tratamiento al inicio de la DM1 en la población pediátrica siendo derivados aquellos casos con DM1 a un Hospital de la Red Pública.

La recogida de casos se realizó con la colaboración de los equipos sanitarios que asisten a pacientes con diabetes de todos los hospitales autonómicos. En total se ha contactado con 9 centros hospitalarios, situados en las ciudades de Cáceres, Navalmoral de la Mata, Coria, Plasencia, Badajoz, Mérida, Don Benito, Zafra y Llerena. El 100% de los equipos han prestado colaboración aportando tanto la lista de pacientes con inicio de DM1 desde 1996 como las agendas de citas programadas de las Consultas de Endocrinología Infantil donde siguen a pacientes con esta enfermedad. A partir de estos datos, los casos han sido recopilados y registrados bajo el mismo patrón.

Las fuentes secundarias

Las fuentes secundarias permiten la validación de la recogida de datos desde la primaria, mediante la determinación del grado de exhaustividad. En este estudio se recopilaron los datos de dos de fuentes secundarias.

Por un lado, una de estas fuentes se basa en la colaboración de las asociaciones de pacientes con diabetes como la Asociación Cultural de Diabéticos de Badajoz, Don Benito, Llerena, Mérida, Oliva de la Frontera, Olivenza, de Villafranca de los Barros, Zafra, Cáceres y Plasencia.

Por otro lado, se emplearon como fuente secundaria las listas de asistentes a colonias de niños con DM1 celebradas anualmente y facilitadas por la federación organizadora de estos campamentos, la Federación de Asociaciones de personas con Diabetes en Extremadura (FADEX).

La información obtenida en las fuentes secundarias fue comparada con la lista de casos de la fuente principal. Los casos no concordantes se han analizado individualmente para determinar la idoneidad de su inclusión en el estudio y el motivo de su omisión en la fuente primaria.

3.2. Aspectos éticos del tratamiento de la información

El estudio ha seguido las directrices de la Guía sobre Aspectos Éticos de los Estudios Epidemiológicos del IEA y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, publicado en BOE número 298 de 14 de Diciembre de 1999 y vigente desde 14 de Enero de 2000.

Antes de la recogida de datos, se envió una carta de presentación del estudio así como una Memoria Científica al Comité Ético de cada Hospital para solicitar el acceso a los archivos de las historias clínicas.

3.3. Registro de variables

Una vez determinado el número de casos a estudiar, se accedió a la historia clínica (en la mayoría de casos en formato papel). Para cada caso que cumpliera los criterios de inclusión sin presentar ninguno de los de exclusión se completó una hoja de recogida de datos (Anexo B).

Los datos recogidos para cada caso estudiado se enumeran a continuación.

- Número correspondiente dentro del estudio, fecha de nacimiento y sexo.
- Aspectos geográficos: localidad de residencia y categoría poblacional del municipio (rural o urbano), provincia a la que pertenece el municipio y hospital de referencia.
- Aspectos relacionados con el momento del diagnóstico de la enfermedad (definido por la administración de la primera dosis de insulina): edad y fecha del diagnóstico y periodo estacional. Forma de debut (clasificada como cetoacidosis, espectro clínico típico o diagnóstico tras detectarse hiperglucemia como un hallazgo casual) y exploración física en este momento.
- Antecedentes en familiares de primer grado de DM1, DM2 y otras enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca o enfermedad tiroidea autoinmune).
- Antecedentes personales perinatales (diabetes gestacional conocida, tipo de parto, peso de recién nacido e incidencias en el periodo neonatal) y otros antecedentes como lactancia materna y duración de ésta, calendario vacunal, alergias conocidas, otras patologías previas (EAT y EC) y toma concomitante de medicamentos.

- Datos analíticos relacionados: determinación de haplotipos HLA (HLADQA1B1 y HLADQ8), HbA1c al diagnóstico y tras el primer año de evolución y despistaje de déficit de IgA asociado.

El análisis de los autoanticuerpos en la comunidad extremeña se realiza mediante el método ELISA, salvo los autoanticuerpos anti-islotos pancreáticos que se determinan mediante radioinmunoanálisis. En el análisis de autoinmunidad se incluyeron:

- anticuerpos anti-células B: anti-GAD, anti-ICA y anticuerpos anti-IA2,
- anticuerpos anti-tiroides (anti-TPO) y anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TG) y
- anticuerpos para despistaje de enfermedad celíaca específica (anti-gliadina IgG e IgA y anticuerpos IgA dirigidos contra la transglutaminasa tisular o anticuerpos endomisio).

4. Metodología operativa

La elaboración del método de estudio se ha fundamentado en una exhaustiva revisión previa.

4.1. Exhaustividad en la recogida de casos

Para afirmar que la muestra recogida comprende la mayoría de los nuevos casos de DM1, asumiendo una baja probabilidad de casos perdidos, se determinó el grado de exhaustividad total y por periodos de la recogida de datos mediante el método captura-recaptura.

4.2. Análisis de la tasa de incidencia

Para determinar la tasa de incidencia ajustada y estimada se siguieron los siguientes pasos.

1º Determinar la tasa bruta.

El numerador es la cifra de casos estimados de DM1 y el denominador la población correspondiente a cada grupo de edad y sexo obtenida mediante datos del Padrón Municipal validados por el INE.

2º Calcular la tasa estimada.

La tasa ajustada se obtuvo mediante método directo, utilizándose la población de referencia recomendada por estudios internacionales multicéntricos, donde cada grupo de edad y sexo está compuesto por el mismo número de individuos.

Estudio de análisis temporal

Se analizaron los datos como parte de una serie temporal, ya que constituyen una sucesión de observaciones ordenadas en el tiempo. Los aspectos estudiados fueron tendencia, que representa el movimiento general a largo plazo y el ciclo, que son las oscilaciones de la variable con una amplitud superior al año.

4.3. Análisis de la distribución de los datos

Los datos conocidos hasta el momento sobre la incidencia de DM1 clasifican a esta enfermedad como “poco frecuente” por lo que para su análisis es preciso utilizar la distribución de Poisson, con intervalos de confianza al 95%.

4.4. Tratamiento estadístico

Las variables cualitativas se han analizado según la frecuencia, determinando la posible asociación entre ellas mediante el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas han sido representadas por la media, si su distribución es normal, y la mediana en caso contrario. Además se han empleado índices estadísticos de dispersión como la desviación típica.

El grado de asociación, en caso de existir, se ha determinado por la “t” de Student, en aquellos con una distribución normal, y mediante el test de Kolmogorov-Smirnov en las que no seguían la normalidad en su distribución.

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

Los programas estadísticos empleados para el análisis fueron SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19, Epidat.

Para determinar la tendencia de la incidencia anual, se analizaron los datos mediante los programas Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (seer.cancer.gov/seerstat) versión 8.1.2. y Joinpoint Regression Program, Version 4.0.4; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.

El procesador de texto empleado para la redacción del trabajo ha sido Microsoft Office Word 2007. El formato de presentación ha seguido las directrices del Modelo de Presentación de Tesis Doctoral en Ciencias de la Salud⁹⁴.

Capítulo IV.

Capítulo IV. Resultados

RESULTADOS

Capítulo IV. Resultados

1. Datos generales del estudio

Se recogieron los nuevos casos de DM1 en pacientes menores de 14 años residentes en Extremadura diagnosticados entre 1996 y 2011.

1.1. Datos de la muestra

Durante el periodo estudiado se diagnosticaron 577 casos de DM1 en menores de 14 años, 324 hombres y 253 mujeres (56,2%V/ 43,5%M).

La distribución por edad fue de:

- 150 casos de 0 a 4 años (26%),
- 213 de 5 a 9 años (36,9%) y
- 211 de 10 a 14 años (36,6%).

1.2. Grado de exhaustividad del estudio

El grado de exhaustividad para el total del periodo estudiado, establecido según la variante de Bishop et col es de 99,7%.

El número absoluto de casos registrados en cada fuente se expone en la tabla 1.2.

Tabla 1.2. Nuevos casos de DM1 en Extremadura (1996-2011)

	Detectados	No detectados
Fuente primaria	573	4
Fuente secundaria	207	366
Fuente terciaria	11	566

- Exhaustividad de fuente primaria: 99,57%.
- Probabilidad de escapar: 0,43%.
- Exhaustividad de ambas fuentes conjuntamente: 99,7%.
- Exhaustividad por años de estudio: no existen diferencias estadísticamente significativas.
- Exhaustividad por periodos de estudio: entorno al 98%.

2. Análisis de la incidencia de DM1

Se presentan los datos absolutos (número de casos totales) así como la tasa bruta (incidencia para la población referida en los Datos del Padrón) y la incidencia estimada (tomando como población estándar la recomendada por el estudio EURODIAB).

2.1. Incidencia total

La incidencia bruta de DM1 fue de 23 casos /10⁵hab/año y la incidencia estimada de 22,67 casos/10⁵hab/año, (IC95%: 13,47-31,87).

a) Incidencia anual

En la tabla 2.1.1 se muestran los casos absolutos y la incidencia bruta para el periodo estudiado y en la tabla 2.1.2 la incidencia estimada.

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

Tabla 2.1.1. Número de casos e incidencia bruta de DM1 en menores de 14 años

Año	Población (hab)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)
1996	181 173	26	14,35
1997	181 173	33	18,21
1998	168 927	38	22,49
2000	164 115	39	23,76
2001	157 620	36	22,84
2002	157 005	43	27,39
2003	153 826	38	24,70
2004	153 341	41	26,74
2005	150 842	47	31,16
2006	150 112	46	30,64
2007	148 454	27	18,19
2008	148 013	31	20,94
2009	147 637	37	25,06
2010	148 357	28	18,87
2011	148 601	28	18,84

Tabla 2.1.2 Incidencia estimada de DM1 en población menor de 14 años

Año	Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab /año)	Intervalos de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
1996	14,26	8,75	19,77
1997	18,10	11,9	24,29
1998	21,87	14,82	28,92
2000	24,13	16,43	31,82
2001	22,09	14,72	29,46
2002	26,52	18,49	34,54
2003	24,99	16,93	33,04
2004	25,44	17,59	33,29
2005	30,68	21,84	39,52
2006	29,86	21,17	38,55
2007	18,39	11,42	25,36
2008	20,97	23,56	28,37
2009	25,42	17,22	33,62
2010	18,65	11,74	25,57
2011	18,77	11,81	25,73

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En la figura 2.1.1. se representa la incidencia estimada anual de nuevos casos para el total de la población pediátrica de Extremadura por año estudiado.

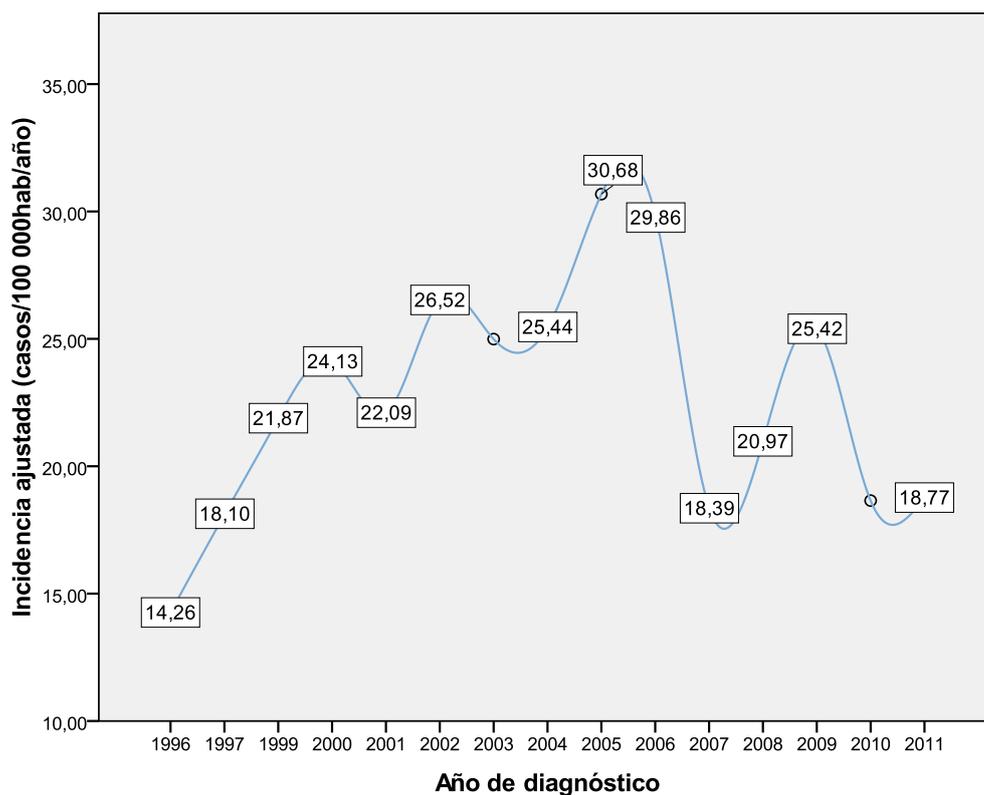


Figura 2.1.1. Incidencia estimada de DM1 en menores de 14 años en Extremadura

b) Incidencia estimada de DM1 por periodos de años

En la figura 2.1.2 se representa, mediante diagrama de barras, la incidencia estimada por periodos de 4 años: de 1996 a 1999, de 2000 a 2003, de 2004 a 2007 y de 2008 a 2011.

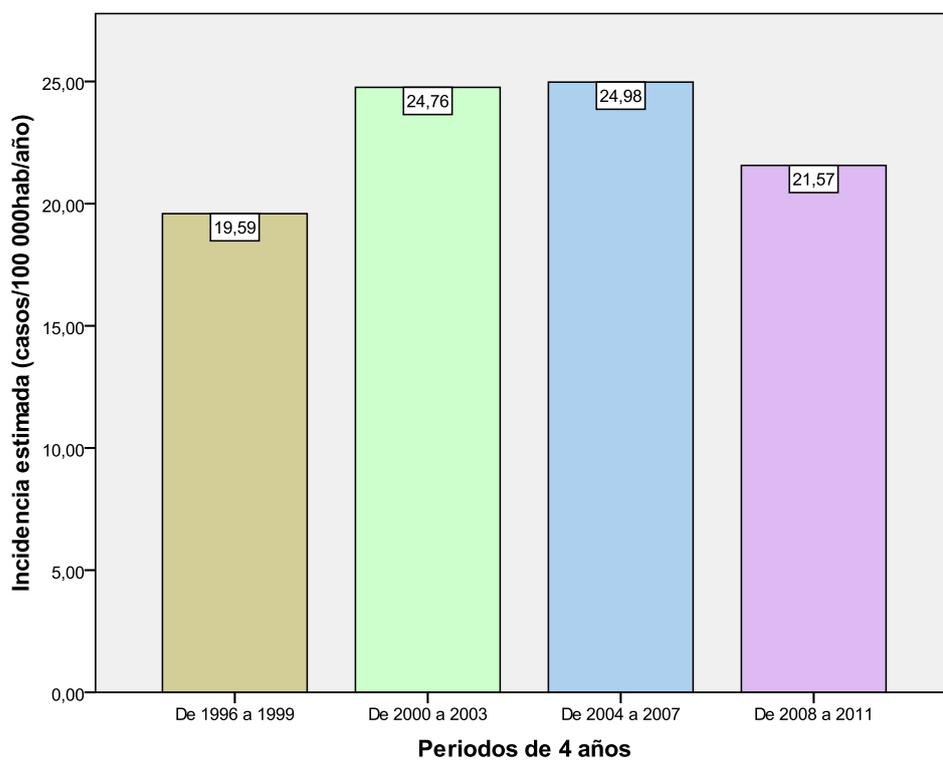


Figura 2.1.2. Incidencia estimada de DM1 en población pediátrica en Extremadura

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia estimada de DM1 en los diferentes periodos.

c) Tendencia temporal en la incidencia estimada

Se analizaron los datos de incidencia estimada anual mediante el análisis de series temporales, utilizando el programa Joinpoint Regression para determinar el porcentaje de cambio anual (APC) y los puntos de inflexión en el cambio de esta tendencia.

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En la figura 2.1.3 se representa el gráfico de tendencias de la incidencia anual estimada.

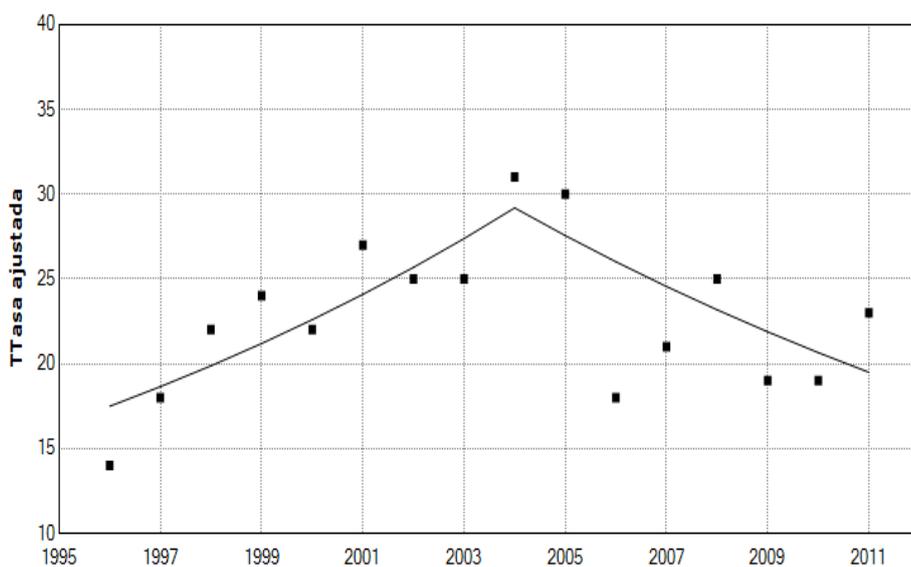


Figura 2.1.3. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en población pediátrica en Extremadura

Se ha detectado un aumento anual en el porcentaje anual de cambio de hasta un 6,6%, con un punto de cambio en su dirección en 2004. Desde este año, existe una disminución en el porcentaje de cambio anual que alcanza la significación estadística (p valor:0,01 y nivel de significación de 0,025).

2.2. Distribución por sexo

Se registraron 324 nuevos casos de DM1 en hombres y 253 casos en mujeres lo que supone una incidencia bruta de 23,67casos/10⁵hab/año y de 17,57casos/10⁵hab/años respectivamente.

La incidencia estimada de DM1 en menores de 14 años en el periodo de 1996 a 2011 fue de 26,19 casos/10⁵hab/año en hombres y 19,46 casos/10⁵hab/año en mujeres.

a) Análisis de la incidencia estimada por sexo

En la figura 2.2.1. se muestra un histograma con el número total de casos por sexos y su proporción por año.

La incidencia bruta por año estudiado en cada sexo se expone en la tabla 2.2.1.

En la tabla 2.2.2 se detalla la incidencia estimada por año de estudio separada por sexos.

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

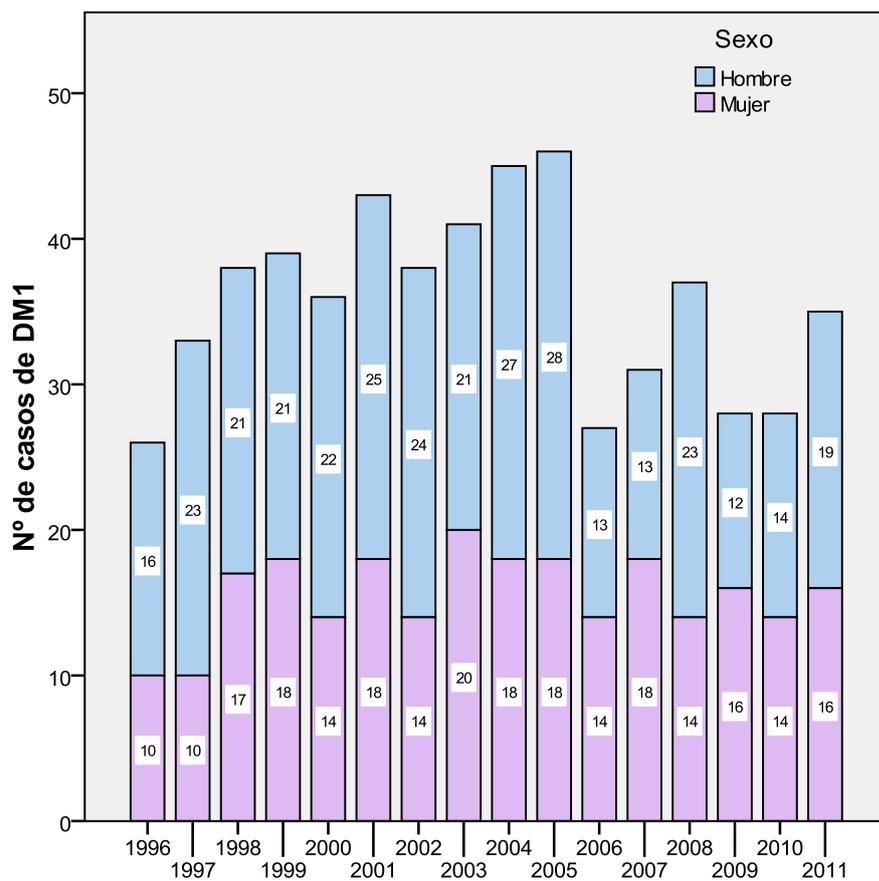


Figura 2.2.3 Distribución por sexo de los nuevos casos de DM1 en Extremadura

Tabla 2.2.1 Incidencia bruta de la DM1 en Extremadura por sexo y año

Año	Hombres			Mujeres		
	Población (hab)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)	Población (hab)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)
1996	93 230	10	10,73	87 943	16	18,19
1997	93 230	10	10,73	87 943	23	26,15
1998	86 693	17	19,61	82 234	21	25,54
2000	84 068	18	21,41	80 047	21	26,23
2001	80 731	14	17,34	76 889	22	28,61
2002	80 483	18	22,36	76 521	25	32,67
2003	78 885	14	17,75	74 941	24	32,02
2004	78 650	20	25,43	74 690	21	28,12
2005	77 399	20	25,84	73 443	27	36,76
2006	76 989	18	23,38	73 122	28	38,29
2007	76 098	14	18,40	72 356	13	17,97
2008	75 841	18	23,73	72 171	13	18,01
2009	75 738	14	18,48	71 898	23	31,99
2010	76 176	16	21,00	72 181	12	16,62
2011	76 259	14	18,36	72 341	14	19,35

Tabla 2.2.2. Incidencia estimada de DM1 en Extremadura por sexo y año

Año	Mujeres			Hombres		
	Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab/año)	IC95%		Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab/año)	IC95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
1996	10,39	3,9	16,85	18,36	9,31	27,4
1997	11,03	4,2	17,89	25,61	15,12	36,11
1998	18,78	9,7	27,84	25,12	14,24	36,01
2000	22,70	12	33,34	26,74	14,57	36,91
2001	15,38	7,2	23,53	28,96	16,61	41,32
2002	20,83	11	30,56	32,4	19,55	45,25
2003	18,58	8,7	28,45	31,71	18,86	44,56
2004	23,66	13	34,12	27,23	15,5	38,95
2005	26,19	15	37,74	35,4	21,94	48,86
2006	22,78	12	33,39	37,24	23,36	51,12
2007	18,30	8,7	27,94	18,48	8,39	28,57
2008	23,69	13	34,67	18,11	8,23	27,98
2009	19,13	9,1	29,16	32,02	18,91	45,12
2010	20,79	11	30,90	16,42	7,12	25,72
2011	18,32	8,7	27,92	19,25	9,16	29,33

En la figura 2.2.2, se representa mediante diagrama de puntos, la evolución anual de la incidencia estimada en ambos sexos.

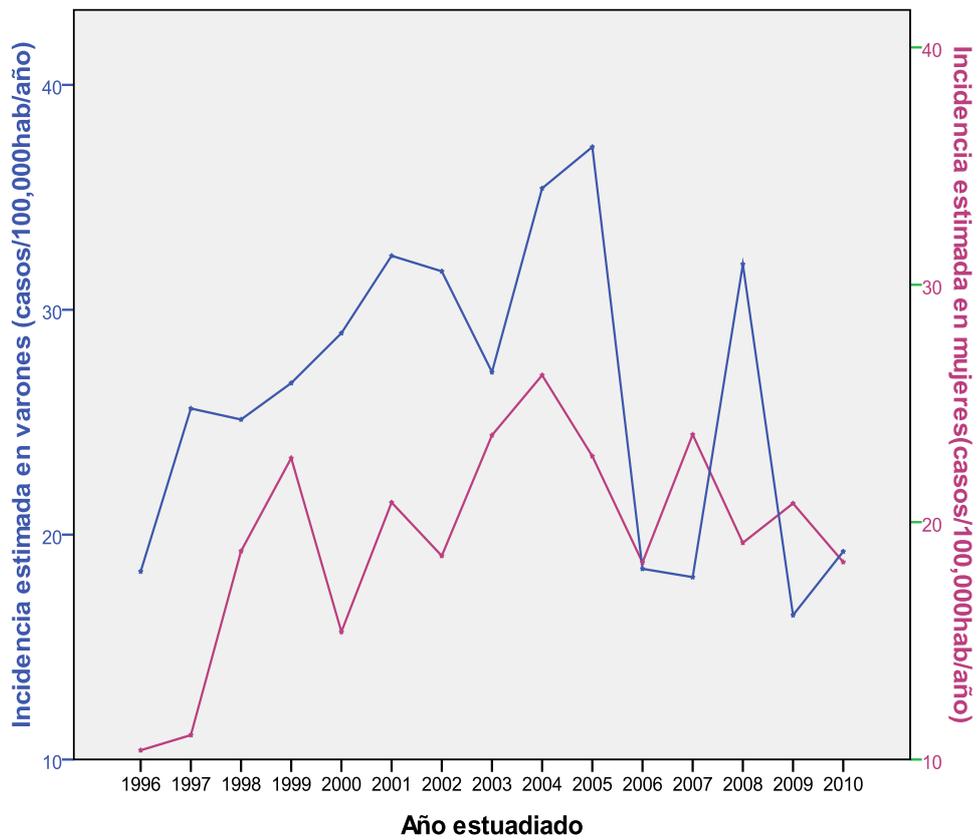


Figura 2.2.2. Evolución anual de la incidencia estimada de DM1 en la población pediátrica extremeña

b) Tendencia temporal de la incidencia estimada por sexo

Se ha analizado la evolución anual de la incidencia estimada, por sexos y el porcentaje de cambio anual. Los resultados se representan en la figura 2.2.3.a y b.

- La incidencia estimada en hombres se ha mantenido estable durante el periodo estudiado, sin cambios significativos.

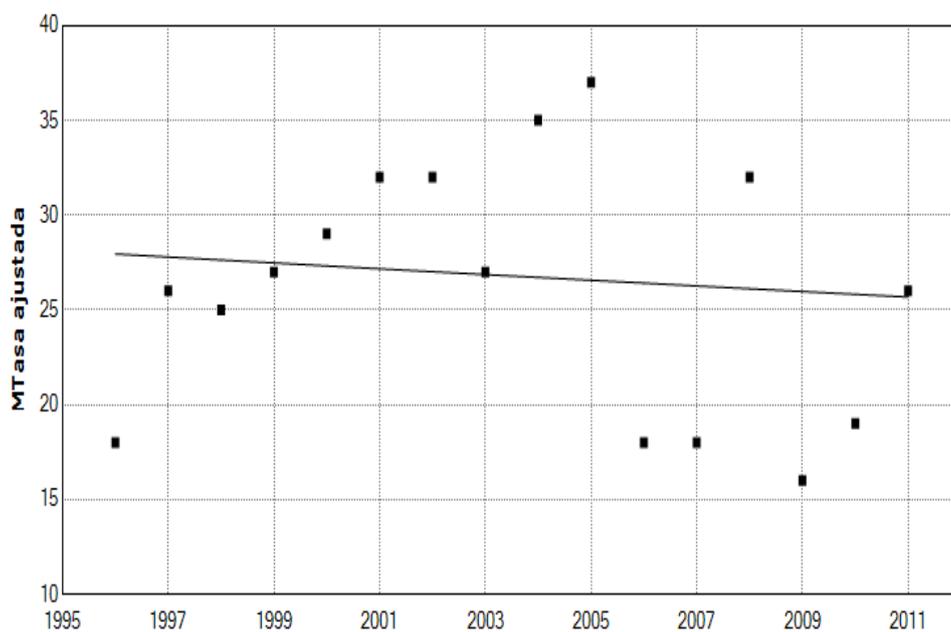


Figura 4.2.3.a. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en hombres en Extremadura de 1996 a 2011

- En mujeres se han detectado tres tramos de diferente aceleración en la incidencia de DM1.

El periodo de mayor aceleración corresponde a los años de 1996 a 1998. La tendencia anual presenta un aumento del porcentaje anual de crecimiento del 4,3% hasta 2004.

A partir de este año comienza la deceleración de la incidencia alcanzando una diferencia con significación estadística (p valor de 0,012 y nivel de significación de 0,025), como se representa en la figura 2.2.3.b.

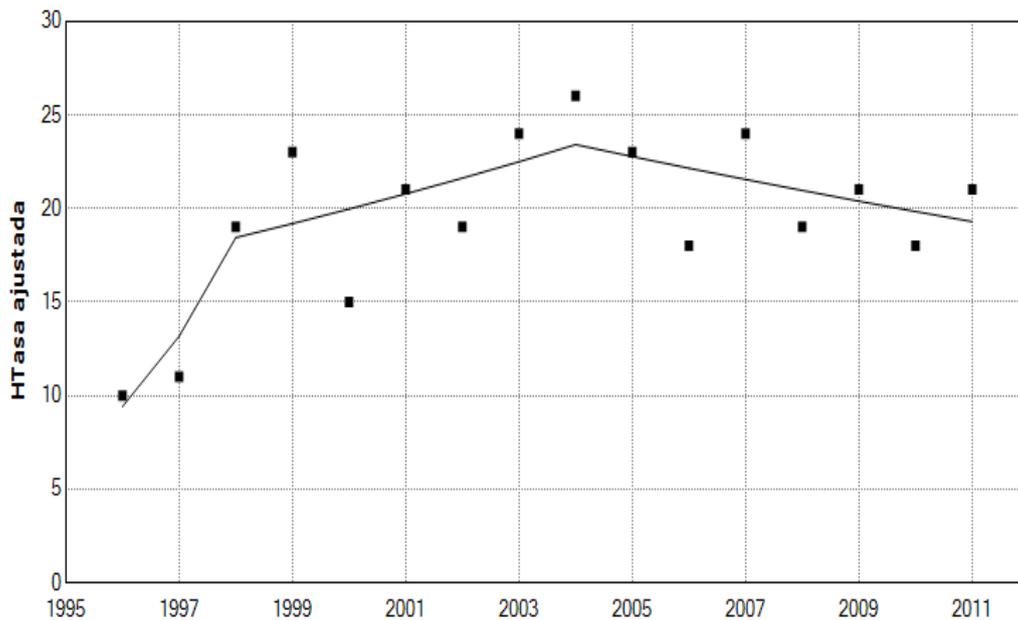


Figura 2.2.3.b. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en mujeres en Extremadura de 1996 a 2011

2.3. Distribución de los casos por edad al diagnóstico

La edad media al inicio de la enfermedad fue de 7,5 años ($\pm 3,66$ DS).

En la figura 2.3.1 se muestra, mediante un histograma, la distribución por edades al diagnóstico de la DM1.

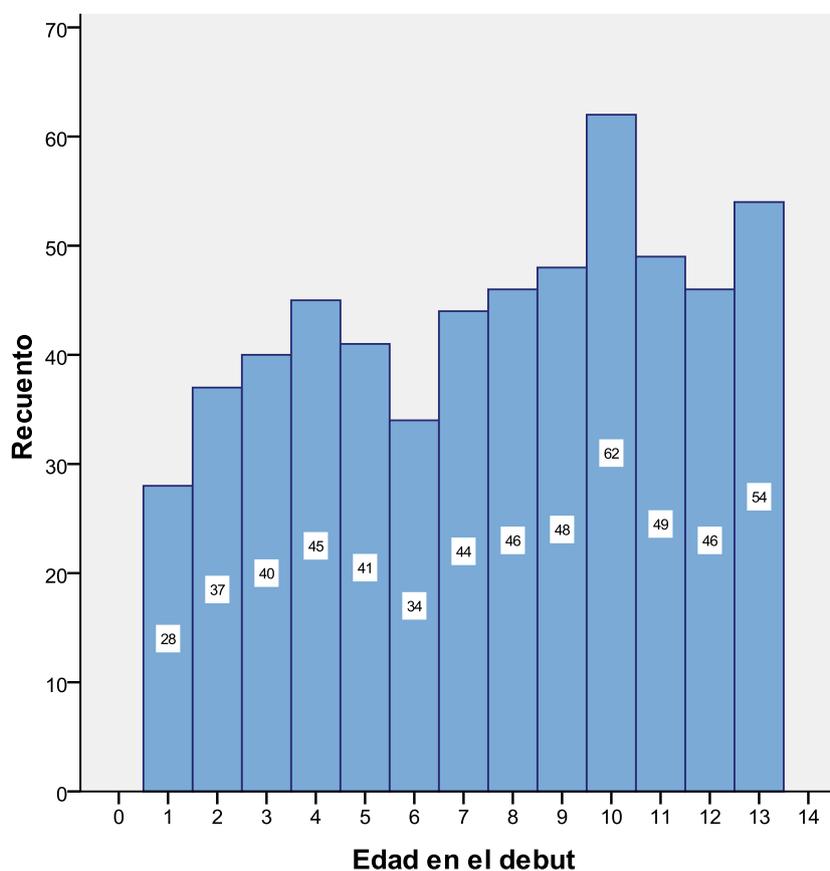


Figura 2.3.1. Distribución de casos según edad al diagnóstico de DM1

La evolución temporal de la edad media al diagnóstico por año estudiado se representa en la figura 2.3.2.

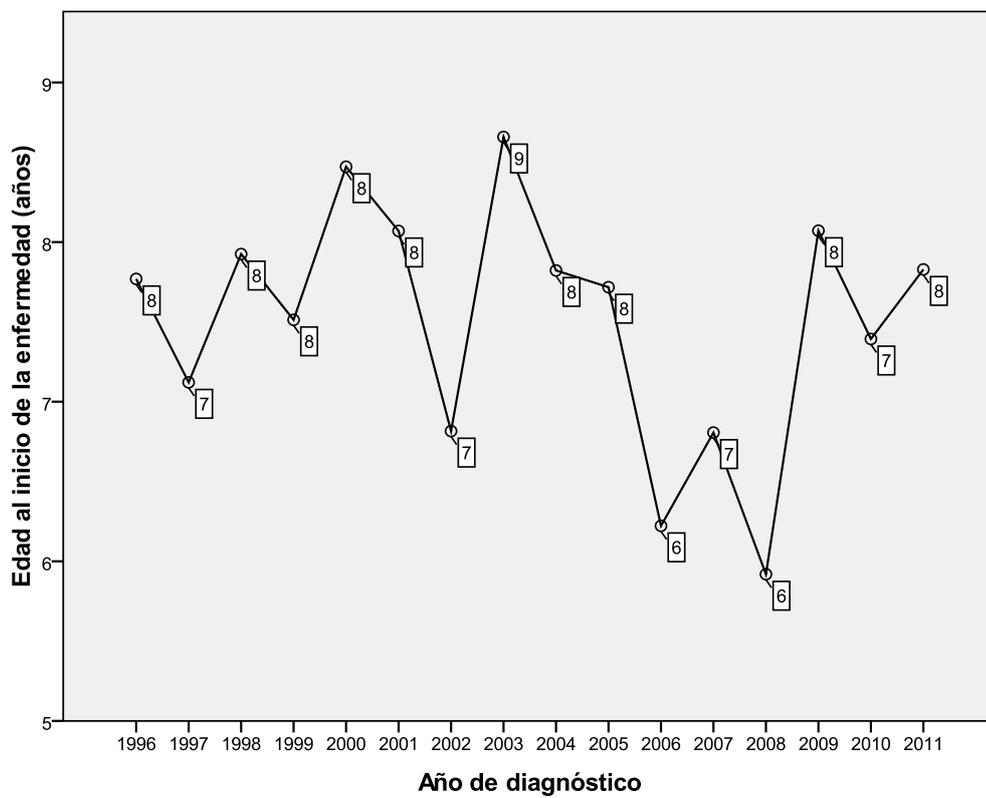


Figura 2.3.2. Evolución anual de la media de edad al diagnóstico de DM1

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En función de la edad media al diagnóstico de DM1, la muestra se ha dividido en 3 grupos.

- Menores de 5 años: 26,1% (150 casos),
- de 5 a 9 años: 37,1% (213 casos) y
- de 10 a 13 años: 36,8% (211 casos).

El número total de casos así como la incidencia estimada en cada grupo se representa en la tabla 2.3.1.

Tabla 2.3.1. Incidencia estimada de DM1 por grupos de edad

Grupos de edad (años)	Población (hab)	Nº de casos	Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab/año)
0 a 4	77 9492	152	19,74
5 a 9	91 7671	210	23,08
10 a 13	81 0439	211	26,03

En las figuras 2.3.3.a-c se representa, mediante gráfico de regresión lineal, la evolución temporal en la incidencia en los 3 grupos de edad.

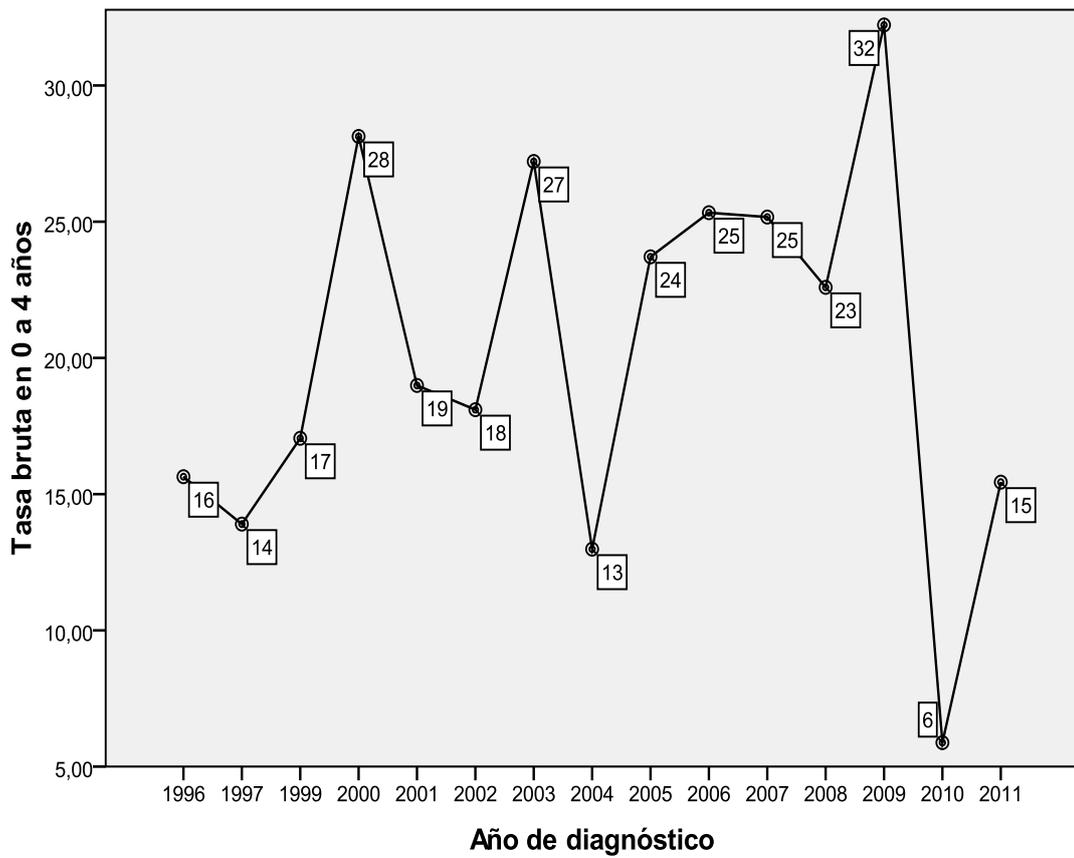


Figura 2.3.3.a Incidencia anual de DM1 en el grupo de edad de 0 a 4 años

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

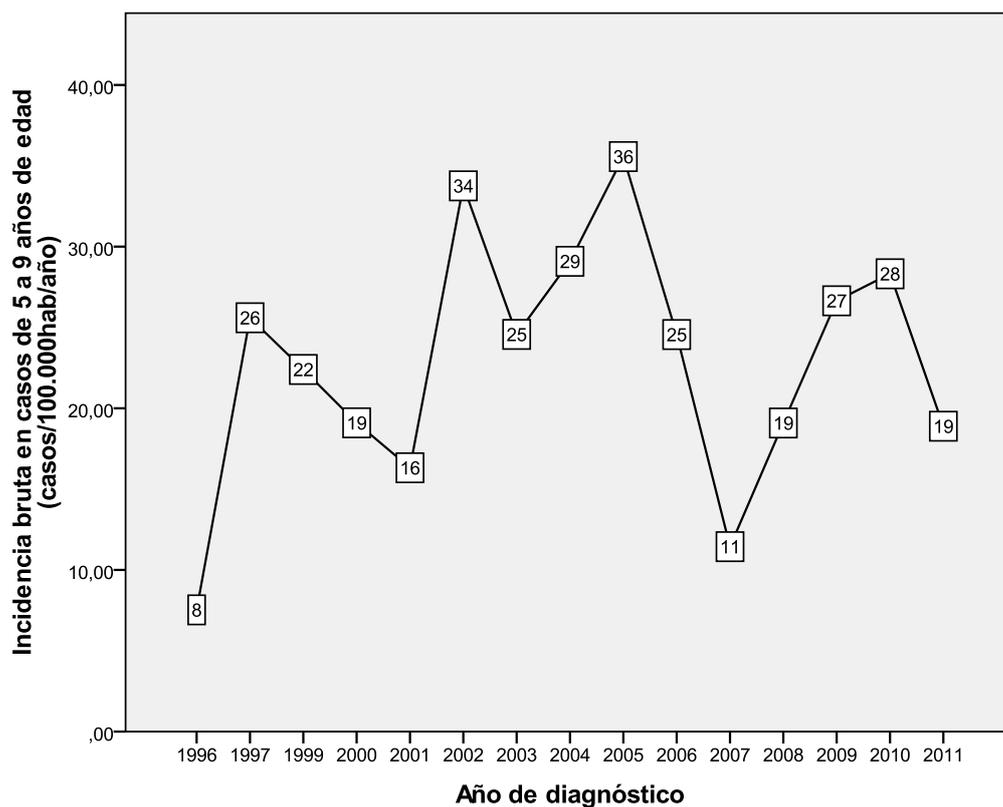


Figura 2.3.3.b. Incidencia anual de DM1 en el grupo de 5 a 9 años de edad

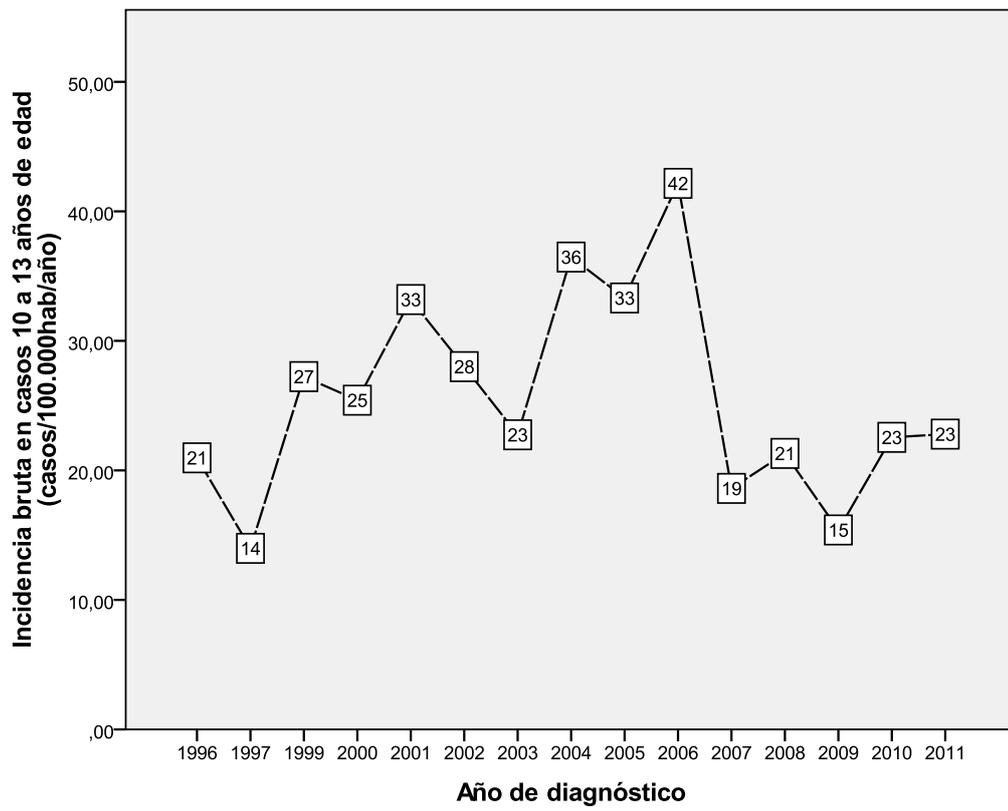


Figura 2.3.3.c. Incidencia anual de DM1 en el grupo de 10 a 13 años de edad

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En el análisis de la tendencia temporal de la incidencia por grupos de edad vemos los siguientes hallazgos.

- En el grupo de edad de menores de 4 años no se han detectado cambios.
- Tampoco se han detectado diferencias en la tendencia temporal en el grupo de 5 a 9 años.
- En el grupo de edad de 10 a 13 años se apreciaron dos puntos que modifican la tendencia. El primer periodo comprende de 1996 a 2005, con un APC de 7%. A partir de 2005, una desaceleración del mismo hasta 2008, donde vuelve a suceder una aceleración, más acusada que la previa (p valor de 0,025 y nivel de significación de 0,025), figura 2.3.3.d.

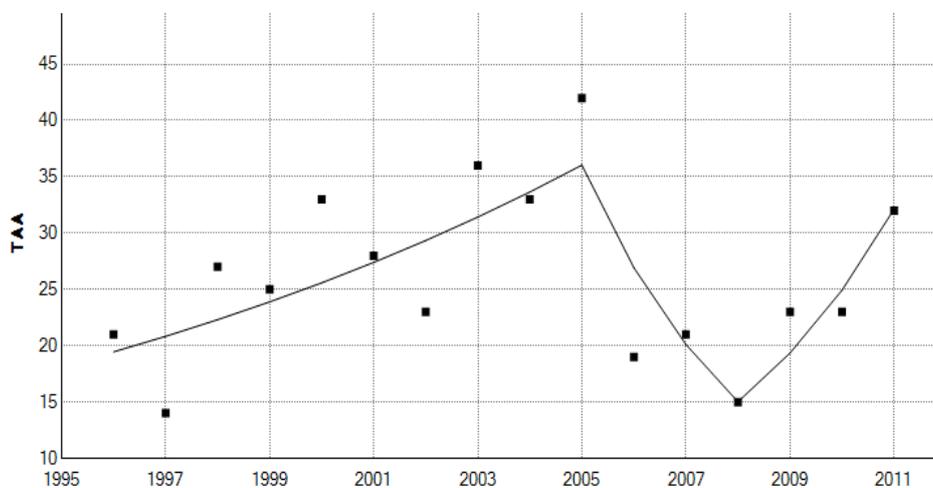


Figura 2.3.3.d. Tendencia anual en la incidencia de DM1 en el grupo de 10 a 13 años

Distribución por edad y sexo

La edad media al inicio de la enfermedad en el grupo de hombres fue de 7,6 años ($\pm 3,68$ DS) y en el de mujeres de 7,41 años ($\pm 3,61$ DS).

En la figura 2.3.4, mediante un diagrama de barras, se presenta el número de casos según edad y sexos.

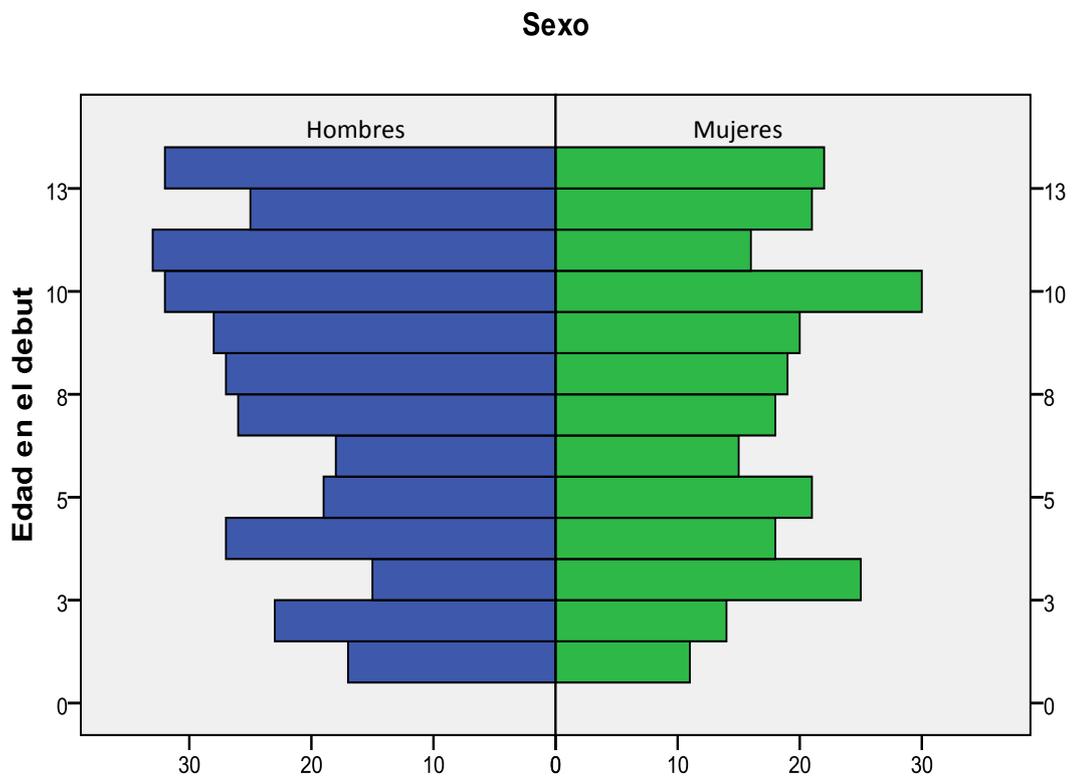


Figura 2.3.4. Proporción de casos por grupos de edad al inicio de DM1 por sexo

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En la figura 2.3.5, se compara la incidencia por grupos de edad, según sexo.

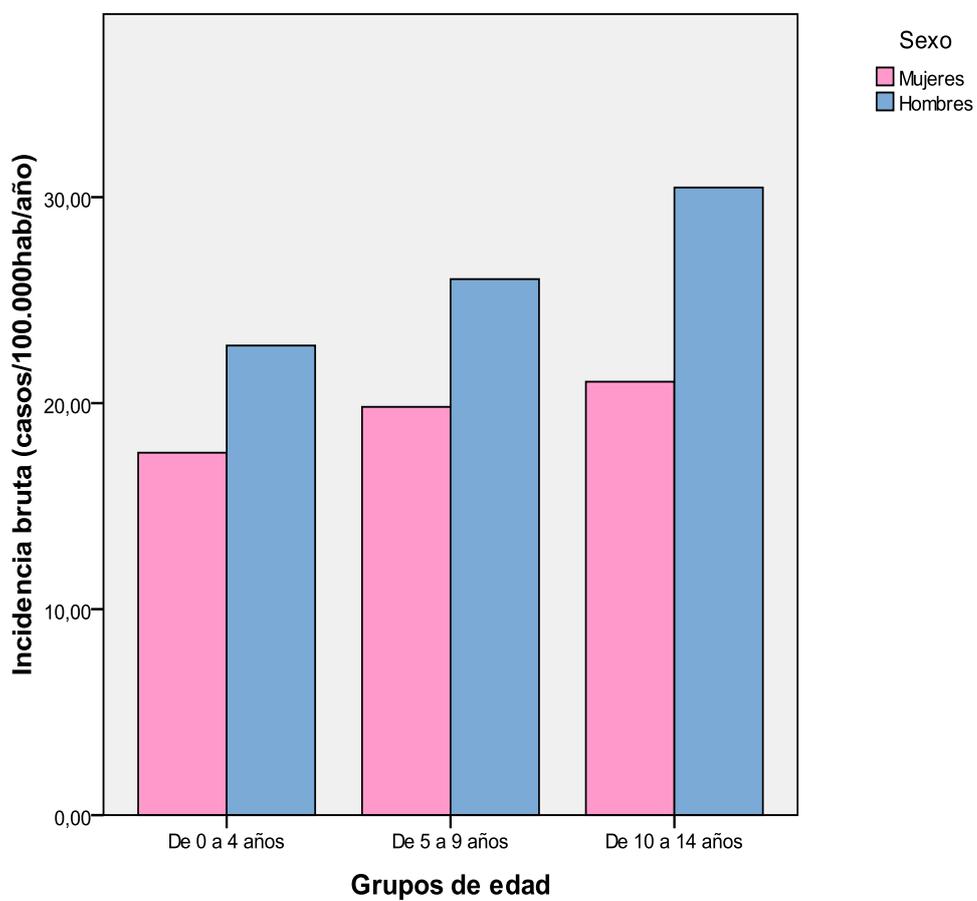


Figura 2.3.5. Incidencia bruta de DM1 por edad y sexo

A continuación se expone el número total de casos y la incidencia bruta por grupos de edad y sexo en cada año del periodo estudiado.

Tabla 2.3.2. Incidencia por sexo en el grupo de 0 a 4 años

Año	Mujeres		Varones	
	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ /año)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)
1996	2	6,78	7	24,97
1997	4	13,55	4	14,27
1998	3	12,62	5	21,61
2000	7	30,10	6	26,14
2001	1	4,72	7	33,46
2002	2	8,95	6	27,43
2003	6	26,49	6	27,97
2004	3	12,57	3	13,41
2005	6	25,03	5	22,30
2006	6	24,50	6	26,21
2007	6	24,39	6	26,02
2008	6	24,01	5	21,10
2009	8	31,40	8	33,09
2010	0	0	3	12,07
2011	5	18,80	3	11,90

Tabla 2.3.3. Incidencia por sexo en el grupo de 5 a 9 años

Año	Mujeres		Varones	
	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)
1996	3	8,78	2	6,20
1997	5	14,64	12	37,23
1998	7	20,31	8	24,62
2000	9	27,84	3	9,83
2001	4	12,72	6	20,13
2002	8	26,31	12	41,62
2003	4	13,78	10	35,78
2004	5	17,87	11	40,69
2005	9	33,03	10	38,21
2006	3	11,14	10	38,48
2007	2	7,49	4	15,55
2008	6	22,26	4	15,73
2009	6	22,18	8	31,38
2010	12	44,20	3	11,62
2011	4	14,74	6	23,26

Tabla 2.3.4. Incidencia por sexo en el grupo de 10 a 13 años

Año	Mujeres		Varones	
	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ /año)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ /año)
1996	5	16,92	7	25,29
1997	1	3,38	7	25,29
1998	7	24,60	8	30,06
2000	2	7,02	12	45,14
2001	9	32,05	9	34,41
2002	8	28,84	7	27,12
2003	4	14,70	8	31,33
2004	12	44,76	7	27,68
2005	5	19,10	12	48,29
2006	9	35,20	12	49,51
2007	6	24,21	3	12,73
2008	6	25,11	4	17,37
2009	0	0	7	31,49
2010	4	17,53	6	27,88
2011	5	22,21	5	23,43

2.4. Distribución por área geográfica

a) Distribución por provincias

Del total de casos estudiados, 379 (65,7%) residían en la provincia de Badajoz y 198 casos (34,4%) en la de Cáceres.

- Badajoz.
 - La incidencia estimada de DM1 de 1996 a 2011, fue de 22,64casos/10⁵ hab/año.
 - La incidencia por sexos fue de 19,95 en mujeres y 25,18 en hombres.
- Cáceres.
 - La incidencia estimada de DM1 fue de 22,92 casos/10⁵ hab/año.
 - La incidencia estimada por sexos fue de 18,49 en mujeres y 27,7 en hombres.

La evolución anual de la incidencia estimada de DM1 se muestra en la tabla 2.4.1.

Tabla 2.4.1. Incidencia estimada de DM1 en Extremadura por provincias

Año	Badajoz				Cáceres			
	Nº de casos	Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab/año)	IC95%		Nº de casos	Incidencia estimada (casos/10 ⁵ hab/año)	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
1996	16	13,7	6,96	20,43	10	15,33	5,76	24,91
1997	23	19,29	11,38	27,21	10	15,48	5,83	25,15
1998	27	24,81	15,31	34,3	11	16,55	6,68	26,41
2000	28	26,15	16,38	35,93	11	19,98	7,76	32,2
2001	25	23,51	14,16	32,86	11	18,72	7,35	30,08
2002	29	26,75	16,96	36,54	14	27,4	12,45	42,36
2003	25	24,83	15,01	34,62	13	24,86	11,01	38,91
2004	25	25,36	13,35	35,37	16	28,01	14,09	41,93
2005	32	31,89	20,78	43,01	15	28,58	13,93	43,23
2006	25	24,62	14,92	34,32	21	39,95	22,7	57,21
2007	16	16,98	8,63	25,34	11	20,9	8,46	33,34
2008	19	19,79	10,88	28,71	12	22,98	9,9	36,06
2009	27	28,38	17,67	39,08	10	19,49	7,37	31,61
2010	15	15,88	6,5	25,27	13	24,94	11,37	38,51
2011	17	15,86	6,49	25,24	11	21,71	8,86	34,56

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En la figura 2.4.1. se expone la evolución de la incidencia estimada anual de las dos provincias y en las figuras 2.4.2.a y b se representa el porcentaje anual de cambio.

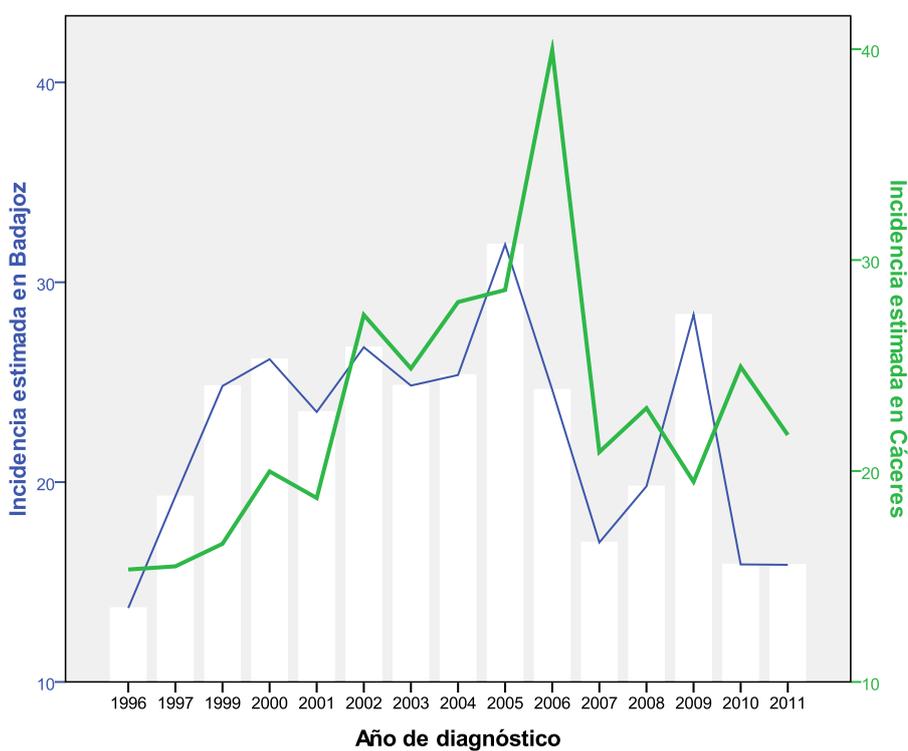


Figura 2.4.1. Incidencia estimada de DM1 por provincias en Extremadura

a) Badajoz.

Se han observado dos tramos en la evolución anual de la incidencia, uno de mayor aceleración hasta 1998 y otro de desaceleración hasta el final del periodo estudiado. Estos cambios alcanzan la significación estadística (p valor de 0,01 y nivel de significación estadística de 0,025).

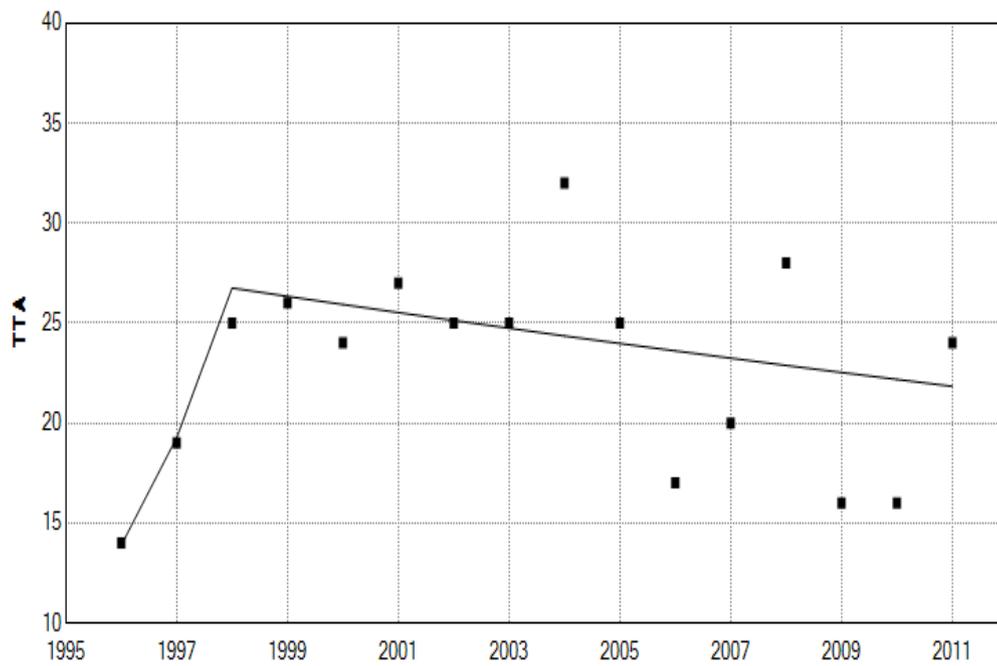


Figura 2.4.2.a. Tendencia anual de la incidencia de DM1 en Badajoz de 1996 a 2011

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

b) Cáceres.

Se ha observado un periodo de mayor incremento inicial de la incidencia hasta 2005 de un 8,9% anual. Este modelo alcanza una significación estadística con un p valor de 0,003 y nivel de significación de 0,025.

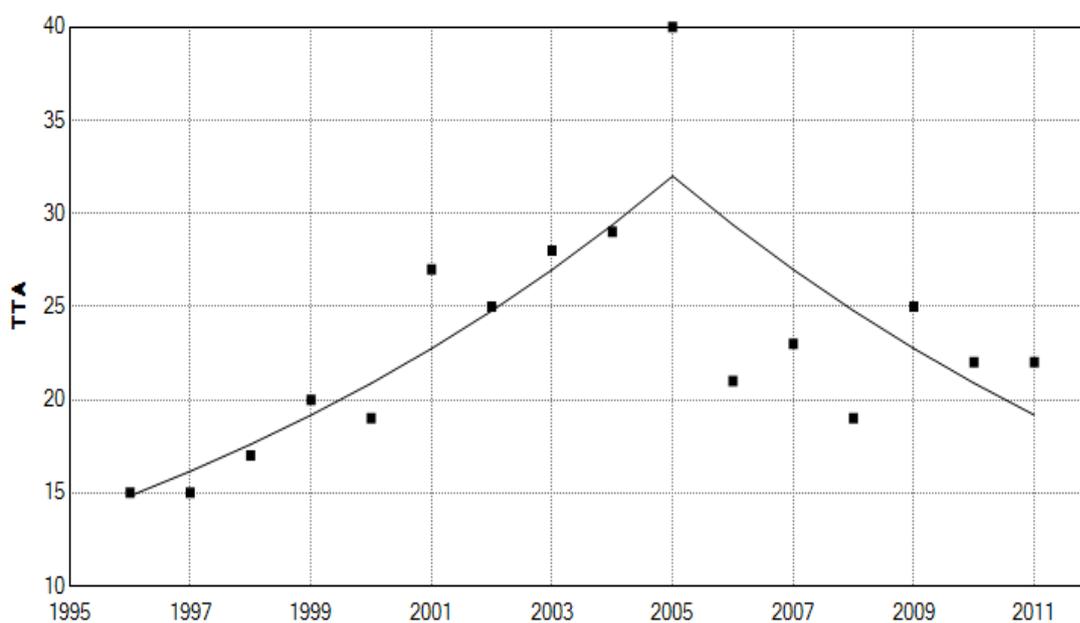


Figura 2.4.2.b. Tendencia anual de la incidencia en Cáceres de 1996 a 2011

La edad media al diagnóstico de la enfermedad es de 7,5 años ($\pm 3,62$ DS) en Badajoz y 7,64 años ($\pm 3,65$ DS) en Cáceres.

b) Distribución por Centros Hospitalarios de referencia

El seguimiento de los pacientes con DM1 en edad pediátrica se lleva a cabo en 8 hospitales de la Comunidad Autónoma de Extremadura, todos ellos de titularidad pública.

En la tabla 2.4.2. se expone el porcentaje del total de casos que representa cada hospital y en la tabla 2.4.3. su evolución en los 16 años estudiados.

Tabla 2.4.2. Distribución de casos de DM1 por hospitales

Hospital	Porcentaje del total de casos en Extremadura (%)
Badajoz	30
Cáceres	15,4
Coria	5,2
Don Benito	14,4
Llerena	8,7
Mérida	12,5
Navalmoral	2,6
Plasencia	11,1

Tabla 2.4.3. Evolución del porcentaje de casos de DM1 por hospital de referencia

Año de estudio	Hospital de referencia (% del total)							
	Badajoz	Cáceres	Coria	Don Benito	Llerena	Mérida	Navalmoral de la Mata	Plasencia
1996	26,9	7,7	7,7	30,8	3,8	0	3,8	19,2
1997	30,3	6,1	3,0	18,2	6,1	18,2	0	18,2
1998	37,5	10,0	5,0	17,5	7,5	10,0	2,5	10,0
1999	30,8	7,7	0	10,3	15	15,4	2,6	17,9
2000	25,0	11,1	5,6	16,7	11	16	0	13,9
2001	34,9	20,9	4,7	16,3	9,3	7,0	0	7,0
2002	39,5	5,3	7,9	13	5,3	7,9	10,5	10
2003	29,3	17,1	4,9	7,3	4,9	19,5	2,4	14,6
2004	31,1	11,1	8,9	13,3	8,9	17,8	0	8,9
2005	30,4	28,3	2,2	13,0	2,2	8,7	2,2	13
2006	7,4	22,2	11	7,4	22,2	22,2	0	7,4
2007	22,6	19,4	3	12,9	9,7	16,1	3,2	12,9
2008	32,4	16,2	5,4	24	8,1	8,1	2,7	2,7
2009	25,0	25,0	7,1	7,1	17	0	7,1	10
2010	46,4	25,0	3,6	7,1	0	7,1	3,6	7,1
2011	25,7	17,1	5,7	14,3	8,6	20,0	2,9	5,7

En la figura 2.4.3. se detalla el número de casos de DM1 en el periodo de 1996 a 2011 por hospital de referencia.

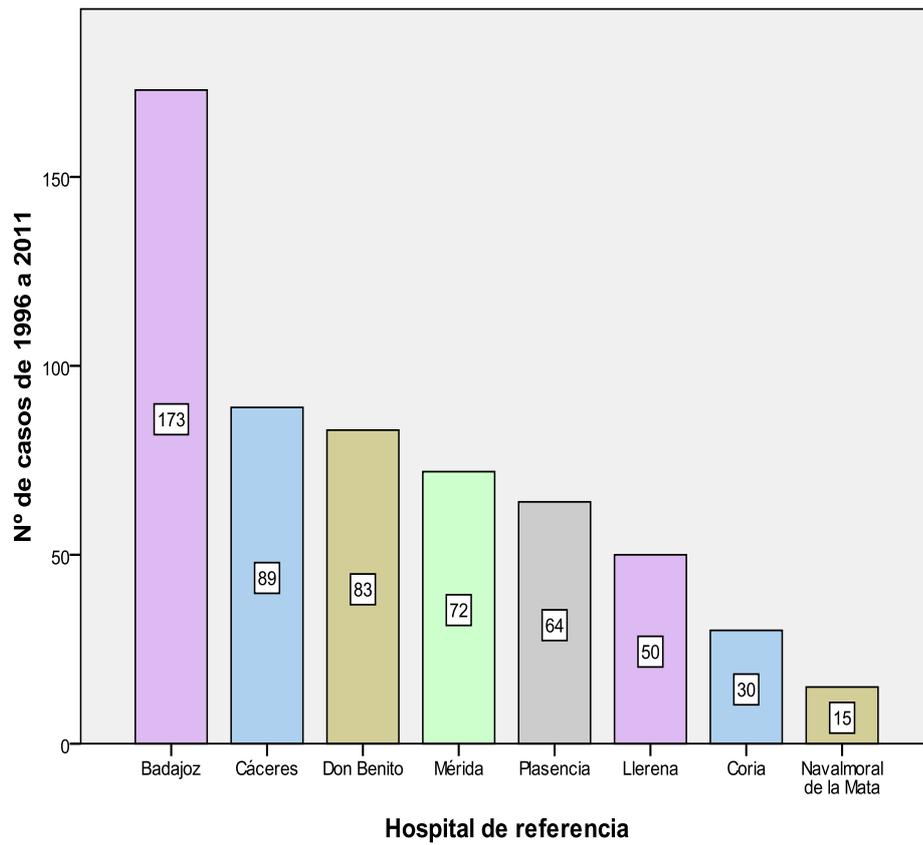


Figura 2.4.3. Distribución de casos de DM1 por hospital

c) Distribución por categoría poblacional

Se ha analizado la distribución de nuevos casos de DM1 según la categoría poblacional a la que pertenecía la localidad de residencia de los pacientes.

Del total de nuevos casos de DM1 en el periodo 1996 a 2011, el 59,4% residían en el medio rural.

No se han encontrado diferencias al analizarlo por provincias.

En la figura 2.4.4. se muestra el análisis de esta distribución en cada año estudiado.

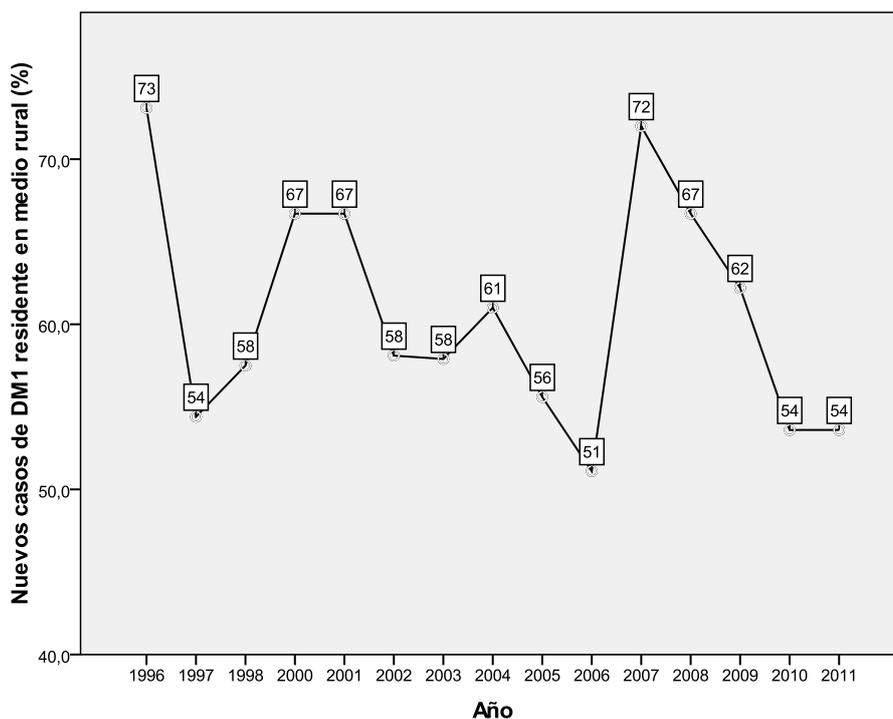


Figura 2.4.4. Porcentaje de casos de DM1 residentes en medio rural

3. Análisis de los antecedentes personales y familiares

3.1. Antecedentes personales

a) Antecedentes perinatales

De los 565 casos de los que se dispone información sobre el nacimiento, el 15% nació mediante cesárea.

De 478 casos en los que se conoce el tipo de lactancia en los primeros meses de vida, el 44,5% de casos tomaron lactancia materna. En los casos en los que se recibe lactancia materna la duración media fue de 5,5 meses ($\pm 4,37DS$).

La media de peso de los recién nacidos a término fue de 3 180g.

b) Estudio de los haplotipos de HLA

Se había analizado el HLA en 60 de los casos recogidos. 33 pacientes tenían HLA DQA1/B1 positivo y 13 HLA DQ8 positivo. En el resto de los casos estudiados, el HLA era negativo para los haplotipos que, hasta el momento, se han asociado a mayor riesgo de padecer DM1.

c) Otros antecedentes

El 11,1% de los casos habían padecido reacciones alérgicas previamente.

3.2. Antecedentes familiares

Se han recogido los datos sobre antecedentes familiares, de primer y segundo grado, de enfermedades autoinmunes en 557 casos siendo positivos en el 58,6% de los casos.

- El 27,7% de los casos tenían antecedentes de primer o segundo grado de DM1 y el 36,7% DM2.
- El 12% refería antecedentes familiares de primer o segundo grado con enfermedades autoinmunes (excluyendo DM1). La enfermedad más frecuentemente referida fue la enfermedad tiroidea autoinmune, en un 6,9% de los casos.
- El 3,2% de las madres había presentado diabetes gestacional durante el embarazo del caso estudiado o durante otra gestación.

4. Características al diagnóstico de la enfermedad

En el estudio ampliado se han recogido los datos referentes al inicio de la enfermedad, tanto los hallazgos clínicos al diagnóstico, como la presencia o no de cetoacidosis. También recogimos determinaciones analíticas básicas y aquellas relacionadas con el estudio de autoinmunidad.

Se ha determinado la presencia de procesos infecciosos intercurrentes en el momento del diagnóstico. Se conoce el dato en 200 casos siendo positivo en el 7,3% de ellos.

De 538 de los casos, el 5% recibía tratamiento farmacológico en el momento de inicio clínico de la enfermedad, siendo en la mayoría de los casos, antibióticos vía oral.

En el 27,6% de los casos existían signos clínicos de deshidratación en la exploración física al inicio de la enfermedad.

4.1. Hemoglobina glucosilada

Sobre 549 casos estudiados, el valor medio de HbA1c al diagnóstico fue de 9,8% ($\pm 3,01$ DS).

4.1.1. HbA1c al diagnóstico por sexo

La HbA1c media al diagnóstico en niños fue de 9,7% ($\pm 3,13$ DS) y 9,91 % ($\pm 2,87$ DS) en niñas, como se muestra en la figura 4.1.1. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en este parámetro entre ambos grupos ($p 0,41$).

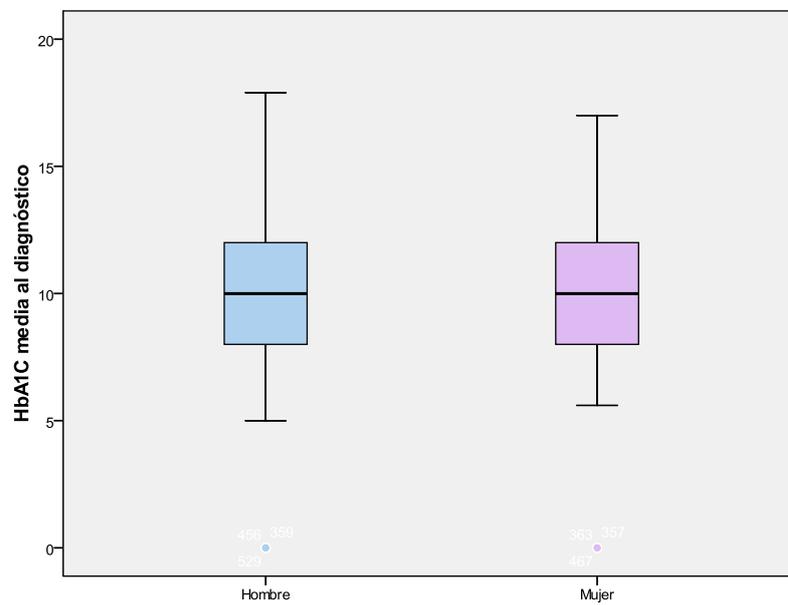


Figura 4.1.1. Hemoglobina glucosilada media al diagnóstico de DM1

4.1.2. HbA1c por grupos de edad

El valor medio de HbA1c al diagnóstico de la enfermedad, por grupos de edad, fue de 9,36% ($\pm 2,65$ DS) en el grupo de 0 a 4 años, de 9,48% ($\pm 2,8$ DS) en el de 5 a 9 años y de 10,54% ($\pm 3,18$ DS) en el de 10 a 13 años de edad (figura 4.1.2).

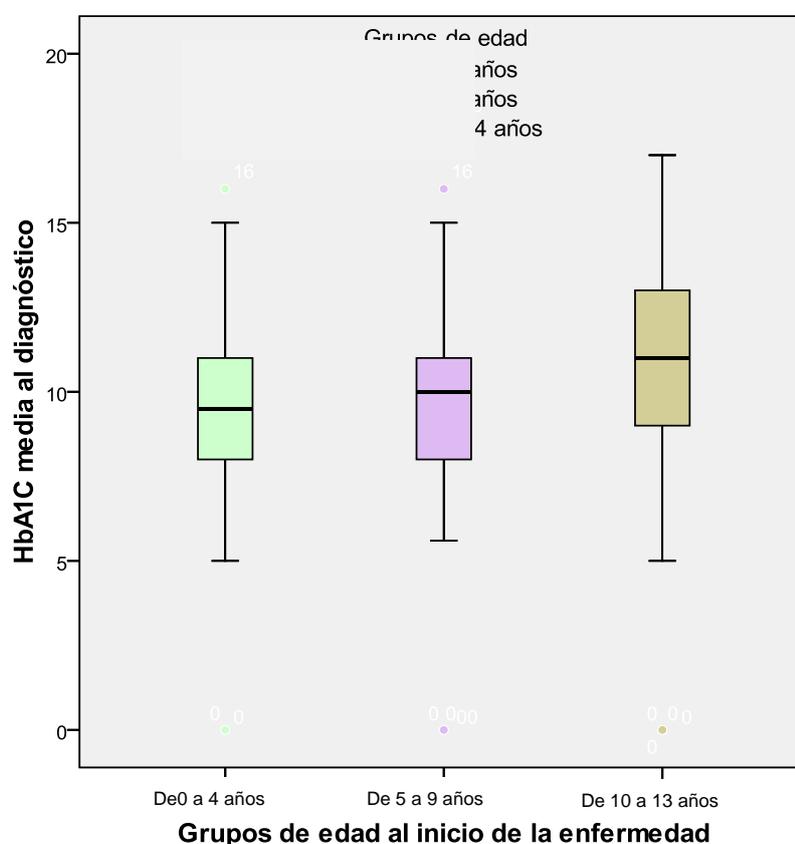


Figura 4.1.2. Valor medio de hemoglobina glucosilada al diagnóstico de DM1

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad en relación a la media de HbA1c que presentan en el momento del diagnóstico ($p < 0,00$; $R < 0,195$).

4.1.3. HbA1c por año estudiado

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de HbA1c en los años estudiados (p 0,225), ni en su evolución temporal.

4.1.4. HbA1c por lugar de residencia

Se ha determinado el valor medio de HbA1c según el lugar de residencia, por provincias y por categoría poblacional de la localidad donde residen.

Por provincias, los casos residentes en Badajoz presentaron una HbA1c media de 9,85% ($\pm 3,05$ DS) y Cáceres 9,69% ($\pm 2,95$ DS) sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

Por categoría poblacional, los casos que residían en localidades clasificadas como medio rural presentaron un valor medio de HbA1c de 9,91% ($\pm 2,94$ DS) y en medio urbano de 9,67% ($\pm 3,06$ DS), sin diferencias estadísticamente significativas.

4.1.5. HbA1c y antecedentes familiares

El valor medio de HbA1c al diagnóstico en el grupo de casos en los que existe un antecedente en al menos un familiar de primer grado de DM, es de 9% ($\pm 2,88$ DS) y en los que no existe este antecedente, de 10% ($\pm 2,71$ DS), sin diferencias estadísticamente significativas al respecto (p 0,65).

4.2. Motivo de diagnóstico de la enfermedad

Al analizar la forma de presentación de la enfermedad se han obtenido los siguientes resultados.

- Cetoacidosis: 121 casos (21%);
- triada sintomática con hiperglucemia, sin cetoacidosis: 398 (69%) y
- hallazgo casual al realizar un estudio analítico: 40 casos (6,9%).

a) Evolución anual en relación a la forma de presentación

En la figura 4.2.1. se representa mediante un diagrama de barras la proporción de cada forma de inicio de la enfermedad por año estudiado.

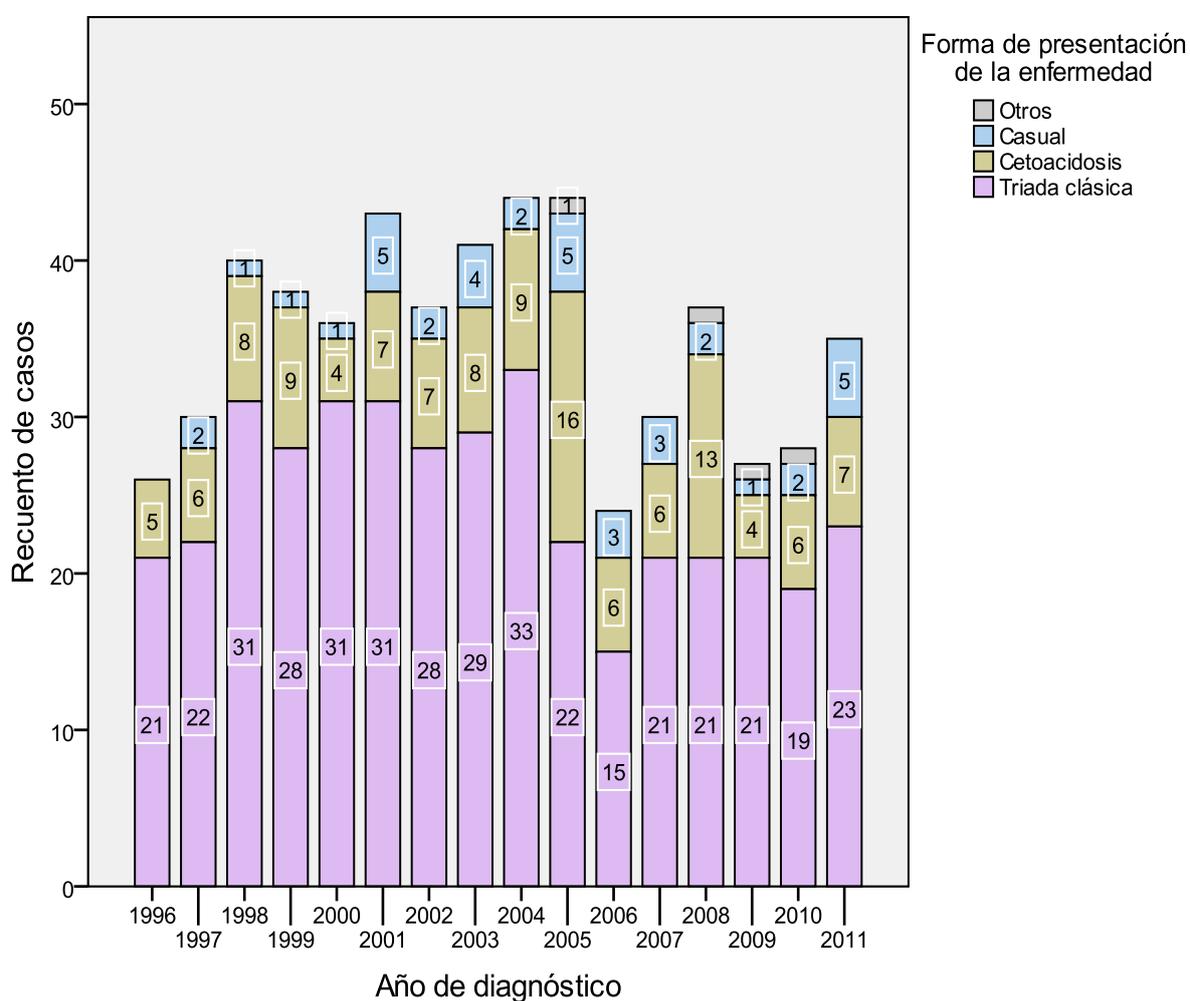


Figura 4.2.1. Proporción de las formas de presentación de DM1 por año estudiado

b) Distribución por sexo en la forma de presentación

En la figura 4.2.2 se representa la proporción de las diferentes formas de presentación de DM1 según el sexo del paciente.

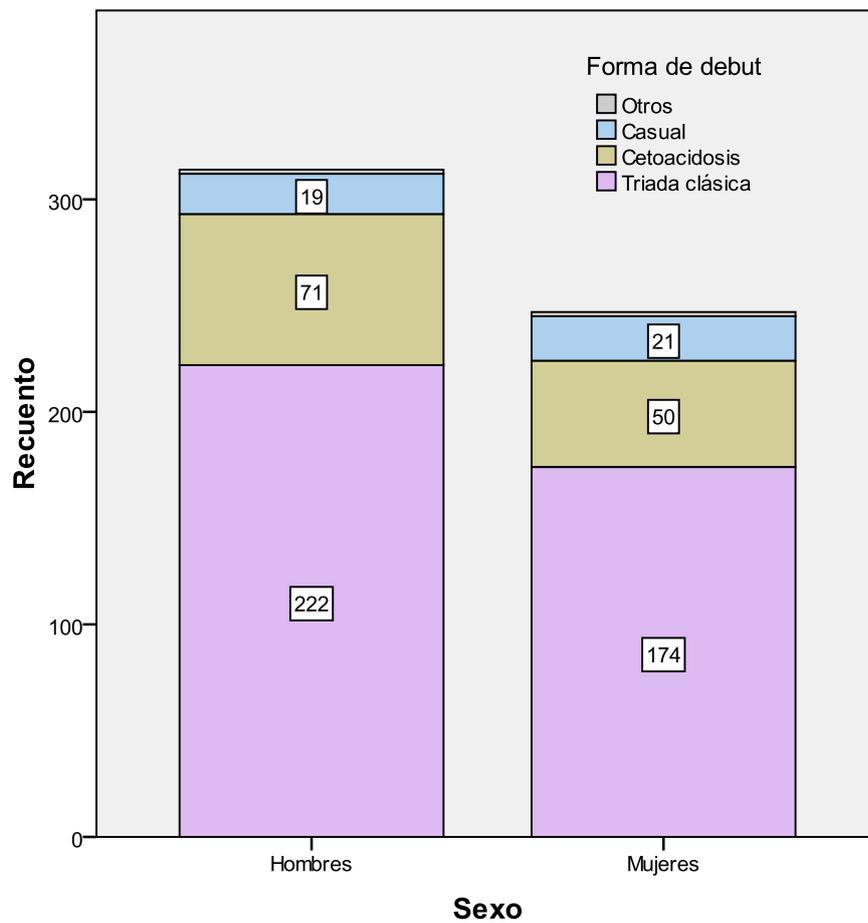


Figura 4.2.2. Proporción de cada forma de inicio de DM1 por sexo

c) Distribución de la forma de presentación por grupos de edad

En la tabla 4.2.1. se muestra el número de casos y la proporción de cada forma de presentación de la enfermedad según el grupo de edad al que pertenece el paciente.

Tabla 4.2.1. Proporción de la forma de presentación de DM1 según los grupos de edad

Forma de presentación	De 0 a 4 años		De 5 a 9 años		De 10 a 13 años	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
CAD	41	33,9	34	28,1	46	38
Clínica típica, sin CAD	25	33,9	158	39,9	139	35,1
Hallazgo casual	6	15	16	40	18	45

d) Relación de la forma de presentación con los antecedentes familiares de DM

Se ha analizado la forma de presentación de la enfermedad en relación con los antecedentes de DM en algún familiar de primer grado, como se muestra en la tabla 4.2.2. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al respecto (p 0,747).

Tabla 4.2.2. Relación de las formas de presentación de DM1 y los antecedentes familiares de DM

Forma de presentación de DM1	Antecedentes familiares de DM	
	Sí	No
Cetoacidosis	20,5%	23,8%
Clínica típica, sin CAD	71,1%	68,3%
Hallazgo casual	7,7%	6,5%

e) Valor medio de HbA1c según la forma de presentación de la enfermedad

Se ha analizado el valor medio de HbA1c según las diferentes formas de presentación de la enfermedad. Los resultados se exponen a continuación y pueden verse representados en la figura 4.2.3.

- Cetoacidosis diabética: 10,7% (\pm 2,28DS).
- Clínica clásica sin cetoacidosis: 9,76% (\pm 3,04DS).
- Hallazgo casual: 8,5% (\pm 2,91DS).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación al valor medio de HbA1C que presentan los nuevos casos de DM1 en relación con la forma de presentación ($p < 0,001$), siendo significativamente menor en el grupo de casos en los que se diagnostica como un hallazgo casual.

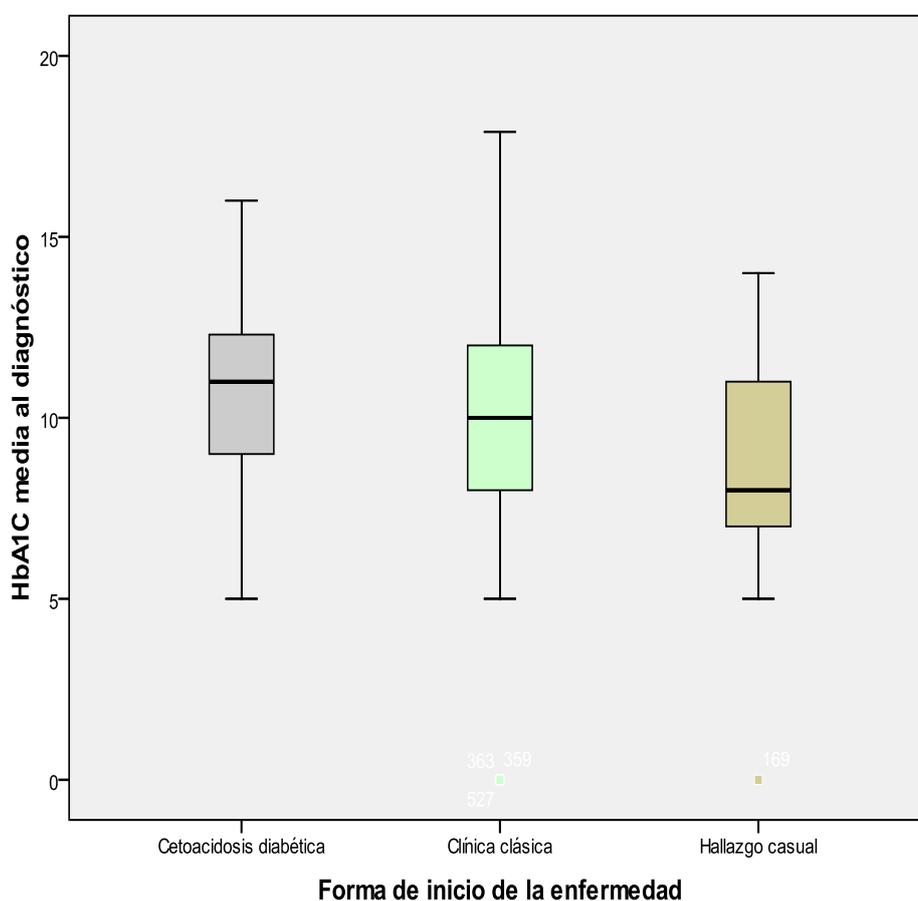


Figura 4.2.3. HbA1c media al inicio de la DM1 según la forma de presentación

Cetoacidosis diabética

Se han analizado los casos que se presentaron en forma de CAD de forma independiente, dada su relevancia al asociarse a mayor tasa de morbi-mortalidad.

a) Datos de la muestra de pacientes con CAD

Según los criterios propuestos por la ESPE, del total de casos estudiados, 121 presentaron cetoacidosis diabética al diagnóstico de la enfermedad (21%). En la tabla 4.2.3, se exponen las características de este subgrupo en comparación con el resto de la muestra estudiada. Se valoraron datos como la edad media al inicio de la enfermedad, la proporción de varones, la categoría poblacional de procedencia y la presencia de antecedentes familiares de diabetes, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.3. Grupos según la presencia de Cetoacidosis diabética al diagnóstico

	Grupo con Cetoacidosis	Grupo sin cetoacidosis
Edad media al inicio	7,27 años ($\pm 4,1$ DS)	7,61 años ($\pm 3,5$ DS)
Sexo	58,7% H	55,2% H
Categoría poblacional	55,4% Medio rural	61,7% Medio rural
Antecedentes familiares de DM	57,5%	62,1%

b) Evolución anual de los casos de CAD

Se ha analizado la evolución de la proporción de cetoacidosis al inicio de la enfermedad a lo largo del periodo de estudio. Su representación gráfica aparece en el gráfico 4.2.4. El análisis del porcentaje de cambio anual en la proporción de casos de CAD al inicio de la enfermedad revela que no existen cambios significativos en la misma, manteniéndose estable.

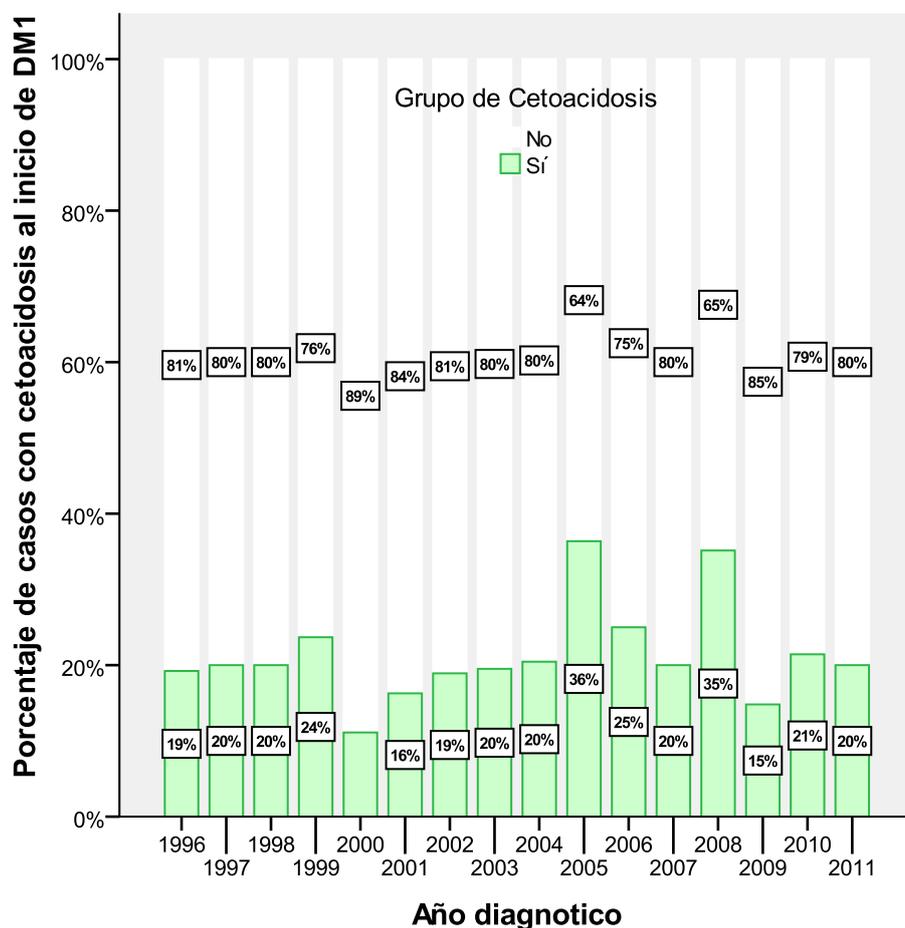


Figura 4.2.4. Evolución de la proporción de cetoacidosis al inicio de la DM1

c) Diferencias por edad al diagnóstico en casos con CAD

Se ha analizado la evolución en la media de edad que presentaban los pacientes con CAD al diagnóstico a lo largo del periodo estudiado (figura 4.2.5. y 4.2.6.), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas a lo largo del periodo estudiado ni tendencia en su evolución.

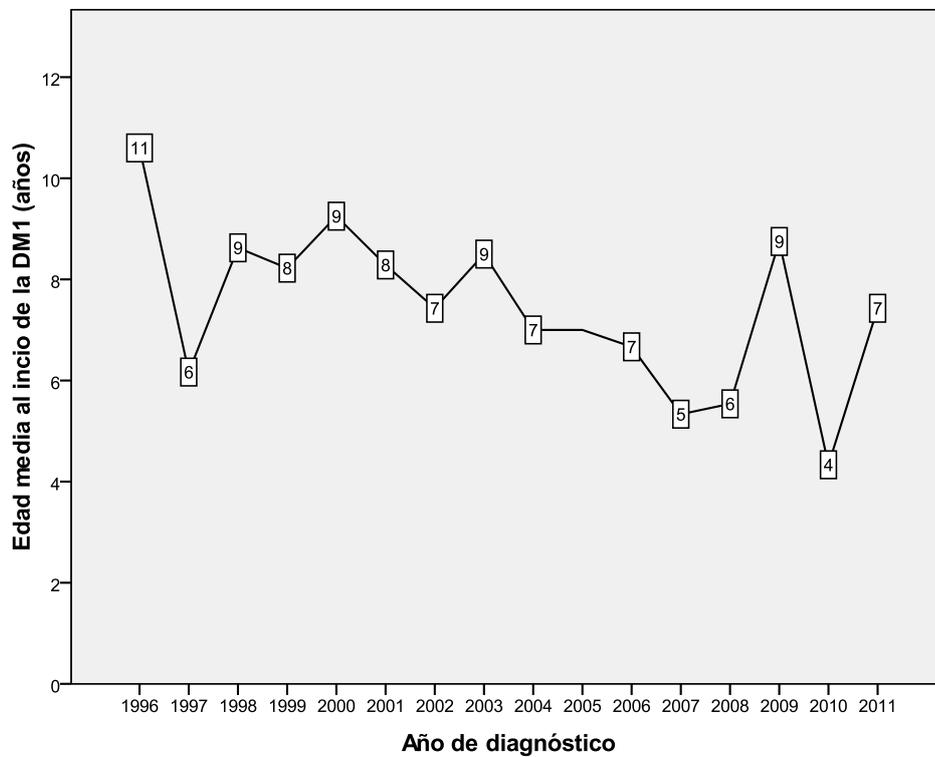


Figura 4.2.5. Edad al inicio de la DM1 en forma de CAD

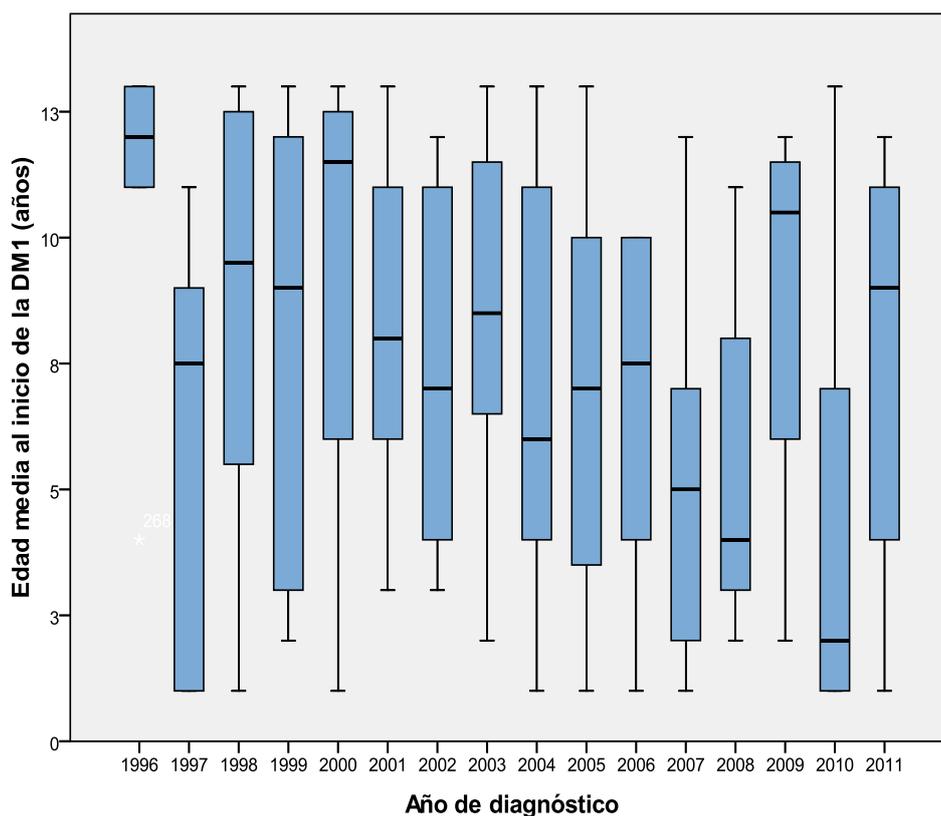


Figura 4.2.6. Evolución anual de la edad media al inicio de la DM1 en pacientes con CAD

A continuación se expone la proporción de CAD en cada grupo de edad.

- En el grupo de 0 a 4 años de edad el 27,9% del total de nuevos casos se presenta en forma de CAD.
- En el de 5 a 9 años en el 16,3%.
- En el grupo de niños de 10 a 13 años la cetoacidosis se presentó al inicio de la enfermedad en un 16,3% de los casos.

En las figuras 4.2.7.a-c se representa la evolución anual de la forma de inicio de la enfermedad en función de los grupos de edad establecidos con anterioridad.

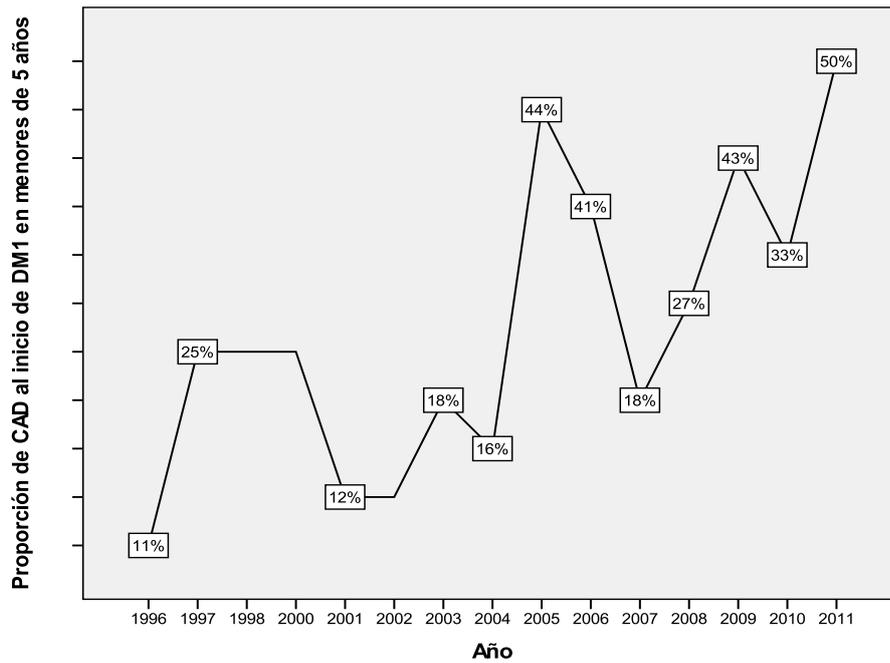


Figura 4.2.7.a. Proporción de CAD al diagnóstico de DM1 en menores de 5 años

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

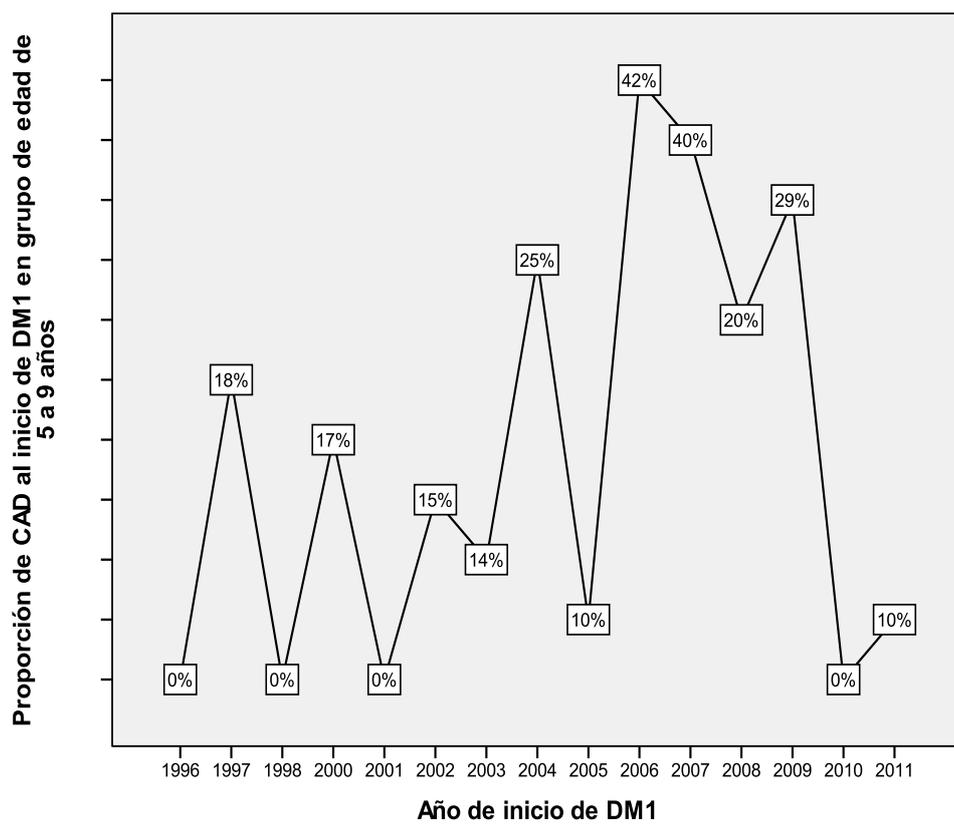


Figura 4.2.7.b. Proporción de CAD al diagnóstico de DM1 en el grupo de 5 a 9 años

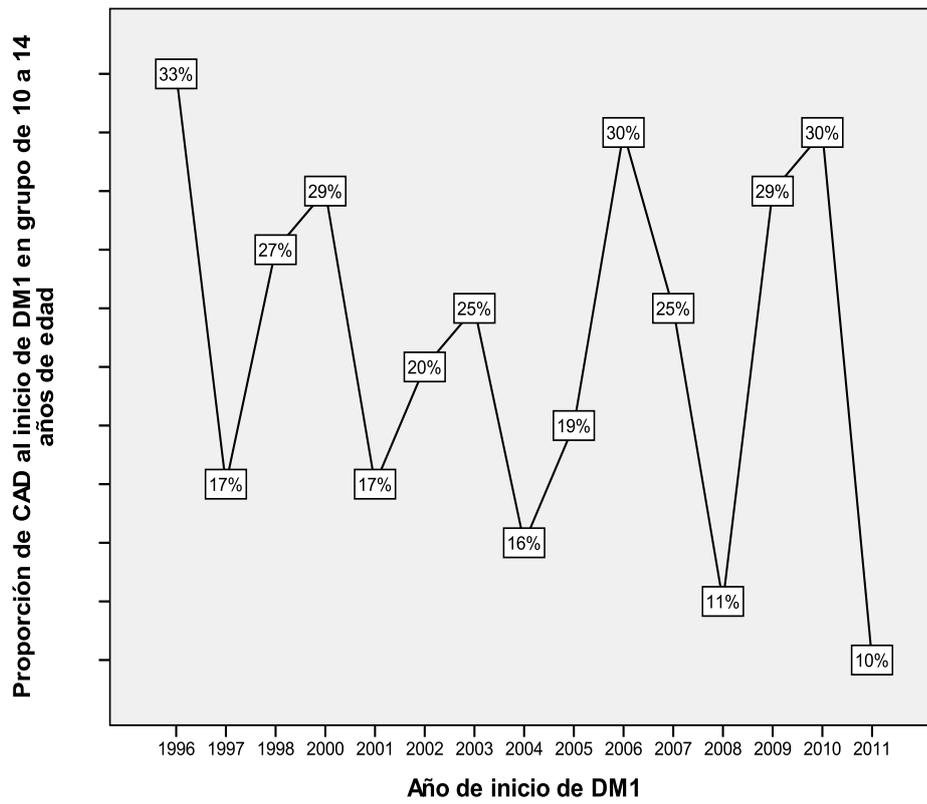


Figura 4.2.7.c. Proporción de CAD al diagnóstico de DM1 en el grupo de 10 a 13 años

4.3. Estudio de autoinmunidad al diagnóstico

El estudio de los autoanticuerpos al diagnóstico de la enfermedad es una herramienta útil en el diagnóstico etiológico de la diabetes. A continuación presentamos los resultados de nuestro análisis. Se tienen datos del perfil de autoanticuerpos relacionados con la DM en 330 de los casos recogidos que supone un total de 57,6% de los casos totales. En 45 casos estos autoanticuerpos fueron negativos (13%).

En la tabla 4.3.1. se exponen los datos comparativos entre el grupo de pacientes de los que se disponen los datos y de los que no. No existen diferencias significativas entre ninguna de las características estudiadas de ambos grupos, salvo la provincia de referencia (más frecuente Badajoz en el grupo donde se estudió la autoinmunidad) por lo que puede concluirse que la muestra de pacientes en los que se ha determinado el perfil de autoinmunidad al inicio de la enfermedad es representativa del grupo completo estudiado, salvo por el lugar de procedencia.

Tabla 4.3.1. Comparación de grupos con determinación de perfil de autoinmunidad

Características generales	Perfil de autoinmunidad	
	Sí	No
Sexo	53,5%H	59,9%H
Provincia	73,9% Badajoz	53,9% Badajoz
Edad media al diagnóstico	7,2 años	7,8 años
Forma de debut	22%CAD	22,8%CAD
Antecedentes familiares de DM1/DM2	62,6%	58,1%

En la tabla 4.3.2. se representa la proporción de casos de los que se dispone de datos sobre estudio de autoinmunidad al inicio de la enfermedad por año de estudio con el fin de comparar los grupos de los que se disponen este dato con el que no.

Tabla 4.3.2. Porcentaje de nuevos casos de DM1 con determinación del perfil de autoinmunidad

Año	Perfil de autoinmunidad
1996	38,5%
1997	46,9%
1998	50%
1999	43,6%
2000	44,4%
2001	46,5%
2002	42,1%
2003	53,7%
2004	57,8%
2005	60%
2006	53,8%
2007	66,7%
2008	70,3%
2009	82,1%
2010	85,7%
2011	88,6%

Se ha determinado la existencia de auto anticuerpo anti-islotos pancreáticos en 309 casos, anti-insulina en 286, anti GAD en 309 casos y anti tirosin-fosfatasa en 301 casos.

a) Análisis del perfil de autoanticuerpos

A continuación se señalan el porcentaje de casos con auto anticuerpos positivos en el momento del diagnóstico.

- Anticuerpos anti islotes pancreáticos: 65,7%
- Anticuerpos anti insulina: 17,8%
- Anticuerpos anti GAD: 36,9%
- Anticuerpos anti tirosín-fosfatasa: 16,3%

b) Relación del perfil de autoinmunidad y otras características generales

Se ha analizado la posible asociación, propuesta en algunos estudios publicados, entre la positividad de estos autoanticuerpos en el momento del diagnóstico, con los siguientes resultados.

Edad

Se ha detectado una diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad media al diagnóstico de la enfermedad y la presencia de anticuerpos anti insulina (p 0,009). La edad media en grupo de Autoanticuerpos anti insulina positivos fue de 6,06 años ($\pm 3,33$ DS) y en el grupo de estos autoanticuerpos negativos fue de 7,54 años ($\pm 3,72$ DS).

No se han encontrado diferencias significativas en relación a la edad de presentación y otros autoanticuerpos analizados.

- Anticuerpos anti islotes pancreáticos: p 0,769
- Anticuerpos anti GAD: p 0,600
- Anticuerpos anti tirosín-fosfatasa: p 0,195

Sexo

No se han encontrado patrón diferencial con respecto al sexo y la presencia de determinados autoanticuerpos.

- Anticuerpos anti islotes pancreáticos: p 0,194
- Anticuerpos anti insulina: p 0,615
- Anticuerpos anti GAD: p 0,467
- Anticuerpos anti tirosín-fosfatasa: p 0,747

Forma de presentación

La positividad para los autoanticuerpos antitirosin-fosfatasa se ha relacionado con mayor probabilidad de inicio de enfermedad sintomático p 0,040 (x^2 8,32). Así, en el grupo que presenta estos autoanticuerpos positivos, el diagnóstico de forma casual ocurre tan solo en el 4% de los casos mientras que en el resto de pacientes, con estos autoanticuerpos negativos, este porcentaje asciende al 42,9%. No se ha encontrado relación entre la forma de presentación y la presencia de otras autoanticuerpos analizados.

- Anticuerpos anti islotes pancreáticos: p 0,787
- Anticuerpos anti insulina: p 0,426
- Anticuerpos anti GAD: p 0,151

Antecedentes familiares

La positividad para los anticuerpos anti GAD se relaciona con más frecuencia con la existencia de antecedentes familiares de DM p 0,056 (x^2 3,66).

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa con otros autoanticuerpos.

- Anticuerpos anti islotes pancreáticos: p 0,875
- Anticuerpos anti insulina: p 0,934
- Anticuerpos anti tirosín-fosfatasa: p 0,140.

5. Otras enfermedades asociadas

Se han determinado la presencia alteración de hormonas tiroideas, de anticuerpos anti-tiroideos y despistaje de enfermedad celíaca al inicio de la enfermedad. Se disponen de datos sobre la presencia de enfermedades autoinmunes al diagnóstico de la enfermedad en 571 casos del total del registro. Además se exponen los casos de déficit de IgA detectados.

5.1. Enfermedad tiroidea autoinmune

Se han recogido datos sobre la presencia o no de enfermedad autoinmune tiroidea asociada en 572 de los casos, estando presente en 10,2% de ellos (59 casos).

Se ha estudiado la posible asociación de la presencia de esta enfermedad algunas características generales a fin de determinar posibles grupos de riesgo.

Edad al debut. No se ha encontrado relación entre la edad al inicio de la diabetes y la presencia o ausencia de EAT (p 0,918).

Sexo. No se ha encontrado relación entre el sexo y la presencia o no de enfermedad autoinmune asociada en el momento del diagnóstico (p 0,387).

Año de estudio. No se ha encontrado variación en la proporción de casos con EAT al inicio de la enfermedad a lo largo del periodo estudiado (p 0,39).

5.2. Enfermedad celíaca

Se conoce la presencia o no de enfermedad celíaca en el momento del diagnóstico de la DM1 en 572 de los casos, estando presente en 5,2% de los casos (30 casos).

Se ha determinado la posible asociación de esta enfermedad asociada a la DM1 en el momento del diagnóstico con determinadas características generales de los casos a fin de detectar peculiaridades en el subgrupo de pacientes que la presentan.

Edad al debut. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad media de presentación en el grupo que presenta asociación a enfermedad celíaca y en el que no (p 0,024).

- La edad media del grupo que presenta EC es de 6,07 años ($\pm 3,77$ DS).
- La edad media del grupo que no presenta EC es de 7,61 años ($\pm 3,63$ DS).

Sexo. La asociación con enfermedad celíaca es más frecuente en el caso de las mujeres (p 0,043 y χ^2 4.11) que en el de los varones.

- En el grupo de pacientes con EC asociada, el 62,1% son mujeres.
- En el grupo de pacientes que no presentan EC al diagnóstico, el 57,1% varones.

Año de estudio. No se ha detectado diferencia estadísticamente significativa en la proporción de asociación de enfermedad celíaca en el inicio de DM1 en el periodo estudiado (p 0,265).

5.3. Déficit de IgA

Se disponen de datos de la asociación de DM1 con déficit de IgA en 560 casos. En 14 de ellos existe déficit de IgA (2,5%).

6. Características de la DM1 en menores de 5 años

Se ha analizado por separado a los menores de 5 años dadas las peculiaridades epidemiológicas de este subgrupo. En el estudio se han recogido los datos de 191 menores, de éstos, el 52,9% eran varones. El 60,7% residían en localidades catalogadas como medio rural.

Edad de inicio de la enfermedad

La media de edad en este grupo fue de 3,18 años ($\pm 1,36DS$). En la figura 6.1. se representa la distribución de casos por año edad y el porcentaje del total de casos que representa cada año.

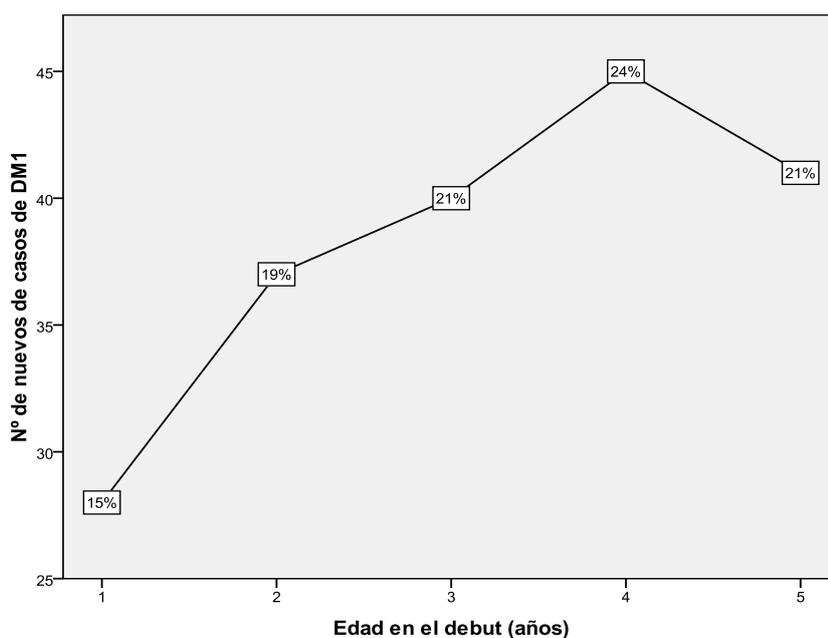


Figura 6.1. Proporción de nuevos casos de DM1 en menores de 5 años de 1996 a 2011

6.1. Estudio de incidencia de DM1 en el grupo de menores de 5 años de edad

La tasa de incidencia de DM1 en menores de 5 años en Extremadura de 1996 a 2011 fue de 20,15casos/10⁵ hab/año.

Incidencia por año de estudio

En la tabla 6.1.1 y la figura 6.1.1. se representa la tasa de incidencia bruta y estimada de los nuevos casos de DM1 en menores de 5 años en Extremadura de 1996 a 2011.

Tabla 6.1.1. Incidencia de DM1 en menores de 5 años en Extremadura en el periodo de 1996 a 2011

Año	Población (hab)	Nº de casos	Incidencia bruta (casos/10 ⁵ hab/año)
1996	57 550	9	15,64
1997	57 550	8	13,90
1998	46 910	8	17,05
2000	46 207	13	28,13
2001	42 124	8	18,99
2002	44 211	8	18,10
2003	44 103	12	27,21
2004	46 230	6	12,98
2005	46 391	11	23,71
2006	47 381	12	25,33
2007	47 667	12	25,17
2008	48 691	11	22,59
2009	49 655	16	32,22
2010	51 060	3	5,88
2011	51 808	8	15,44

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

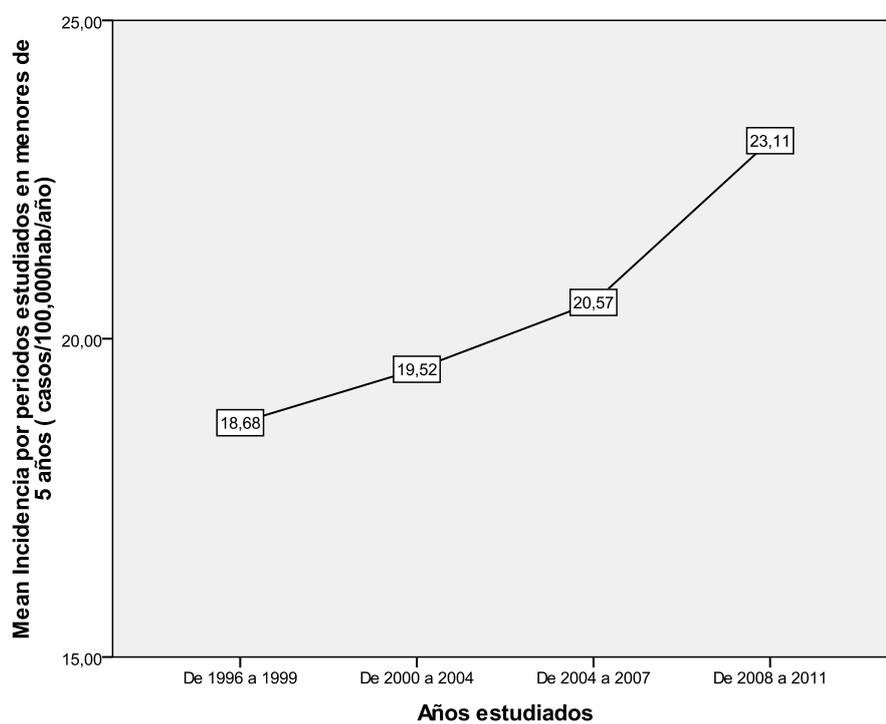


Figura 6.1.1. Incidencia de DM1 en menores de 5 años en Extremadura por periodos

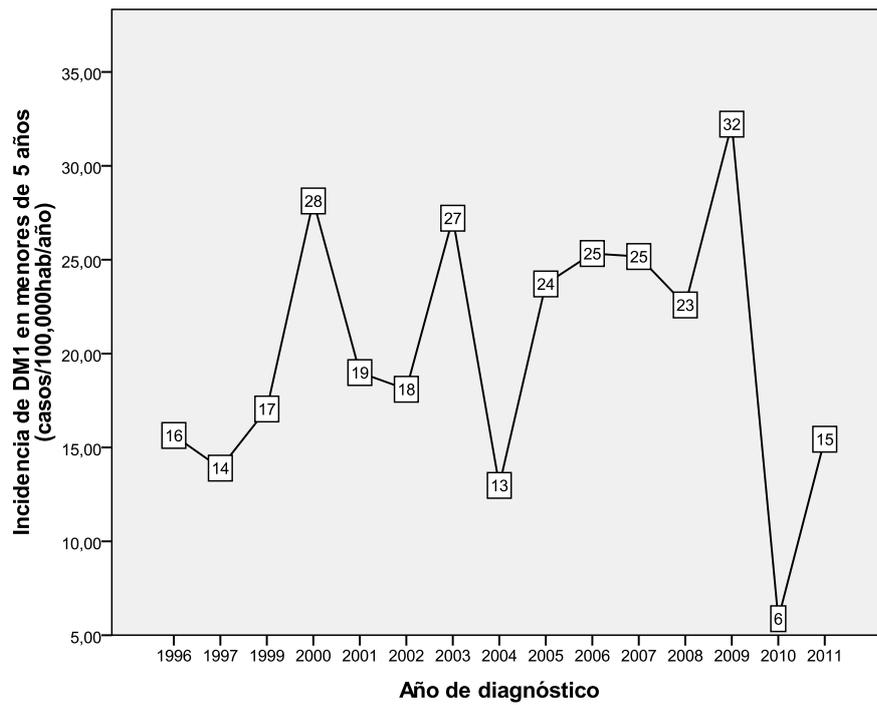


Figura 6.1.2. Incidencia de nuevos casos de DM1 en menores de 5 años en Extremadura por año estudiado

Tendencia de la incidencia por año de estudio en menores de 5 años

No se han detectado cambios en la incidencia anual en este grupo de edad ni el APC.

Distribución de la incidencia por periodos de años estudiados

La incidencia estandarizada por periodos de años estudiado es la siguiente.

- De 1996 a 1999: 18,68casos/10⁵ hab/año.
- De 2000 a 2004: 19,52casos/10⁵ hab/año.
- De 2005 a 2007: 20,57casos/10⁵ hab/año.
- De 2008 a 2011: 23,11 casos/10⁵ hab/año.

Distribución de la incidencia por sexo

La incidencia en niñas es de 17,66casos/100 000hab/año (70 casos) y en niños, 21,87casos/100 000hab/año (82 casos).

Al analizarlo por grupos de años estudiados vemos que no existe una diferencia significativa (tabla 6.1.2.)

Tabla 6.1.2. Incidencia bruta de DM1 en menores de 5 años en Extremadura por periodos de año estudiado y sexo

	Incidenca de DM1 en niñas (casos/10 ⁵ hab/año)	Incidenca de DM1 en niños (casos/10 ⁵ hab/año)
De 1996 a 1999	15,76	21,75
De 2000 a 2004	15,25	23,87
De 2005 a 2008	14,10	27,16
De 2009 a 2011	17,57	28,75

6.2. Forma de presentación

En el grupo de edad de menores de 5 años la forma de presentación más frecuente es la presentación de la clínica clásica sin asociación con CAD (72,5%).

El 21,6 % de los casos se presenta en forma de CAD y en el 4,5% el diagnóstico se establece de forma casual al determinar la glucemia por otro motivo.

A continuación se muestra en una gráfica (figura 6.2.1.) la evolución anual de la proporción en las diferentes formas de presentación en este subgrupo poblacional.

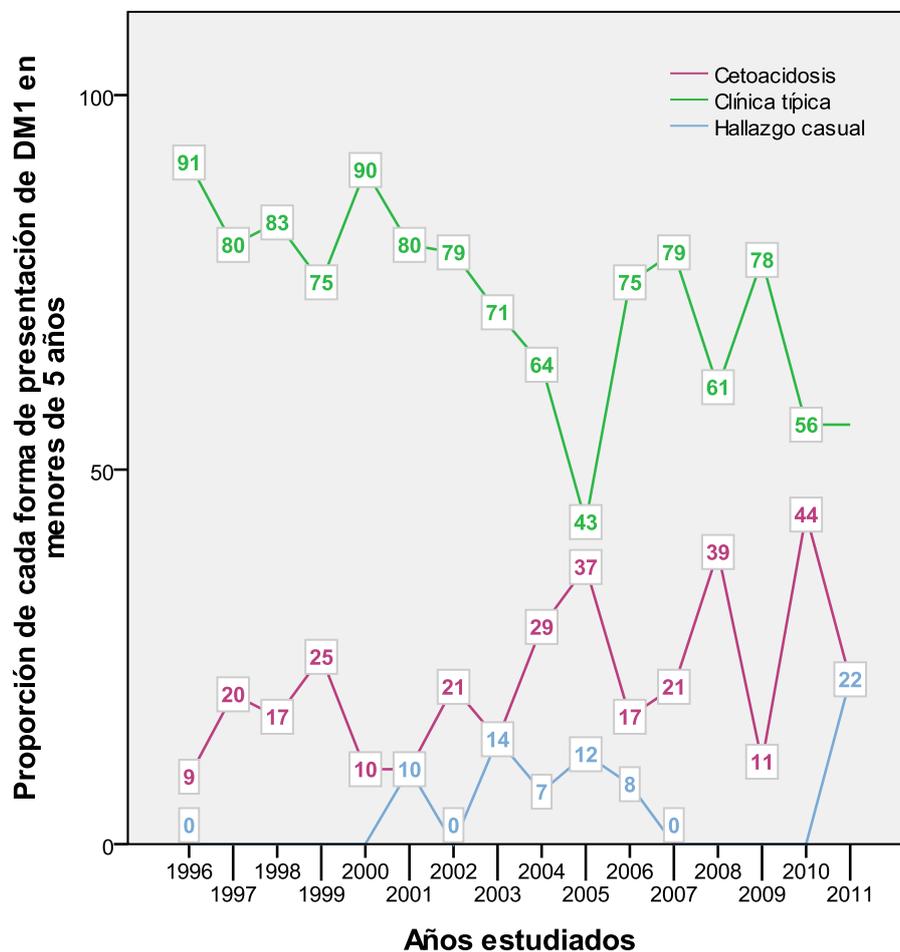


Figura 6.2.1. Evolución anual de la forma de presentación de DM1 en menores de 5 años

Cetoacidosis diabética en menores de 5 años

El 22,5% de ellos presentaron cetoacidosis diabética como forma de presentación de la enfermedad.

En la tabla 6.2.1. se describen las características generales de esta subgrupo y su comparación con la muestra general.

Tabla 6.2.1. Comparación de los menores de 5 años al diagnóstico de la enfermedad

	De 0 a 4 años	De 5 a 13 años
Sexo	52,9% Hombres	55,2% Hombres
Categoría poblacional	60,7% Medio rural	61,7% Medio rural
Proporción de CAD al inicio	21,6% CAD	21% CAD

Evolutivamente se ha detectado un aumento progresivo en la proporción de casos con cetoacidosis diabética en menores de 5 años anuales de un 15% de media en la primera mitad del periodo hasta un 27% en la segunda (Figura 6.2.1).

6.3. Estudios de laboratorio

A continuación se expone el análisis de los resultados de los análisis de laboratorio en este grupo de edad.

La HbA1c media al diagnóstico, medida en 181 casos, fue de 9,22% ($\pm 2,68$ DS).

Estudio de autoinmunidad

Se han obtenido los datos del estudio de autoinmunidad al inicio de la enfermedad en 124 menores de 5 años.

- El 65,8% presentaban Ac anti islotes pancreáticos positivos,
- El 22,2%, los Ac anti insulina,
- El 34,2% presentaban los Ac anti GAD y, finalmente,
- El 11,4% de los casos menores de 5 años estudiados presentaron los Ac antitirosin fosfatasa.

-

Capítulo V.

DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

1. Revisión sistemática de la literatura

Se ha analizado la metodología aplicada en los estudios epidemiológicos sobre DM1 publicados hasta el momento. Existen determinantes de heterogeneidad que dificultan la interpretación y comparación de los resultados entre diferentes poblaciones, relacionados frecuentemente con diferencias en la metodología aplicada. En este apartado se pretende hacer una revisión de la metodología aplicada en los principales estudios sobre incidencia de DM1 publicados con la finalidad de que sus resultados sean interpretados en el contexto metodológico sopesando la repercusión que condicionan los factores de heterogeneidad.

Estudios internacionales

A nivel internacional se han publicado numerosos estudios que analizan la evolución en la incidencia de la DM1 en población pediátrica.

Grado de exhaustividad

Uno de los principales puntos de interés en análisis de la metodología de los estudios de incidencia es la determinación del grado de exhaustividad. Sin embargo, a nivel internacional no destaca como una de los puntos de heterogeneidad. Es más, ya el estudio EURODIAB analizó el grado de exhaustividad total así como por periodos (entre 1989-1998 y 1999-2008) de los diferentes centros que participaban, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambos en la mayoría de los países (Tabla 9).

Tabla 9. Grados de exhaustividad en centros del estudio EURODIAB³²

Centro	Grado de exhaustividad		p valor
	1989-1998	1999-2008	
Austria	99,8	97,2	0,03
Bélgica	98,6	94,9	0,68
Croacia	99,7	100	0,09
R. Checa	99,9	97,4	0,001
Dinamarca	99,1	-	-
Alemania	97,2	100	0,002
Hungría	97,1	98,7	0,04
Lituania	100	-	-
Luxemburgo	100	100	0,32
Macedonia	94,9	100	0,33
Montenegro	100	100	-
Noruega		92	-
Polonia	99,9	-	-
Rumanía	100	100	0,93
Eslovenia	100	100	0,96
España	89,4	97,6	0,09
Suecia	100	-	0,66
Suiza	91,7	91,3	0,07
Reino Unido	99	99,6	0,02

Gracias a su análisis se puede deducir que el incremento detectado en la incidencia de DM1 en las últimas décadas no está determinado por un sesgo de recolección de la información ya que el grado de exhaustividad por periodos no es estadísticamente diferente.

Otros factores determinantes de heterogeneidad

Una vez demostrada la utilidad del análisis de este tipo de factores, se expone la revisión del resto de determinantes analizados susceptibles de condicionar heterogeneidad en la metodología aplicada en algunos de los estudios de otros países.

A. Finlandia⁹⁵

- La fuente de información utilizada es un registro nacional que, a su vez, ha sido recopilado de dos fuentes diferentes según el periodo estudiado (National Public Health Institute de 1986 a 2001 y National Central Drug Register y Registro Hospitalario de 1980 a 2005).
- La población estándar empleada es la recomendada por la OMS.

B. Francia⁹⁶

- Las cifras poblacionales han sido tomadas del censo.
- La población estándar empleada es la recomendada por la OMS.

D. Canadá⁹⁷

- Existe una fuente de información única (el registro nacional).
- Las cifras poblacionales han sido tomadas del censo.
- La población estándar empleada es una población interna.

Estudios nacionales

A nivel nacional se han analizado numerosos trabajos donde se analiza la epidemiología de la DM1 por provincias y por Comunidades Autónomas, además de las publicaciones en revistas de las comunicaciones a congresos tanto nacionales como internacionales. A continuación se muestran los factores diferenciadores en la metodología aplicada de estos estudios nacionales (tabla 10).

Tabla 10. Factores determinantes de heterogeneidad de los estudios epidemiológicos sobre DM1

Región	Años	Duración	Edad	Fuentes	Exhaustiv.	Poblac.	Tasa	Poblac. Estand.	Ref.
Galicia	2001-2010	10	<14	1	-	-	-	-	(98)
Málaga	2001-2002	2	-	1	-	Censo	-	-	(99)
	1982-2000	18	-	1	98.8%	Censo	-	-	(100) (101)
Ciudad Real	1999	1	<16	1	-	-	Bruta	-	(102)
Cantabria	1977-2001	24	<15	2	-	-	-	-	(103)
Canarias	1995-1996	2	<30	1	90%	-	-	-	(104)
Castilla y León	2003-2004	2	<15	1	-	-	-	OMS	(105)
Castilla-La Mancha	2007	1	<15	1	98%	-	-	-	(106)
Andaluc.	2000-2009	10	<15	1	-	-	-	-	(107)
Almería	2001-2005	5	-	1	99.1%	Padrón	-	-	(108)
Madrid	1997-2005	11	-	1	82.2%	Censo y Padrón	-	-	(109)
Cataluña	1989-2002	14	-	1	98%	-	-	-	(27)

Tabla 10. (Continuación) Factores determinantes de heterogeneidad de los estudios epidemiológicos sobre DM1 en España

Región	Años	Duración	Edad	Fuentes	Exhaustiv.	Poblac.	Tasa	Poblac. Estand.	Ref.
Aragón	1991-2001	11	-	2	98.93% (por años)	Estimada	Estimada	OMS	(33)
Navarra	1975-1991	7	<14	2	97.8% (por periodos)	Censo	-	OMS	(110)
Mérida	1990-2011	21	<14	Sí	-	-	-	-	(111)
	2006-2008	3	-	1	-	-	Bruta	-	(112)
Badajoz	1992-1996	5	<14	1	-	-	-	-	(113)
Cáceres	1988-1999	12	<14	Sí	99.2%	-	-	-	(114)
Murcia	2003-2012	10	<11	Sí	-	Centro Regional	-	-	(115)

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

Los principales factores de heterogeneidad detectados en nuestra revisión son los siguientes.

Edad como criterio de inclusión

Los estudios se pueden clasificar en dos grandes grupos en función de la edad, por un lado los que incluyen pacientes con una edad menor de 14 años y los que además recogen casos menores de 15 años.

Grado de exhaustividad

Existe un gran número de estudios que utilizan una fuente de información única, por lo que no es posible valorar la exhaustividad en la recogida de datos.

Cifras de población

Las cifras poblacionales en algunos estudios están tomadas del padrón y en otros, del censo.

Estandarización de tasas

En muchos estudios, no se especifica si la tasa indicada es bruta o estandarizada.

Población de referencia

La población de referencia empleada para la estandarización de tasas es, en algunos estudios, la recomendada por la OMS (más ajustada a la población real) y en otros la indicada por el estudio EURODIAB (con igual número de personas por cada grupo de edad y sexo).

Debido a esto para interpretar correctamente los estudios epidemiológicos sobre DM1 publicados, es preciso conocer que existe una gran heterogeneidad en la metodología aplicada. Por ello, los datos recopilados en los siguientes apartados han de ser interpretados con cautela y con un grado de comparación relativo con los propios del estudio que se presenta.

A continuación se resumen las recomendaciones actuales de los grandes estudios internacionales en relación con los factores determinantes de heterogeneidad detectados.

- a) Variabilidad entre el número de años analizados.
 - Estudiar, al menos, cuatro años de evolución.
 - Si se analizan periodos de años, los intervalos han de ser de 4 años.
- b) Fuente de información insuficiente.
 - Utilizar al menos dos fuentes de información.
 - Las fuentes de información han de ser independientes.
- c) Desconocimiento del grado de exhaustividad por periodos.
 - En aquellos estudios donde se analizan más de 6 años, es necesario determinar el grado de exhaustividad general y por periodos.
- d) Heterogeneidad en fuente de las cifras poblacionales.
 - Utilizar, de ser posible, los datos del Padrón.
- e) Errores en la estandarización de tasas.
 - Aportar datos en tasa estandarizada para edad y sexo.
- f) Heterogeneidad en la población de referencia elegida.
 - Utilizar como población de referencia la recomendada por el grupo EURODIAB (población con igual número de personas en cada grupo de edad y sexo).

En el estudio que presentamos se han aplicado las recomendaciones enumeradas previamente. Las especificaciones sobre la metodología seguida en este estudio, en relación con los posibles factores determinantes de heterogeneidad detectados se exponen a continuación.

- Análisis temporal de cuatro periodos de 4 años (16 años en total).
- Se han empleado 3 fuentes de información, independientes entre sí.
- El grado de exhaustividad fue del 99,7% y superior al 90% al calcularlo por periodos, sin diferencias estadísticamente significativas entre estos.
- Las cifras poblacionales fueron tomadas de los datos del Padrón.
- Los datos se muestran como tasas estandarizadas para la edad y sexo.
- La población de referencia es la recomendada por el grupo de estudio EURODIAB.

2. Análisis de la incidencia de DM1

A. Incidencia de DM1 en Extremadura

Datos a nivel mundial.

El Grupo de Estudio DiaMond Project analizó la incidencia de DM1 por países y estableció una clasificación según la incidencias fuera muy elevada ($36,8/10^5$ hab/año en Cerdeña) o muy baja (como $0,1$ casos/ 10^5 hab/año en Zunyi, China y Venezuela). Lo que supone un grado de variación geográfica de más de 400 puntos⁸³.

La IDF, publicó en 2012 una revisión de la incidencia de DM1 por continentes.

- África. A grandes rasgos, la incidencia parece ser baja, pero los datos han de ser interpretados con precaución por la alta mortalidad infantil, desnutrición y los escasos datos de los que se dispone.
- Este del Mediterráneo. Se disponen de datos de la mayoría de países, con una gran variabilidad entre ellos (de $< 1/10^5$ en Pakistán a $8/10^5$ en Egipto).
- América del Norte y el Caribe. Solo se tienen los datos de algunas regiones, ya que en la mayoría de las islas, los datos son extrapolaciones de las más cercanas.
- América Central y América del Sur. La incidencia es generalmente baja, excepto en Argentina, con una incidencia de $6,8/10^5$ hab y Uruguay, con $8,3/10^5$ hab. Cabe resaltar la fuerte relación inversa entre la incidencia de diabetes y la proporción de la población indígenas en estos países.
- Sudeste de Asia. Se conocen los datos de incidencia de dos países: Mauritania ($1,4/10^5$ hab) e India. De este último, se tienen dos datos contradictorios, el primero refiere una incidencia de $4,2/10^5$ hab mientras el segundo estudio publica un valor que duplica el anterior.
- Oeste del Pacífico. La incidencia estimada es baja de forma uniforme salvo en Australia y Nueva Zelanda. China es el país con una de las tasas más bajas del mundo^{83,116}.

Datos a nivel europeo.

En Europa se dispone de una de las más completas bases de datos epidemiológicos en relación con DM1 ya que muchos países tienen registros nacionales e incluso existen varios registros en diferentes regiones del mismo país.

Según el estudio EURODIAB, existe una gran variabilidad geográfica en la incidencia de esta enfermedad en la población europea, desde 3,6/10⁵ personas/año en Macedonia a 43,9 casos/10⁵ hab/año en Finlandia. Esta incidencia es mayor en países del norte y noroeste de Europa y menor en el centro, sur y este europeo. Cerdeña constituye una excepción a este patrón, con una incidencia más elevada que los países vecinos³².

Tabla 11. Incidencia de DM1 en Europa (EURODIAB: 43)

Región	Nº de casos	1989-1993	1994-1998	1999-2003	2004-2008
Austria	3 372	9	9,9	13,3	17,5
Bélgica	448	10,9	12,9	15,5	15,9
Croacia	339	6,7	6,4	8,2	10,4
R. Checa	4 883	8,5	11,5	17	19,3
Dinamarca	2 402	-	-	22,6	25,1
Alemania	6 331	-	-	21,3	23,7
Hungría	3 239	9	10,7	12,4	18,3
Lituania	1 396	7,3	8,2	10,3	14,2
Luxemburgo	229	11,4	12,3	15,5	19
Macedonia	227	3,4	3,9	5,6	5,8
Noruega	1 504	-	-	-	32,8
Polonia	1 719	5,2	7,9	12,9	16,5
Rumanía	534	4,7	6,1	11,3	14,5
Eslovenia	715	7,9	9,2	11,1	14,5
España	2 527	12,4	13,6	12,9	12,1
Suecia	1 978	25,8	25,6	34,5	36,6
Suiza	2 220	8	8,3	11	13,1
Reino Unido	3 018	16,1	19,7	23,5	25,5

Datos a nivel nacional

Se disponen de escasos datos sobre incidencia representativos del total de población nacional, debido, principalmente, a problemas con la homogeneidad de la metodología aplicada. Algunos de los datos obtenidos mediante estudios que seguían la mayoría de las recomendaciones con respecto al método aplicado están expuestos en la tabla 12.

Tabla 12. Datos nacionales de incidencia de DM1

Región	Incidencia por 10 ⁵ hab/año	Referencia bibliográfica
Andalucía	20,76	(107)
- Almería	26,1	(108)
- Málaga	16,3	(100)(101)
Aragón	16,5	(33)
Canarias	15	(104)
Cantabria	16,14	(103)
Castilla-La Mancha	27,6	(106)
- Albacete	28,19	
- Guadalajara	20,3	
Castilla y León	22,2	(105)
- Ciudad Real	34,15	
- Toledo	26,57	
- Cuenca	17,6	
Cataluña	6,28 _(<5 años)	(27)
Galicia	17,2	(99)(98)
Extremadura	22	(112)
- Mérida	16,8	(114)
- Cáceres		
Madrid	15	(109)
Murcia	>20	(115)
Navarra	14,14/ 9,54	(111)/ (110)

La incidencia estimada de DM1 en población pediátrica en Extremadura de 1996 a 2011 fue de 22,67casos/10⁵hab/año.

El año de máxima incidencia fue 2005, con 30,68 casos/10⁵ hab/año y la mínima 1996, con 14,26 casos/10⁵hab/año.

La incidencia de DM1 en Extremadura en población menor de 14 años puede enmarcarse en el grupo de muy alta incidencia según la clasificación del estudio DiaMond.

B. Análisis de la tendencia temporal de la incidencia

La preocupación por la tendencia creciente en la incidencia de la DM1 ha conducido al aumento en el número de estudios, a nivel internacional, encaminados a profundizar en los factores relacionados.

Datos a nivel mundial.

Ya en el periodo de 1990 a 1999, se detectó un aumento anual en la incidencia del 2,8%, siendo menor en el primer periodo que en el segundo (2,4% y 3,4% respectivamente). En otros estudios similares también se detectó un aumento anual de hasta el 4% en Asia; 3,2% en Europa o 5,3% en América del Norte⁸².

Datos a nivel europeo.

Los datos referentes al periodo de 1989 a 1998 de 36 países demostraron un aumento anual de 1%, siendo mayor en países del Centro y Este de Europa.

Sin embargo en otras regiones como Cerdeña y el Norte de Europa no se detectó un aumento anual en la incidencia (salvo en Finlandia). En el Centro y Oeste del continente la evolución de la tendencia temporal no fue lineal, con un aumento en la primera mitad del periodo y una nivelación posterior³².

Los resultados más recientes del estudio EURODIAB refieren un aumento en la incidencia anual de un 3,9% y concluyen que existe mayor aceleración de la incidencia en el grupo de países que en el inicio del periodo presentaban una incidencia menor ($p=0,02$)¹¹⁷.

El porcentaje de aceleración de la incidencia de DM1 en población pediátrica, y su distribución por países se exponen en la tabla 6.

Tabla 13. Porcentaje de aceleración en la incidencia de DM1 en Europa

Región	Porcentaje de aceleración	IC95%
Austria	4,3	3,3-5,3
Bélgica	3,1	0,5-5,8
Croacia	6,7	5,9-7,5
República Checa	3,2	1,4-5,1
Dinamarca	2,7	1,4-4
Alemania	3,7	2,9-4,5
Hungría	2,9	1,9-3,9
Lituania	3,8	2,2-5,3
Luxemburgo	2,4	-1,4-6,3
Noruega	1,3	1,1-2,6
Polonia	9,3	7,8-10,8
Rumanía	8,4	5,8-11
Eslovenia	5,1	4-6,3
España	0,6	0,4-0,6
Suecia	3,3	2-4,6
Suiza	4,2	3-5,5
Reino Unido	3,6	2,6-4,6

En otros países europeos también se ha detectado una tendencia creciente en la incidencia anual total de DM1, como en Francia (96), con un aumento anual del 4,4% en la población pediátrica y hasta 6,2% en menores de 5 años.

Este incremento es incluso mayor que el detectado previamente en otros países europeos como Finlandia (4,9%) o en Hungría¹¹⁸.

Datos a nivel nacional. En España, no disponemos de datos de tendencia unificados de todo el territorio, pero sí datos de estudios provinciales.

- Se detectó en Navarra un aumento anual estadísticamente significativo en la incidencia de DM1 desde 1975 en un estudio realizado durante el periodo de 1975 a 1991¹¹⁰.
- En Málaga parece haber un aumento anual del 3,8% (IC95%: 2,4-5,2%)^{100,101}.
- En Cataluña se detectó un aumento progresivo en la incidencia en menores de 5 años de un 3% anual, no compartido por otros grupos de edad.

- Sin embargo en Galicia, en un estudio que analizaba datos de un periodo de 10 años de duración (2001-2010) no detectaron cambios en la incidencia⁹⁸.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la incidencia estimada al comparar los periodos de 4 años utilizados.

Análisis de las variaciones en la tendencia temporal

En los resultados publicados en 2012 sobre 19 países, la incidencia continúa aumentando anualmente de un 3 a un 4%¹¹⁷. Pero este aumento no es uniforme en todo el territorio europeo, incluso difiere dentro de un mismo país con periodos de mayor y menor aceleración, como han publicado estudios en Finlandia, Suiza y Hungría. A continuación analizaremos sus resultados.

- En Finlandia, tras analizar la tendencia temporal en la incidencia de DM1 de 1980 a 2011, detectan 3 tramos de tendencia temporal bien diferenciada compuesta por un pico de máxima aceleración en 2006 (64,2casos/10⁵ hab), como se ve en la siguiente figura¹¹⁹.

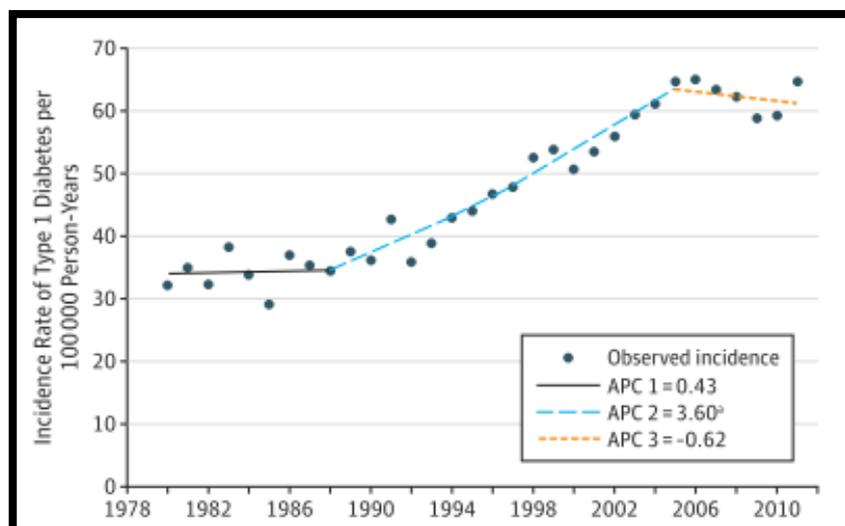


Figura 25. Gráfica que representa el porcentaje de variación (APC) en la incidencia de DM1 en Finlandia¹¹⁹

Existen dos puntos relevantes en la evolución de la tendencia temporal de la DM1 en la población finlandesa. Tras un discreto aumento en la incidencia anual hasta 1988, a partir de este año se produce un aumento en el porcentaje de aceleración anual, que asciende a un 3,6% (IC95%; 2,9%-4,3%; $p = 0,001$) y se mantiene hasta 2005. A partir de este año su evolución presentaba un periodo de meseta hasta finales de 2011. En un análisis posterior, el mismo grupo de estudio postula la relación entre esta meseta en la tendencia de la incidencia y el aumento en la concentración de 25OH-vitamina D en la población pediátrica finlandesa a partir de ese mismo año por coincidir los cambios en las recomendaciones de suplementos vitamínicos¹²⁰.

- En Suecia, al analizar la tendencia temporal de la incidencia de DM1 desde 1978 a 2007 se detecta un aumento anual desde 1978 a 2000. A partir de este año, existe una inversión de este gradiente de aceleración¹²¹.

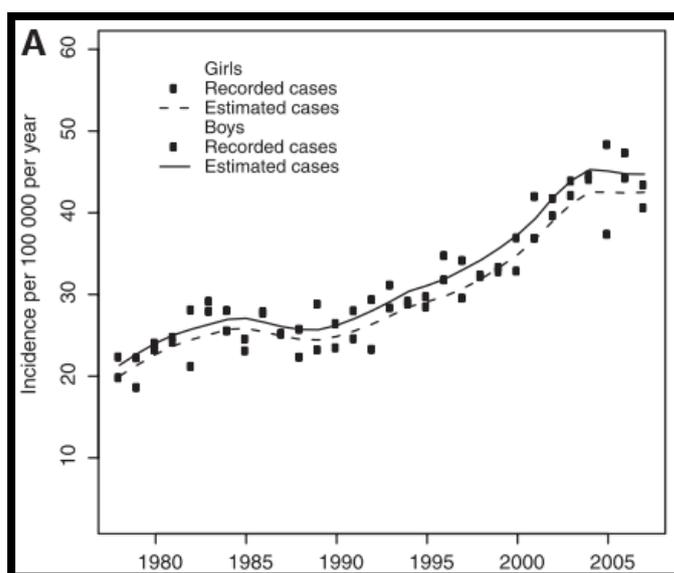


Figura 26. Incidencia de DM1 por sexo en Suecia¹²¹

- En Noruega, al analizar la tendencia temporal de 1989 a 2012 también se detectó una aceleración de la incidencia anual y posteriormente una estabilización de ésta a partir de 2004¹²².

En otros estudios, como el de Hungría, también se resalta la alternancia de tres periodos con diferente grado de aceleración dentro de una misma tendencia creciente en la incidencia de DM1¹¹⁸.

A nivel nacional tampoco parece que la incidencia de DM1 se haya mantenido estable, como se muestra en un estudio realizado por un Hospital de Murcia. Este estudio analizaba la evolución de la incidencia de esta enfermedad en población pediátrica en un periodo de 10 años detectando un descenso en la misma en los años 2009 y 2010¹¹⁵.

A la luz de estos resultados, recobra importancia el papel de los factores de riesgo medioambientales en la incidencia de DM1 ya que juegan un papel fundamental en la aceleración de la incidencia. Esto se sustenta en que en la última década se han detectado cambios en la tendencia temporal no explicables con el análisis de los factores genéticos implicados.

Análisis de la tendencia temporal de la incidencia en Extremadura

El análisis de la tendencia temporal que hemos realizado con los datos recogidos en nuestro estudio supone el primer estudio nacional en el que se analizan los puntos de inflexión en la evolución temporal de la incidencia de DM1 con un análisis estadístico específico (o APC), similar a los estudios realizados hasta el momento en Finlandia, Suiza y Hungría (mediante el programa JoinPoint Regression).

Al analizar en nuestro estudio la tendencia temporal de la incidencia de DM1 descubrimos un porcentaje anual de cambio del 6,6%. Además se detectó un punto de cambio en la tendencia temporal situado en el año 2004, tras el cual la tendencia creciente tendía a decelerarse.

Estos resultados, y la negatividad en los resultados de los análisis iniciales, que no incluían la determinación del APC, ponen en evidencia la necesidad de determinar éste parámetro en los estudios epidemiológicos de DM1 al ser de gran utilidad para detectar cambios en la tendencia anual de la incidencia en momento puntuales. De su análisis, en este estudio, podemos extraer dos aspectos relevantes.

1. Los resultados en nuestro estudio aportan la evidencia de deceleración en el aumento de la incidencia de DM1 en población pediátrica en España.

2. El patrón de variación en la tendencia de la incidencia de esta enfermedad coincide con los aportados en otros dos estudios publicados hasta el momento, en Finlandia y Suiza, en su población pediátrica a partir de 2005, lo que coincide con los resultados de nuestro análisis.

C. Incidencia y distribución por sexos

Al revisar las publicaciones sobre la distribución de la incidencia por sexos, existen datos contradictorios.

Datos a nivel mundial

Según el estudio SEARCH, durante el período 2002-2005, la incidencia estimada de DM1 fue superior en hombres que en mujeres (24,5 frente a 22,7 por 10⁵ hab/año, respectivamente, $p = 0,04$)¹²³.

En un estudio llevado a cabo en Massachusetts, al analizar la incidencia de la enfermedad en menores de 6 años, detectan que el grupo de niños predomina con respecto al de niñas, con una relación de 3:2¹²⁴.

Datos a nivel europeo

A nivel europeo también se han publicado datos contradictorios según los países de referencia. En estudios publicados sobre población francesa, por ejemplo, no se han detectado diferencias en la incidencia de DM1 por sexos(96). En Hungría, sin embargo, a pesar de que no se aprecian diferencias entre sexos en la población general, sí las hay si se analiza la población menor de 13 años con una relación a favor de las niñas de hasta 3:2 (95). Por otro lado, en Finlandia, la incidencia más elevada corresponde al grupo de niños, 68,4 casos/10⁵ hab/año (IC95%: 65,7-71,9), y 55,4 (IC95%: 52,7-58,4) en niñas¹¹⁹ sin ofrecer datos de significación estadística al respecto.

Datos a nivel nacional

En el análisis de la población pediátrica española, no se han detectado diferencias significativas en la incidencia por sexo en los estudios publicados hasta el momento, como por ejemplo el realizado en Málaga¹⁰⁰.

Al analizar la incidencia por sexos y a su vez subdividir los casos por grupos de edad, se ha publicado un predominio del sexo masculino en grupos de edad determinados en estudios realizados en Castilla La Mancha¹⁰⁶, Madrid¹⁰⁹, Aragón³³, Navarra¹¹⁰, Galicia⁹⁸ o Murcia¹¹⁵.

Datos sobre Extremadura

Hasta nuestro estudio no se conocían datos de incidencia de DM1 por sexo en el toda la población extremeña. Los datos anteriormente publicados sobre la epidemiología de la DM1 por sexo hacen referencia a la población de Badajoz, con una proporción en niños de 45,4%¹¹³ y los de la provincia de Cáceres del periodo 1988 a 1999 con predominio del sexo masculino (16,8 varones/10⁵/año y 16,2 mujeres/10⁵/año)¹¹⁴.

En nuestro estudio, se ha detectado mayor incidencia en el grupo del sexo masculino con una incidencia de DM1 de 26,19 casos/10⁵hab/año sobre 19,46 casos /10⁵hab /año en niñas, como ocurre en la mayoría de estudios nacionales.

Análisis de la tendencia temporal de la incidencia de DM1 por sexos

El análisis de la tendencia temporal según la clasificación de los países establecida en el EURODIAB¹¹⁷, y analizado por sexos se muestra en la siguiente figura 27.

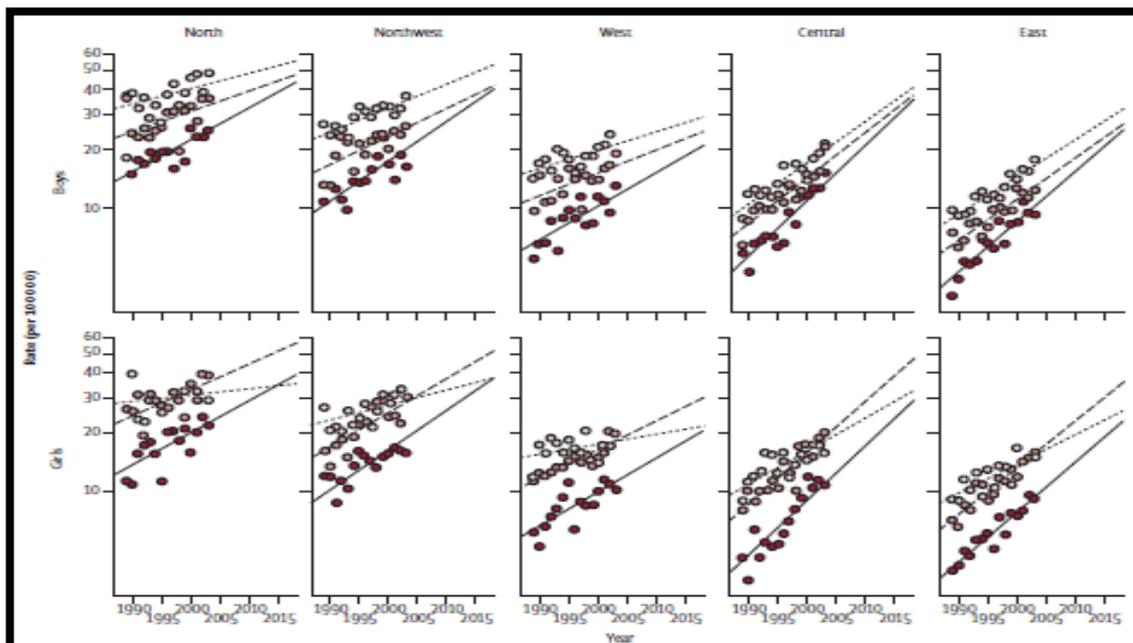


Figura 27. Evolución temporal en la incidencia de DM1 por países, edad y sexo¹¹⁷

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

En nuestro estudio no se ha detectado tendencia creciente de la incidencia de DM1 en el grupo de niños.

Sin embargo en el grupo de niñas, existen 3 tramos con porcentajes de aceleración de la incidencia diferentes. Estos tramos se componen de un incremento anual de 4,3% mantenido hasta 2004 y posteriormente una deceleración. La máxima aceleración se ha detectado en el periodo de 1996 a 1998.

No se han publicado hasta el momento resultados similares en relación con las diferencias en la tendencia temporal en la incidencia de DM1 por sexo.

D. Análisis de la edad en el momento del diagnóstico

La edad media al inicio de la DM1 ha sido analizada en numerosos estudios tanto a nivel nacional como internacional.

Datos a nivel mundial

Ha sido ampliamente demostrado que la edad al inicio de la DM1 sigue una distribución bimodal, con dos picos de incidencia, uno situado en el grupo de 5 a 9 años y otro en el de 10 a 14 años¹²⁵. Por otro lado, en el estudio realizado con datos del Registro de Diabetes de Philadelphia detectaron que el grupo de pacientes de raza negra presentaban un pico de máxima incidencia a los 0-4 años de edad y el de raza blanca a los 10-14 años¹²⁶.

Datos a nivel europeo

En amplios estudios europeos, como el realizado en Finlandia se destaca que el pico de mayor incidencia ocurre en el grupo de 5 a 9 años (71,5 casos/10⁵ hab/año)^{95,119}.

Sin embargo en otros países, como en Francia, el grupo de edad de mayor incidencia es el de 10 a 14 años (8,56casos/10⁵ /año)⁹⁶.

Datos a nivel nacional

En relación con el grupo de edad de mayor incidencia en estudios nacionales existen datos contradictorios. Por un lado existen resultados que resaltan al grupo de 10 a 14 años como el de mayor incidencia de DM1 dentro de la población pediátrica, como los realizados en Almería (30,1casos/10⁵hab/año), Navarra¹¹¹, Galicia⁹⁸ y Cáceres¹¹⁴.

Por otro lado existe un grupo de estudios publicados que define el grupo de 5 a 9 años como el de mayor incidencia de DM1, como el estudio de epidemiología de DM1 de Andalucía antes citado (23,46 casos/100 000hab/año)¹⁰⁷, Castilla La Mancha¹⁰⁶ y Murcia¹¹⁵.

En nuestro trabajo, al analizar la proporción de casos por grupos de edad, el de mayor proporción fue el grupo de 5 a 9 años (37%).

En relación con la incidencia estimada, el grupo de mayor incidencia estimada fue el de 10 a 13 años, con 26,03 casos/10⁵hab/año.

Evolución temporal de la edad media al diagnóstico

En relación con la tendencia temporal en la edad media al inicio de la enfermedad, los resultados nacionales son contradictorios. En algunos estudios, como el llevado a cabo en Málaga, se detecta un aumento progresivo en la edad de inicio de 7,8 a 8,7 años durante los 12 años analizados¹⁰⁰, como ocurre en otros estudios a nivel internacional¹²⁷.

Sin embargo, en otros como el de Cataluña, se destaca la tendencia decreciente en la edad al diagnóstico por aumento relativo en el grupo de menores de 5 años²⁷.

En nuestro estudio, la edad media al inicio de la enfermedad fue de 7,5 años, sin diferencias significativas entre sexos ni entre los periodos estudiados.

Donde sí se encuentra una diferencia significativa es en la tendencia temporal de la incidencia en los diferentes rangos de edad, ya detectada en estudios a nivel mundial siendo menor en el grupo de 10 a 14 años (2,1%, IC95%: 1,4-2,8) con respecto al resto de edades (4,8%, IC95%: 3,8-5,9).

Ya en el estudio publicado del periodo de 1980 a 2005 sobre población finlandesa se detectó una mayor aceleración en el grupo de 0 a 4 años de edad(95).

Al analizar la tendencia temporal de la incidencia por grupos de edad en nuestro estudio se ha detectado una tendencia creciente en la aceleración en el grupo de 0 a 4 años y en el de 10 a 13 años.

En el grupo de menores de 5 años la tendencia creciente en la incidencia es homogénea pero en el grupo de edad de 10 a 13 años la tendencia creciente anual asciende hasta el 7% y, a partir de 2005, presenta una desaceleración hasta 2008, donde se produce una nueva aceleración, más acusada que la previa.

Los resultados de nuestro estudio revelan que la variación en el porcentaje de aceleración anual de la incidencia de DM1 presenta un patrón diferencial según los grupos de edad y sexo, por lo que, a pesar de estar posiblemente relacionados con factores medioambientales, estos no afectarían de igual forma a toda la población susceptible.

El grupo de mayor susceptibilidad a estos factores desconocidos es el de varones de 10 a 13 años, ya que en ellos el porcentaje de aceleración anual ha sido significativamente mayor.

E. Análisis por provincias y categoría poblacional

Al analizar la incidencia de DM1 por área geográfica, no se han encontrado diferencias clínico-epidemiológicas entre las dos provincias de la Comunidad Autónoma. Es más, los cambios en la tendencia anual de la incidencia son simultáneos en ambas.

En relación con la categoría poblacional, la muestra estudiada refleja la característica de la población extremeña, al presentar predominio de población rural (62%).

3. Análisis de antecedentes personales y familiares

Los datos destacables obtenidos del análisis de los antecedentes personales y familiares recogidos y su relación con los estudios ya publicados son los siguientes.

A. Antecedentes personales

- No hemos encontrado relación entre la lactancia materna y menor riesgo para desarrollar la enfermedad (proporción de casos con lactancia materna 44,5%, con duración media de 5,5 meses).
- El peso medio de los recién nacidos a término fue de 3180g, siendo similar a la media nacional, por lo que parece que el peso al nacimiento, no puede identificarse, según nuestros resultados, como factor relacionado con la incidencia.
- En nuestro estudio el 55% de los casos en los que se dispone de estudio de haplotipo HLA, presentaba un haplotipo que condicionaba cierta predisposición a padecer la enfermedad, lo que coincide con lo publicado hasta el momento.

B. Antecedentes familiares

- En un tercio de los casos existían antecedentes en familiares de primer o segundo grado de DM1. Este porcentaje es superior al 10% estimado en la literatura.
- El 12% de nuestra muestra tenían antecedentes de enfermedad autoinmune. Este porcentaje es similar al que existe en la población sana.
- El 3,2% de las madres de los pacientes habían padecido diabetes gestacional.

4. Características clínicas al inicio de la DM1

En relación con las características clínicas al inicio de la DM1 se han resaltado los siguientes aspectos de nuestro análisis.

- Un tercio de los pacientes presentaban signos de deshidratación al diagnóstico de la enfermedad.
- En un 7% de los casos existía un antecedente bien definido de proceso infeccioso previo.

A. Síntoma guía que conduce al diagnóstico

En nuestro estudio, la mayoría de los casos (69%) se diagnosticaron por presentar la triada característica de la enfermedad sin asociar cetoacidosis. Al analizarlo por subgrupos cabe destacar que:

- no se han encontrado diferencias significativas en la proporción de casos de cada forma de presentación por sexo y
- en el análisis por grupos de edad, la cetoacidosis diabética es más frecuente en el grupo de menores de 4 años.

Por último no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la forma de presentación y el antecedente familiar de DM1.

B. Estudio de pacientes con cetoacidosis diabética

Al analizar el grupo de pacientes que presentaron cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico de la enfermedad por separado y compararlo con los datos a nivel internacional se han podido extraer las siguientes reflexiones.

Datos a nivel mundial

La frecuencia de cetoacidosis diabética como forma de inicio de la DM1 presenta una gran variabilidad geográfica ya que oscila oficialmente desde un 15% a un 75%¹²⁸. Aunque se han publicado estudios donde esta diferencia es aún mayor, siendo incluso inferior al 15% en algunos países como Suecia donde es de 12, 8%¹²⁹ y superior al 75% como en los Emiratos Árabes donde alcanza cifras del 80%¹³⁰.

Según la Academia Americana de Diabetes (ADA) en Estados Unidos se presenta en aproximadamente el 30% de los nuevos casos de DM1 de forma estable desde 2002 a 2010^{64,131}.

Gracias a los estudios epidemiológicos se han podido detectar factores que podrían influir en la probabilidad de una población de presentar cetoacidosis como forma de diagnóstico de la enfermedad. Algunos de estos factores son la edad menor de 5 años (36% en menores de 5 años y 16% en mayores de 14 años) y el nivel socioeconómico familiar bajo^{37,38,64,128}.

Por otro lado, los casos con algún familiar de primer grado con DM1 presentan menor riesgo de padecer CAD al inicio^{38,64}.

No se ha detectado en los resultados publicados hasta el momento una relación significativa entre el porcentaje de casos con CAD y el sexo del paciente¹²⁸.

La proporción de CAD en el inicio de la enfermedad, por grupos de edad, según datos a nivel mundial, se expone en la siguiente tabla 14.

Tabla 14. Proporción de cetoacidosis al inicio de la DM1 por edad³⁹

Grupos de edad	Proporción de CAD al diagnóstico
0-4años	40-50%
5-9años	15-25%
10-14años	17-28%
15-21años	12-15%

Datos a nivel nacional

La proporción de casos que presentan CAD al inicio de la enfermedad, en España también presenta una gran variabilidad geográfica, como vemos en este resumen.

- Andalucía: 30,29%.
- Cataluña: 36,7%, 50% en <5años²⁷.
- Aragón: 36,6%¹³².
- Galicia: 34,4%⁹⁸.
- Navarra: 33,8%, 39,7% en <5años¹¹¹.
- Murcia: 31,2%¹¹⁵.

En nuestro estudio el 21% de los casos presentaron cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico, siendo de los porcentajes más bajos del territorio nacional.

No se han detectado diferencias epidemiológicas en el grupo de pacientes que presentan CAD al inicio de la enfermedad con respecto al que no presenta acidosis en cuanto a edad, sexo, categoría poblacional o antecedente familiar de DM1.

No se han detectado cambios significativos en la evolución temporal de la proporción de casos en forma de CAD en los 16 años estudiados.

La CAD es más frecuente en el grupo de 0 a 4 años, siendo de un 27,9%, sin modificaciones significativas a lo largo del periodo estudiado.

5. Determinaciones analíticas al inicio de la DM1

A. Valor medio de Hemoglobina glucosilada

El valor medio de HbA1c al diagnóstico de la DM1 fue de 9,8%, sin diferencias entre sexos ni por periodo de años estudiados. Tampoco se han hallado diferencias significativas según la provincia de residencia ni la categoría poblacional.

La existencia o no de antecedentes familiares de DM1 tampoco se ha relacionado de manera significativa con el valor de este parámetro.

El grupo de pacientes de 10 a 13 años presentan mayor HbA1c al diagnóstico, de forma significativa, con respecto al resto de edades.

B. Análisis de autoanticuerpos

Se dispone de perfil de autoanticuerpos al diagnóstico de la DM1 de la mayoría de los casos (57,2% de casos), siendo todos negativos en un 13% de ellos.

En los últimos 16 años, se ha aumentado de forma considerable la proporción de pacientes a los que se les ha solicitado este estudio (38,5% en 1996 y 88,6% en 2001).

Los autoanticuerpos más frecuentemente positivos fueron los anti-islotos pancreáticos (65,7%), seguidos de los anti GAD (36,9%).

Existe una relación inversamente proporcional entre la presencia de Ac anti-insulina y la edad al diagnóstico (p 0,009), ya propuesta en un estudio previo⁵⁹.

Los pacientes con Ac anti-tirosín-fosfatasa tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados por presentar sintomatología compatible (p 0,04). En el grupo de pacientes con estos autoanticuerpos positivos hay significativamente menor proporción de casos asintomáticos en el momento del diagnóstico (4%, frente a 42,9% en el resto).

Esta asociación encontrada en nuestro estudio estaría en consonancia con los estudios previos que afirman la relación de estos anticuerpos con una mayor rapidez en la progresión de la enfermedad. Por otro lado, en relación con este tipo de autoanticuerpos, no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con la edad de presentación de la DM1, como afirman en algunas publicaciones.

Los pacientes con autoanticuerpos anti GAD positivos tienen con mayor frecuencia antecedentes familiares de DM1 (p 0,05), lo que podría traducirse en que en pacientes susceptibles genéticamente a padecer DM1, los autoanticuerpos anti GAD juegan un papel especialmente importante en la etiopatogenia. Esto podría estar en relación con la asociación propuesta entre este tipo de autoanticuerpos y un haplotipo concreto de HLA⁵⁹.

6. Asociación con otras enfermedades autoinmunes

A. Enfermedad autoinmune tiroidea

Uno de cada 10 pacientes en nuestro estudio padece enfermedad tiroidea autoinmune, sin haberse hallado relación con el sexo o la edad o el año de inicio de DM1. Esta proporción es menor a la publicada, que postula que, en pacientes con DM1 la proporción de casos con EAT es de hasta el 28%. Aunque la proporción hallada en nuestro estudio es superior a la aceptada para la población sin diabetes.

B. Enfermedad celíaca

En el 5% de los casos existe además EC, lo que es similar a lo conocido hasta el momento, que estima una proporción de 5-9%, siendo además mayor a la proporción en población sana (1%).

En nuestro estudio, es más frecuente la EC en el grupo de niñas (p 0,043).

En nuestro estudio, la enfermedad celíaca se asocia a tener menor edad al inicio de la DM1 (p 0,024).

Estas dos asociaciones no han sido referidas en la literatura previamente.

C. Otras

En el 2,5% de los casos de nuestro estudio existe déficit de IgA.

Ninguno de los casos estudiados ha presentado adrenalitis autoinmune en el seguimiento hasta el momento.

7. Epidemiología de la DM1 en menores de 5 años

La tasa estandarizada por sexo para este grupo de edad es de 20,15 casos /10⁵ menores de 5 años, con el pico de máxima incidencia en 2009. No se han hallado datos de tendencia creciente en la incidencia en el periodo estudiado.

Existe predominio del sexo masculino en este grupo etario (21,87casos/10⁵ sobre 17,66 en las niñas).

La proporción de CAD al diagnóstico en menores de 5 años ha sufrido un aumento significativo en los últimos 16 años.

No existen diferencias significativas del grupo de menores de 5 años con respecto a los valores de HbA1c al diagnóstico.

En este grupo, los autoanticuerpos más frecuentemente positivos fueron los anticuerpos anti islotes pancreáticos (65%) seguidos de los anticuerpos anti GAD (34,2%).

CONCLUSIONES

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años

1. Existe gran heterogeneidad en la metodología aplicada en los estudios epidemiológicos sobre DM1 tanto a nivel nacional como internacional.

2. La incidencia estimada de DM1 en Extremadura en menores de 14 años, para el periodo de 1996 a 2011, es de 22,67 casos/10⁵ habitantes/año, con una tendencia anual creciente compuesta por dos tramos: el primero de 1996 a 2004 donde la tendencia creciente es del 6,6% y el segundo, hasta 2011, con una tendencia del 5,6%.

3. No se han encontrado diferencias en la incidencia estimada de DM1 según el área geográfica de residencia.

4. La incidencia estimada de DM1 en Extremadura, de 1996 a 2011 es mayor en niños que en niñas, siendo de 26,19 casos/10⁵ hab/año y de 19,46 casos/10⁵ hab/año respectivamente.

5. La edad media de inicio de la DM1 en Extremadura, en población pediátrica, es de 7,5 años.

La incidencia estimada de DM1 en Extremadura por edad al diagnóstico es de 19,74 casos/10⁵ hab/año en menores de 5 años; 23,08 casos/10⁵ hab/año en el grupo de 5 a 9 años y de 26,03 casos/10⁵ habitantes/año en el de 10 a 13 años.

6. En el grupo de menores de 5 años, la incidencia se ha mantenido estable en el periodo estudiado, sin diferencias según el sexo.

7. En este estudio no se ha detectado asociación con los posibles factores de riesgo relacionados con la DM1 conocidos hasta el momento.

8. La proporción de cetoacidosis al diagnóstico de DM1 en Extremadura es del 21% de forma estable durante el periodo estudiado salvo en el grupo de menores de 5 años donde se ha detectado un aumento anual progresivo. No existen otras diferencias en la proporción de cetoacidosis al diagnóstico en el resto de grupos de edad o según sexo, categoría poblacional o presencia o no de antecedente familiar de DM1.

9. En relación con el estudio de autoanticuerpos al diagnóstico de la enfermedad, las conclusiones son:

- los autoanticuerpos más frecuentemente positivos fueron los anti-islotos pancreáticos.
- Existe una relación inversamente proporcional entre la presencia de Ac anti-insulina y la edad al diagnóstico.
- La presencia de Ac anti-tirosin-fosfatasa aumenta la probabilidad de presentar síntomas al diagnóstico.
- Los pacientes con Ac anti GAD positivos tienen con mayor frecuencia antecedentes familiares de DM1 ($p < 0,05$).

10. El 10% de los pacientes pediátricos con DM1 en Extremadura presenta enfermedad tiroidea autoinmune y el 5%, enfermedad celíaca, siendo más frecuente en las niñas. Además se ha detectado la asociación de esta enfermedad con la presentación más temprana de la DM1.

Capítulo VI. Conclusiones

ANEXO A: REFERENCIAS

1. Last JL, International Epidemiological Association. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press. 2008.
2. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 22ed. Madrid (Spain); 2001.
3. Lloyd GE, Chadwick J, Mann W. Hippocratic writings. Penguin Classics; 1983. 384.
4. Hipócrates. Tratado de Hipócrates de los aires, aguas y lugares. 1808.
5. Graunt J. Natural and political observations made upon the bills of mortality. London; 1662.
6. Sutton G. Putrid gums and “dead men”s cloaths’: James Lind aboard the Salisbury. J R Soc Med. 2003;96:605–8.
7. Bernoulli D. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. Rev Med Virol. 2004;14(5):275–88.
8. Cerda J, Gonzalo L. John Snow , la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. Rev Chil Infect. 2007;24(4):331–4.
9. Morabia A. Pierre-Charles-Alexandre Louis and the evaluation of bloodletting. J R Soc Med. 2006 Mar;99(3):158–60.
10. Lilienfeld D. Celebration: William Farr (1807 1883) an appreciation on the 200th anniversary of his birth. Int J Epidemiol. 2007;36(5):985–7.
11. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. 2002;23(4):373–8.
12. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. Horm. 2002;11(1):109–13.
13. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986;314(21):1360–8.
14. World Health Organisation, International Diabetes Federation. Diabetes Care and Research in Europe: the St Vincent Declaration. G Ital Diabetol. 1990;10:143–4.

15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;36(1):67–74.
16. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(1):62-9.
18. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann intern Med*. 2011;154(5):303–9.
19. Expert Comitee on the diagnosis and classification od diabetes mellitus. Report of the expert committee on the description of diabetes categories of diabetes of glucose. *Diabetes*. 2002;25(1):5–20.
20. Jeanine M Baisch B, Tracy Weeks B, Rohert Giles PD, Marie Hoover P. Analysis of HLA-DQ genotypes and usceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;28:1836–41.
21. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):533–42.
22. Awa WL, Boehm BO, Kapellen T, Rami B, Rupprath P, Marg W, et al. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):97–104.
23. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808–15.
24. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1821–3.
25. Andrén Aronsson C, Uusitalo U, Vehik K, Yang J, Silvis K, Hummel S, et al. Age at first introduction to complementary foods is associated with sociodemographic factors in children with increased genetic risk of developing type 1 diabetes. *Matern Child Nutr*. 2013.

26. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev*. 2012;70(9):509–19.
27. Borrás Pérez M V. Diabetes Mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989 a 2002 [master's thesis]. *Diabetes*. Universidad Autónoma de Barcelona; 2006. 378.
28. Bilous R, Donnelly R. *Handbook of Diabetes*. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
29. Sterner Y, Törn C, Lee H-S, Larsson H, Winkler C, McLeod W, et al. Country-specific birth weight and length in type 1 diabetes high-risk HLA genotypes in combination with prenatal characteristics. *J Perinatol*. 2011;31(12):764–9.
30. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(7):914–22.
31. Ma RCW, Chan JCN. Incidence of childhood type 1 diabetes: a worrying trend. *Nature*. Nature Publishing Group; 2009;5(10):529–30.
32. Green A, Patterson CC, Study T. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989 ± 1998. *Diabetologia*. 2001;44(3):3–8.
33. Soria J, Garagorri JM, Rodríguez M, Rodríguez G, Larrad L, Elizalde M. Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(1):112–6.
34. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, Huhtala H, Ilonen J, Veijola R, et al. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(1):276–9.
35. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398–404.
36. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res*. 2002;57(1):6–11.
37. International Diabetes Federation. *Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in Childhood and adolescence*. Brussels; 2011. 128.
38. Dunger DB, Sperling MA, Acerini C, Bohn DJ. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188–94.

39. Deneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(3):847–58.
40. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year 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(4):246–51.
41. Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de práctica clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2012.
42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 15th ed. London: NICE; 2004.
43. Yu L, Rewers M, Gianani R, Kawasaki E, Zhang Y, Verge C, et al. Antiislet autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4264–7.
44. Palmer J et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;23:1337–9.
45. Bizzarri C, Benevento D, Ciampalini P, Patera Ippolita P, Schiaffini R, Migliaccio A, et al. Clinical presentation and autoimmune characteristics of very young children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(11):1151–7.
46. Jung ES, Han DK, Yang EM, Kim MS, Lee D-Y, Kim CJ. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(2):76–9.
47. Yokota I, Shima K. [GAD antibody in IDDM]. *Rinsho Byori*. 1998;46(4):331–7.
48. Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(1):31–3.
49. Mire-Sluis AR, Gaines Das R, Lernmark A. The World Health Organization International Collaborative Study for islet cell antibodies. *Diabetologia*. 2000;43(10):1282–92.
50. Bingley P. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;95:25–33.

51. Wu Y-L, Ding Y-P, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2013;9(7):666–79.
52. Lampasona V, Schlosser M, Mueller PW, Williams AJK, Wenzlau JM, Hutton JC, et al. Diabetes antibody standardization program: first proficiency evaluation of assays for autoantibodies to zinc transporter 8. *Clin Chem.* 2011;57(12):1693–702.
53. Salonen KM, Ryhänen S, Härkönen T, Ilonen J, Knip M. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age, metabolic state and HLA DR genotype in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2013.
54. Achenbach P, Warncke K, Naserke HE, Williams AJK, Bingley PJ, Bonifacio E, et al. Stratification of type 1 Diabetes Risk on the Basis of Islet Autoantibody Characteristics. *Diabetes.* 2004;53:384–92.
55. Torres Lacruz M, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila a, González Casado I, Hermoso López F, et al. [Current status and recommendations on the use of continuous blood glucose monitoring systems in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(2):134.1–6.
56. Barrio Castellanos R RPP. Insulinoterapia en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:65–75.
57. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1211–3.
58. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
59. De Graaff LCG, Smit JW a, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Neth J Med.* 2007;65(7):235–47.
60. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1181–5.

61. Hansen D, Bennedbaek FN, Høier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(2):245–51.
62. Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S, Rilva A, Mäenpää J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Res*. 1990;13(4):151–6.
63. Castaño González L, Bilbao Catalá J, Calvo Martínez B. Endocrinología y autoinmunidad. In: Pombo Arias M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 1997. 105–7.
64. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186–212.
65. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: Ergón S.A., editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2. 2012;47–54.
66. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2517–24.
67. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun*. 1999;13(1):143–8.
68. Baker P, Fain P, Kahles H, Yu L, Hutton J, Wenzlau J, et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):1573–8.
69. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):128–34.
70. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev*. 2011;20:161–72.
71. Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. DERI Mortality Study Group. *Diabetes Epidemiology Research International*. *Diabetologia*. 1997;40(2):212–6.

72. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia*. 1999;42(5):499–518.
73. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 1955;51(5):3353–61.
74. Giménez M, Nicolau J, Vidal J, Casamitjana R, Conget I. Phenotype changes at the onset of type 1 diabetes in young adults from a mediterranean area throughout the last decade. *Acta Diabetol*. 2008;45(2):87–90.
75. Zimmet P, Taft P, Guinea A, Guthrie W, Thoma K. The high prevalence of diabetes mellitus on a Central Pacific Island. *Diabetologia*. 1977;13(2):111–5.
76. Harris MI, Modan M. Screening for NIDDM. Why is there no national program. *Diabetes Care*. 1994;17(5):440–4.
77. WHO DIAMOND Project Group. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 1990;13(10):1062–8.
78. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
79. Ruwaard D, Hirasing RA, Reeser HM, van Buuren S, Bakker K, Heine RJ, et al. Increasing incidence of type I diabetes in The Netherlands. The second nationwide study among children under 20 years of age. *Diabetes Care*. 1994;17(6):599–601.
80. Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish Childhood Diabetes Study Group. *Acta Paediatr*. 2000;89(10):1231–7.
81. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MVL, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002;25(5):840–6.
82. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857–66.
83. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516–26.

84. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Gan D, editor. Vasa. Brussels; 2008.
85. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. Elsevier; 2009;373:2027–33.
86. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144–50.
87. Pemberton, J. Good Epidemiological Practice (GEP). IEA. Guideline for Proper Conduct in Epidemiologic Research. 2007.
88. INE: ¿Qué tipos de cifras de población publica el INE?. España: Instituto Nacional de Estadística; 2013.
89. Richard F. Hamman M, Dana Dabelea M, Angela D. Liese P, Lenna L. Liu, MD M, Jennifer W. Talton M, Andrea Anderson M. Estimation of Completeness of Case Ascertainment Using Capture-Recapture. 2013. p. 9.
90. Giuseppeverlato M, MuggeoMICHELE MUGGEO M. Capture-recapture method in the epidemiology of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):759–64.
91. Seber G. The effects of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics*. 1970;26(1):13–22.
92. Ministerio de Agricultura A y MA. Dossier Autonómico. Comunidad Autónoma de Extremadura. Madrid; 2012.
93. Instituto Galego de Estadística. Panorama de mográfico de las Comunidades Autónomas. Xunta de Galicia, editor.
94. Luisa M, Martínez M, José J, Blanco R. Modelo de Presentación de la Tesis Doctoral en Ciencias de la Salud. 2010. 32.
95. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371:1777–82.

96. Mauny F, Grandmottet M, Lestradet C, Guitard J, Crenn D, Floret N, et al. Increasing trend of childhood Type 1 diabetes in Franche-Comté (France): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(4):325–9.
97. Newhook L a, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes. BMC Research Notes;* 2012;5(1):628–31.
98. Conde B, C. Heredia JC, Pavón A, Lazaro P, Chamorro J, Fariña P. Incidencia y características clínicas de los nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 en Galicia: años 2001-2010. Poster presentado en: XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2001.
99. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España , 2001-2002). *An Pediatr (Barc).* 2005;62(2):123–7.
100. López Siguero J, Martínez-Aedo Ollero M, Moreno Molina J, Lora Espinosa A. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr.* 1997;47:17–22.
101. López-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina J a. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1099.
102. Muiña PG, Ferrer LS, Barchino DM, Garrido AM, De BT, Barea FA. Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1A en la provincia de Ciudad Real. *An Esp Pediatr.* 2001;55:213–8.
103. Luziriaga C, San Roman M, Argumosa A, Castaño L, Bilbao R. Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1. *Bol Pediatr.* 2002;42:283–95.
104. Carrillo Dominguez A, I G de E de la SC de E y N. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clin Esp.* 2000;200(5):257–60.
105. Bahillo M, López FH, Fernández JAG, Castilla OF. 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.

106. Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez G, Santillana Ferrer L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)*. 2011;1-9.
107. Gómez Gila J, López-Sigueros JP y G andaluz de DI. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2:14.
108. García-García E, Gámez-Gómez M., Aguilera-Sánchez P, Bonillo-Perales A. Incidencia en Almería de 2001 a 2005. *Med Clin*. 2006;127(11):435-6.
109. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Barrios Castellanos R, Ramírez Fernández J, Argente Oliver J, González Vergaz A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children: results from the population registry of the Madrid region, 1997-2005. *Med Clin*. 2009;132:545-8.
110. Chueca M, Oyarzabal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-91). *Acta paediatr*. 1997;86(6):632-7.
111. Castro-feijóo L, Sancho AL. Epidemiología de debut de diabetes tipo I en niños menores de 15 años en Navarra. Poster presentado en: XXXIV Congreso Nacional de Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;(3):117.
112. Camarero G, Terrón R, Ahmed H, Álvarez G, Salas M. Estudio descriptivo de diabetes infantil en el área de salud de Mérida. *Foro Pediátrico*. 2008;8-12.
113. Méndez Pérez P, Hernández Domenecha R, Núñez Estévez M, Pérez Rodríguez C. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en el Hospital Materno Infantil de Badajoz. *Vox Paediatr*. 2005;13(2):31-8.
114. Lora-Gómez RE, Morales-Pérez FM, Arroyo-Díez FJ. Incidence of Type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(2):169-74.
115. Muñoz AE, Tello JM, Martínez DC, Macías AG, Conesa MR. Diabetes tipo 1, revisión de 10 años de debuts en un hospital terciario (2003-2012). Incidencia en nuestras áreas de referencia. Poster presentado en: Congreso SEEP. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4(1):175-94.
116. Soltész G, Patterson C, Dahlquist G. Diabetes in the Young : a Global Perspective. *IDF Diabetes Atlas*. 2012. 1-36.

117. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–7.
118. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary-the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):21–5.
119. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427–8.
120. Mäkinen M, Simell V, Mykkänen J, Ilonen J, Veijola R, Hyöty H, et al. An Increase in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Preceded a Plateau in Type 1 Diabetes Incidence in Finnish Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2014.
121. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):577–81.
122. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G. 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(1):57–62.
123. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB, Lawrence JM, Linder B, et al. Diabetes in non-hispanic white youth. *Diabetes Care*. 2009;32(2):102–11.
124. 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(3):366–71.
125. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. En: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA [cited 2014 Sep 25].
126. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, Murphy KM, Aguilar A, Rezvani I, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* [Internet]. 2013;36(6):1597–603.
127. Derraik JGB, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. 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(2).

128. Wolfsdorf J, Nicole Glaser M, Mark A. Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1150–9.
129. Usher-Smith J a, 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(11):2878–94.
130. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5):1258–66.
131. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford D a, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938–45.
132. Barreiro SC, Rigual MR, Lozano GB, Pilar M, Val R, Luisa M, et al. Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón : 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4(1):13–21.

ANEXO B: HOJA DE REGISTRO DE CASOS

Registro de datos recogidos

Badajoz. HMI. Servicio de Pediatría Noemí Fuentes Bolaños

DATOS GENERALES

Fecha de nto Sexo V M

Provincia B C Localidad Código postal

Hospital de procedencia

DATOS DEL DEBUT:

Fecha diagnóstico Edad debut ____ años

Fecha 1ª dosis de insulina

Debut: Cetoacidosis Clínica típica Casual Otros

Exploración física: S N

ANTECEDENTES:

• **Familiares** S N

DM 1 DM2 Otras autoinm.

• **Personales**

- **Neonatales:**

Embarazo normal S N Patología:

Parto Eutócico Distócico Cesárea

PRN ____g Período neonatal: Lactancia materna

- **Otros:**

Vacunas: S/N **Alergias:** S/N **Ttos.** S/N/D

Patología previa: S/N/D

Enfermedades asociadas: S/N - Enf. Celiaca: S/N - Tiroiditis: S/N

Otras enfermedades

DATOS DE LABORATORIO

	Ac al diagnóstico	Ac más tarde
HLA <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Déficit de Ig <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HbA1C	<input type="text"/>	<input type="text"/>
%	<input type="text"/>	<input type="text"/>
%	<input type="text"/>	<input type="text"/>

La Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 14 años. Estudio epidemiológico en Extremadura (1996 - 2011)

ANEXO C: HOSPITALES QUE HAN PARTICIPADO EN EL ESTUDIO

- Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Hospital Materno Infantil.
- Hospital de Mérida.
- Hospital San Pedro de Alcántara (Complejo Hospitalario de Cáceres).
- Hospital Virgen del Puerto (Complejo Hospitalario de Plasencia).
- Hospital de Don Benito-Villanueva de la Serena.
- Complejo Hospitalario Llerena-Zafra.
- Hospital Ciudad de Coria.
- Hospital Campo Arañuelo (Navalmoral de la Mata).

ANEXO D: COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO

- Fuentes-Bolaños, N. Simultaneous changes in trends in Incidence of Children Diabetes Type 1 in distant geographic regions. 53rd ESPE Meeting. Dublin, 2014. (Comunicación).
- Fuentes-Bolaños, N. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Extremadura, Spain (1996-2011). IX Joint Meeting of Paediatric Endocrinology. Milan, 2013. (Comunicación).
- Fuentes Bolaños, N. Epidemiología de la diabetes Mellitus tipo 1 en la población pediátrica de Badajoz. XXXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pamplona. Mayo, 2013 (Póster).
- Fuentes Bolaños, N. Análisis epidemiológico de la forma de presentación del debut diabético en Extremadura en los últimos 16 años. XIX Reunión de la SEUP. Granada, 2013 (Póster).
- Fuentes Bolaños, N. Epidemiología de la diabetes Mellitus tipo 1 en la provincia de Cáceres entre 1996 y 2011 y análisis de las enfermedades autoinmunes asociadas. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad española de Diabetes. Sevilla, 2013 (Comunicación).

