

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
MEXICANOS: VARIACION ESTACIONAL**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA

DRA. GUILLERMINA CHABLE C.

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

MÉXICO D.F.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS: VARIACION ESTACIONAL

DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
POSTGRADO

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y

**DR. CARLOS ROBLES VALDES
BUSTAMANTE**
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

DRA. NELLY ALTAMIRANO
TUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

MATERIAL Y METODOS

ANEXOS

BIBLIOGRAFIA

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: VARIACION ESTACIONAL

INTRODUCCION: La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es la enfermedad metabólica más frecuente en pediatría. La DM 1 es una enfermedad autoinmune; los genes de susceptibilidad se expresan por la presencia de disparadores externos ambientales. México es un país de baja incidencia de DM1 (2.5-5 caso / 100 000 niños de 6-14 años). Los factores ambientales son determinantes en la etiología de la DM 1, y estos factores pueden cambiar de acuerdo con las estaciones.

OBJETIVO: Analizar la estacionalidad al nacimiento en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y METODOS: Estudiamos los pacientes con diagnóstico de DM 1, que acudieron a la consulta externa de la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP en los últimos 20 años. Revisamos los expedientes clínicos, consignamos sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico y con ellos establecimos el mes y estación al nacimiento y al diagnóstico. De acuerdo con la distribución de los datos obtuvimos las medidas de tendencia central. Las diferencias en la frecuencia de DM1 entre sexo se realizaron por prueba de X^2 . La variación estacional se analizó por prueba de Fisher's. Correlacionamos la estación al momento del diagnóstico con las variables dependientes. Consideramos significativa una $p < 0.05$. Utilizamos el programa SPSS-PC.

RESULTADOS: Presentamos 435 pacientes con DM1 (238 mujeres y 197 hombres). Encontramos mayor frecuencia de pacientes nacidos en septiembre (14%) y mayo (9.7%) y menor en los nacidos en diciembre (6.9%), julio (7.1%) . El 22.8% se diagnosticó en la primavera, el 26% en el verano, 24.8% en el otoño y 26.2% en el invierno. Los meses con mayor número de casos al diagnóstico fueron febrero (10.8%), agosto (10.3%), junio y noviembre (9.7% cada uno), y la menor frecuencia en abril (4.6%) y en julio (5.7) y diciembre (6.9%). La edad al diagnóstico es menor en los pacientes que se diagnostican durante el verano e invierno (8.5 ± 4 vs 9.1 ± 3.8 años, $p < 0.04$). El 62% de los pacientes, presentaba cuadro infeccioso al momento del diagnóstico.

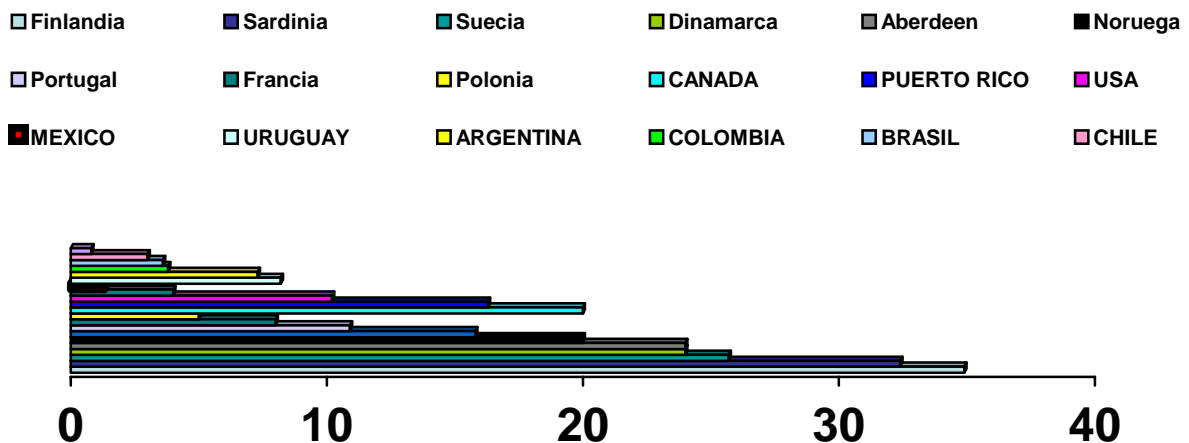
CONCLUSIONES: La DM 1 en México, parece tener también variación estacional al nacimiento y al diagnóstico. Encontramos mayor frecuencia de pacientes nacidos en septiembre (14%) y mayo (9.7%), en tanto que el menor número de pacientes nacen en diciembre y julio ($p < 0.05$). Al diagnóstico encontramos mayor frecuencia durante el verano y el invierno y menor en primavera y otoño ($p < 0.05$). Un proceso infeccioso se presenta al momento del diagnóstico en el 62% de los pacientes, siendo las más frecuentes la infección de vías respiratorias y de genitales externos. La gastroenteritis sólo se presentó en invierno y verano. Para confirmar estos hallazgos se requieren estudios multicéntricos regionales y nacionales. Es importante realizar estudios multicéntricos para conocer la estacionalidad de la DM 1 en toda la población infantil de México

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es la enfermedad metabólica más frecuente en pediatría. La DM 1 es una enfermedad autoinmune que requiere de disparadores externos ambientales para expresar los genes de susceptibilidad. La historia natural de la DM 1 implica un período prepatogénico muy largo, durante el cual se inicia la destrucción de la célula beta seguida de alteraciones bioquímicas que años después se manifestarán clínicamente, con un pico de incidencia entre los 9 a 12 años de edad.¹

La incidencia mundial de DM1 varía más que cualquier otra enfermedad crónica. Hay un gradiente de 30 a 60 en la incidencia entre Finlandia 35/100 000/año versus 0.7 en Corea y México².

El proyecto DIAMOND³ de la OMS (1995) es una investigación de la incidencia, genética y evolución de la DM1 en el mundo, participan más de 120 centros en 69 países e incluye el 5% de los niños con DM1 en el mundo. El objetivo es comparar la incidencia y los factores genéticos en diferentes poblaciones.



Incidencia de DM1 por países. La Tasa se expresa en Número de casos /100 000 niños/año.

En países de alta incidencia la prevalencia de haplotipos asociados con susceptibilidad a DM1 (DQ8: DR3/DR4/DQ asp 57 negativo), es mayor que en poblaciones de baja incidencia.

¹ Sperling M. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 269-283.

² Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, Laporte R, for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 883-892.

³ La Porte RE, Tuomilehto J. The DiaMOnd Project. *Pract Diabetes Int* 1995 ; 12 : 93.

En México, la presencia de DMI esta asociada a los mismos haplotipos de susceptibilidad⁴.

En los países de alta incidencia de DM1, la variación estacional se asocia al predominio de infecciones respiratoria en general. Aunado con brotes endémicos de infecciones por coxsakie virus.

En muchos países europeos la incidencia de DM1 ha sido ampliamente estudiada. Alemania tiene una alta incidencia entre los meses de noviembre y febrero y una disminución en los meses de mayo a agosto⁵.

Las investigaciones epidemiológicas en población hispana en USA es una fuente de mezcla de condiciones genéticas, sociales, económicas y geográficas de la DM1. Los datos disponibles muestran que existe variación de hasta 10 veces con respecto al riesgo de desarrollar DM1 entre los individuos latinos en Estados Unidos y otras poblaciones, como por ejemplo, en Perú^{6, 7}.

La población migrante está expuesta a factores ambientales de riesgo en las áreas en las que se establecen pero retienen la predisposición genética de su grupo étnico. La alta incidencia de DM1 de niños puertorriqueños en Chicago y Philadelphia 15-18 casos/100 000 niños/año es similar a la encontrada en niños que siguen viviendo en Puerto Rico 18 casos/100 000/año. Esta población parece ser la única cuya incidencia de DM1 no cambia cuando emigra⁸.

Los datos del INEGI⁹ en México indican que el 60% de la población es mestiza, el 30% indígena, 9% caucásica y 1% de otro origen. México es un país de baja incidencia de DM1 (2.5-5 casos / 100 000 niños de 6-14 años). La incidencia es más alta en la ciudad, que en las áreas semirurales o rurales. El estudio de Aude y cols¹⁰ en Veracruz-Boca del Río, es el primer estudio validado de la baja incidencia de DM 1 en México: 1.15 casos / 100 000 niños menores de 15 años (IC 95% 0.75-1.70) entre enero de 1978 y diciembre de 1992. La incidencia más alta se registró en 1988 [3.4/100 000 (1.12-8.07)]. El 66% de la población de Aude¹¹ fue mestiza y el 34% caucásica, y observó un gradiente de incidencia de 1.15/100 000 en mestizos versus 4.15/100 000 en caucásicos. Este estudio demuestra que la población mexicana parece ser de las de menor

⁴ Gorodezky C, Olivo A, Debaza H, Rodríguez N, Altamirano N, Robles C. Mecanismos moleculares de susceptibilidad y protección dependientes de MHC en la diabetes tipo 1 en mexicanos. *Gac Med Mex.* 1995; 131: 395-403.

⁵ Neu A, Kehrner M, Hub R, Ranke M. Incidence of IDDM in german children aged 0-14 years. *Diabetes care* 1997; 20: 223-226.

⁶ Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, Laporte R, for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 883-892.

⁷ Llanos G, Libman I. Diabetes in the Americas. *Bulletin of PAHO* 1994; 28: 285-301.

⁸ Frazer T, González L, Hawk B. Incidence of IDDM in children living in Puerto Rico. *Diabetes Care*, 1998; 21:744-746.

⁹ INEGI: Censo General de Población y Vivienda. 2000.

¹⁰ Aude O, Libman I, Altamirano N, Robles C, LaPorte R. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Río, Veracruz. *Diabetes Care* 1998, 21: 1372-1373 (Letters).

¹¹ INEGI: Censo General de Población y Vivienda. Estado de Veracruz, 1990

riesgo de presentar DM1 dentro de la población mestiza con ancestros españoles.



Historia Natural: La DM1 se manifiesta clínicamente cuando la población de células beta es menor del 20% que la de los individuos sanos.

Factores potenciales disparadores de la DM1.

Los virus son uno de los factores mejor identificados como disparadores de la DM1¹². Ciertos virus se conocen como pancreatropicos, entre ellos Coxsackie B4, sarampión y otros enterovirus. El virus coxsackie B tiene un papel prominente por su gran parecido en la secuencia entre su proteína P2-C y el autoantígeno de la célula beta GAD 65¹³. Inmunidad celular y humoral a determinantes comunes al GAD y al coxsackie se ha demostrado en pacientes con DM1. La recuperación puede presentarse en individuos no genéticamente susceptibles a DM1, pero mecanismos autoinmunes pueden iniciarse en individuos con predisposición genética. Los virus o agentes relacionados puedan actuar como eventos disparadores para DM1, que actúan como un superantígeno en un mimetismo molecular contra la célula beta. La correlación entre la edad en la cual el paciente estuvo expuesto a la infección viral y la inducción de la enfermedad no se conoce; sin embargo la alta incidencia de

¹² Yoon J. A new look at viruses in type I diabetes. Diabetes Metab Rev 1995; 11: 83-107.

¹³ Canelli F, Manzaroli d, Renzini C, Casali F et al. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. Diabetes care 2000; 23: 1021 (letters)

DM 1 en pacientes con rubéola congénita muestra que el proceso puede iniciarse in útero. Cabe resaltar que las infecciones virales son estacionales.

Variación Estacional al nacimiento. Los estudios en la literatura reportan diferencias significativas en el mes de nacimiento y en la variación estacional en niños con DM1, existe una frecuencia mayor durante la primavera y el inicio del verano y pocos en el invierno comparados con la población general^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}.

La observación de mayor incidencia de DM 1 en otoño e invierno en Australia (Melbourne) y USA (Galveston, Pittsburgh y Gainesville) es compatible con la hipótesis de que el inicio de la DM1 se asocia con infecciones virales que varían estacionalmente. En USA el pico de incidencia fue en los meses de enero a abril, en tanto que en Australia fue mayo a agosto, con una diferencia significativa ($p < 0.01$)²⁴. La marcada variación estacional en niños estadounidenses menores de 6 años comparados con niños mayores es

¹⁴ Willis JA, Scout RS, Darlow BA, Lewy, Ashkenazi, Laron. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury New Zealand. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 5: 645-7

¹⁵ Kordonouri O, Shugan, Lewy H. Ashkenazi, Laron Z. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161: 291-2

¹⁶ Hummel M, Lewy H, Ziegler AG, Ashkenazi I, Laron Z. Pattern of Month of Birth in diabetic and non diabetic adults. *Isr. Med Assoc. J.* 2002; 4: 74.

¹⁷ Collado-Mesa F, Diaz-Diaz O, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and type diabetes onset in children (0-14 year) in Cuba. *Diabetes Met.* 2001; 18: 939-40

¹⁸ Laron Z. Seasonality of birth in children with diabetes. Maternally transmitted infection might increase risk of diabetes. *BJM.* 2000; 320: 716

¹⁹ Hummel M, Ziegler AGL, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. IAA/GAD-Positive offspring of diabetic parents have a different seasonality in month of birth than antibody-negative offspring. *Diabetes care* 2001; 24: 2001.

²⁰ Fichera G, Arpi ML, Squatrito S, Purrello F, Ashkenazi, Laron Z. Seasonality of month of birth of children (0-14 years old) with type 1 diabetes mellitus in District of Catania. *Pediatr Endocrinol Metab* 200; 14:95-6.

²¹ Ye J, Chen EG, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 461-4

²² Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative group for Epidemiology of IDDM. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 781-3

²³ Ursic-Bratina N, Battelino T, Krisnik C, Laron - Kenet T, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. *Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 47-52

²⁴ Flegler F, Rogers K, Gras A, Rosebloom A, et al. Age, sex, and season of onset of juvenile diabetes in different geographic areas. *Pediatr* 1979; 63: 374-379.

consistente con la mayor incidencia de infecciones de vías respiratorias superiores.

En México la presencia de DMI se ha reportado asociada a los mismos haplotipos de susceptibilidad. Este es el primer estudio en el que se estudia si existe pico estacional de infección viral asociada con pico estacional de DM1.

En el Instituto, en un estudio piloto de 91 pacientes con DM1 (38 mujeres y 53 hombres) encontramos que en el 15% se diagnosticó en la primavera, el 31% en el verano, 14% en el otoño y 40% en el invierno. Los meses con mayor número de casos al diagnóstico fueron febrero, julio, septiembre y noviembre (11% cada uno), y la menor frecuencia en abril (4.4%) y en febrero, mayo y diciembre (5.5% cada uno). En la literatura se reportan mayor número de niños con DM1 nacidos invierno/primavera en Inglaterra, Holanda, y Japón²⁵.

Para confirmar si existe variación estacional en la incidencia DM1, que es nuestra pregunta a resolver, decidimos realizar este estudio incluyendo a toda nuestra población con DM1. Si confirmamos variación estacional en la incidencia de DM 1 analizaremos en estudios subsecuentes que tipo de infección viral está asociada.

²⁵ Jongbloet P, Groenewoud H, Hirasing R, Van Buuren. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in the Netherlands. Diabetes care (Letters)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM 1 en México, parece tener también variación estacional, siendo más frecuente su diagnóstico durante el verano y el invierno. Un proceso infeccioso se presenta al momento del diagnóstico en el 62% de los pacientes, siendo las más frecuentes la infección de vías respiratorias y de genitales externos. La gastroenteritis sólo se presentó en invierno y verano.

Los estudios en la literatura reportan diferencias significativas en el mes de nacimiento y en la variación estacional en niños con DM1, mayor frecuencia durante la primavera y el inicio del verano y pocos en el invierno comparados con la población general^{1, 2}.

El Servicio de Endocrinología del INP desde su creación, cuenta con una Clínica de Diabetes, y estimamos que se han atendido alrededor de 1000 pacientes en estos 32 años, por lo que el análisis epidemiológico nos proporcionaría evidencias científicas sobre factores ambientales, específicamente la variación estacional al nacimiento y al diagnóstico que no hemos examinado.

¿Existe mayor incidencia de DM 1 en niños y adolescentes concebidos durante el verano?

¿La frecuencia de DM1 es más alta en niños que nacen en primavera y verano?

¹ Laron Z Incidence and seasonality of type 1 diabetes mellitus –What now
J.Pediatr Endocrinol Metab 2002.may 15(5):573-5

² Fichera G, Arpi ML,Squatrino S,Purrello F, Ashkenazi, Laron Z. Seasonality of month of birth of children(0-14 years old) with type 1 diabetes mellitus in District of Catania. Pediatr Endocrinol Metab 200; 14:95-6

consistente con la mayor incidencia de infecciones de vías respiratorias superiores.

En México la presencia de DMI se ha reportado asociada a los mismos haplotipos de susceptibilidad. Este es el primer estudio en el que se estudia si existe pico estacional de infección viral asociada con pico estacional de DM1.

En el Instituto, en un estudio piloto de 91 pacientes con DM1 (38 mujeres y 53 hombres) encontramos que en el 15% se diagnosticó en la primavera, el 31% en el verano, 14% en el otoño y 40% en el invierno. Los meses con mayor número de casos al diagnóstico fueron febrero, julio, septiembre y noviembre (11% cada uno), y la menor frecuencia en abril (4.4%) y en febrero, mayo y diciembre (5.5% cada uno). En la literatura se reportan mayor número de niños con DM1 nacidos invierno/primavera en Inglaterra, Holanda, y Japón²⁵.

Para confirmar si existe variación estacional en la incidencia DM1, que es nuestra pregunta a resolver, decidimos realizar este estudio incluyendo a toda nuestra población con DM1. Si confirmamos variación estacional en la incidencia de DM 1 analizaremos en estudios subsecuentes que tipo de infección viral está asociada.

Justificación

La variación estacional al nacimiento y la fecha al diagnóstico en niños con DM1, se conoce a nivel mundial. En México este es el primer estudio que investiga la variación estacional al nacimiento.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es la enfermedad metabólica más frecuente en pediatría. La DM 1 es una enfermedad autoinmune, que para que se expresen los genes de susceptibilidad se requiere de disparadores externos ambientales. México es un país de baja incidencia de DM1 (2.5-5 caso / 100 000 niños de 6-14 años). Los factores ambientales pueden ser importantes en la etiología de la DM 1, y estos factores pueden cambiar de acuerdo con las estaciones.

El conocimiento de la epidemiología de la DM 1 en niños y adolescentes mexicanos son fuentes potenciales para ampliar el conocimiento de los

²⁵ Jongbloet P, Groenewoud H, Hirasing R, Van Buuren. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in the Netherlands. Diabetes care (Letters)

factores de riesgo de la DM 1, abarcando en forma multidisciplinaria el estudio de factores genéticos, hormonales, individuales, medio-ambientales, familiares y sociales, con miras a establecer programas de intervención exitosos de prevención y tratamiento de casos mórbidos.

El patrón estacional de los niños y adolescentes con DM 1 puede ser diferente al de la de niños sin DM 1, si una proporción significativa de los casos se inicia por una infección intrauterina o perinatal²⁶.

Los estudios en la literatura reportan diferencias significativas en el mes de nacimiento y en la variación estacional en niños con DM1, mayor frecuencia durante la primavera y el inicio del verano y pocos en el invierno comparados con la población general^{27, 28}. Estos hallazgos permiten concluir que los factores ambientales pueden ser importantes en la etiología de la DM 1, que estos factores pueden estar actuando en etapas tempranas, in útero o en los primeros años de la vida y que estos factores pueden cambiar de acuerdo con las estaciones. Durante los meses fríos existe una mayor incidencia de infecciones virales.

Si bien en México, no tenemos cambios climáticos estacionales francos, desconocemos si existe diferencia significativa entre la estación de la concepción y al diagnóstico en niños con DM 1 respecto con la población general. En nuestra experiencia el 40% de los niños se diagnosticó en el invierno y el 62% de los pacientes, presentaba cuadro infeccioso.

Para confirmar estos hallazgos se requiere estudiar al total de la población atendida en el INP. Es por ello que decidimos realizar este estudio en los pacientes con diagnóstico de DM 1 desde 1972 hasta diciembre del 2004, lo que nos permitirá conocer el estado del arte en que nos encontramos y en segundo lugar corroborar estos hallazgos y compararlos con los de la literatura mundial.

²⁶ Neu A, Kehrer M, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden Wuerttemberg, Germany. *Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1081-5

²⁷ Laron Z. Seasonality of birth in children with diabetes. Maternally transmitted infection might increase risk of diabetes. *BJM*. 2000; 320: 716

²⁸ Fichera G, Fichera G, Arpi ML, Squatrito S, Purrello F, Ashkenazi, Laron Z. Seasonality of month of birth of children (0-14 years old) with type 1 diabetes mellitus in District of Catania. *Pediatr Endocrinol Metab* 200; 14: 95-6

OBJETIVOS

GENERAL :

Analizar la distribución de la estacionalidad al momento de la concepción, al nacimiento y al momento del diagnóstico en niños y adolescentes de término con DM tipo 1.

HIPÓTESIS:

Los niños y adolescentes con DM1 nacen más frecuente en el invierno y la primavera.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional|1.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Población de estudio:

Incluiremos a todos los pacientes con diagnóstico de DM 1 desde 1972 hasta diciembre del 2004, tratados en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP.

Tamaño de la muestra: Se incluirán todos los expedientes disponibles en el Servicio de Archivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional|1.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Población de estudio:

Incluiremos a todos los pacientes con diagnóstico de DM 1 desde 1972 hasta diciembre del 2004, tratados en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP.

Tamaño de la muestra: Se incluirán todos los expedientes disponibles en el Servicio de Archivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION (GRUPO DE ESTUDIO 1)

Pacientes con diagnóstico de DM 1, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS y dependencia a la insulina desde el diagnóstico.

Que sean recién nacidos de término.

Diagnosticados durante el período del año de 1972 al 30 de diciembre del 2004

Pacientes masculino o femenino

Pacientes con expediente clínico completo en el Instituto Nacional de Pediatría

Pacientes que acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

No cuente el expediente con las variables a analizar en el expediente en pacientes diagnosticados antes de 1990

No sea posible localizar al paciente para completar los datos.

VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: DM 1.

VARIABLE DEPENDIENTE: Sexo, edad al diagnóstico, fecha de nacimiento, mes de concepción, estación del año al nacimiento, estación del año al diagnóstico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionarán del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría todos los pacientes con diagnóstico de DM1 desde 1972 hasta junio del 2003.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes para la recolección de variables como son: sexo, edad al diagnóstico, fecha de nacimiento, mes de concepción, estación del año al nacimiento, estación del año al diagnóstico.

METODOLOGIA:

Utilizaremos como fuente de información el sistema de registro del Servicio de Archivo Clínico del INP

Seleccionaremos los pacientes con diagnóstico de DM1

Revisaremos los expedientes clínicos

Realizaremos encuesta directa o telefónica para investigar si tienen hermanos sanos y su fecha de nacimiento.

Recolectaremos las variables a considerar (Favor de ver hoja de captura)

Los datos se vaciarán en una base de datos para ser procesadas estadísticamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Analizaremos las frecuencias de cada variable para los pacientes (Grupo de estudio) y para sus hermanos (Grupo control). De acuerdo con la distribución de los datos calcularemos medidas de tendencia central. Estratificaremos a los pacientes por mes y estación del inicio de la gestación, al nacimiento y al diagnóstico, por sexo, y por edad, para analizar si existe diferencia significativa en la frecuencia de DM1. Las diferencias en la frecuencia entre las décadas se realizarán por prueba de X^2 . Los intervalos de confianza al 95% se estimarán utilizando la distribución de Poisson. La variación estacional se analizará por prueba de Fisher's. Compararemos las diferencias entre los pacientes y los hermanos por análisis bivariado por prueba de t pareada o Wilcoxon si la distribución de los datos es no paramétrica. Realizaremos correlaciones de Spearman para determinar la asociación entre las variables. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Utilizaremos el programa de cómputo SPSS-PC+.

DEFINICIONES OPERACIONALES

DM 1: Enfermedad autoinmune que destruye la célula beta y produce deficiencia absoluta de insulina. Presencia de genes de susceptibilidad, de GAD positivos y/o dependencia absoluta de insulina desde el diagnóstico.

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal

CATEGORIA: si/no

EDAD: A partir de la fecha de nacimiento al momento del diagnóstico.

ESCALA DE LA VARIABLE Continua.

CATEGORÍA DE MEDICION meses

FECHA AL DIAGNÓSTICO: día de la primera aplicación de insulina exógena.

ESCALA DE LA VARIABLE Continua.

CATEGORÍA DE MEDICION: fecha

MES DE LA CONCEPCIÓN: De acuerdo con fecha de nacimiento y el registro de semanas de duración del embarazo o calificación de término.

CATEGORÍA DE MEDICION: enero, febrero, marzo, abril, mayo, junio, julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre, diciembre

MES DEL NACIMIENTO: fecha de nacimiento del paciente.

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal.

CATEGORÍA DE MEDICION: enero, febrero, marzo, abril, mayo, junio, julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre, diciembre

Sexo:

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal

CATEGORIA: 1: masculino 2: femenino

ESTACION DEL AÑO AL NACIMIENTO

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal

CATEGORIA: 1. Primavera 2. Verano 3. Otoño 4. Invierno

ESTACION DEL AÑO AL DIAGNOSTICO
ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal

Categoría:	Primavera	1	Verano	2	Otoño	3	Invierno	4
------------	-----------	---	--------	---	-------	---	----------	---

Primavera: Fecha de nacimiento o al diagnóstico del 21 de marzo al 20 de junio
ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal
CATEGORIA: si/no

Verano: Fecha de nacimiento o al diagnóstico del 21 de junio al 20 de septiembre
ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal
CATEGORIA: primero, segundo, tercero, cuarto, quinto

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal
CATEGORIA: si/no

Otoño: Fecha de nacimiento o al diagnóstico del 21 de septiembre al 20 de diciembre
ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal
CATEGORIA: si/no

Invierno: Fecha de nacimiento o al diagnóstico del 21 de diciembre al 20 de marzo
ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal
CATEGORIA: si/no

FACTIBILIDAD:

RECURSOS HUMANOS

1 médicos adscrito al Servicio de Endocrinología del INP.
1 médicos residentes

RECURSOS FINANCIEROS:

Por ser un estudio retrospectivo no tiene costos directos.

RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría
Hoja de captura

CONSIDERACIONES ETICAS

Por ser un estudio retrospectivo, no implica ningún dilema ético por lo que no requiere carta de consentimiento.

RESULTADOS:

Presentamos 435 pacientes con DM1 (238 (54.7%) mujeres y 197(45.3%) hombres) (Fig 1). Encontramos mayor frecuencia de pacientes nacidos en septiembre (14%) y mayo (9.7%) y menor en los nacidos en diciembre (6.9%), julio (7.1%). (Tabla 1 y Fig 2).

Al analizar por sexo, observamos diferencias en el mes de nacimiento de las niñas, con predominio en el mes de septiembre (17.2%), y en los niños en mayo (11.6%), El mes con menor número de nacimiento fue en las niñas en mayo (6.3%), mientras que en los niños fue en enero (5.5%). (Figura 3)

Los meses con mayor número de casos al diagnóstico fueron febrero (10.8%), agosto (10.3%), junio y noviembre (9.7% cada uno), y la menor frecuencia en abril (4.6%) y en julio (5.7%) y diciembre (6.9%). (Cuadro 2 y Figura 4).

El mayor número de pacientes nacieron en el verano (27.4%), sin una variación significativa con respecto al invierno, otoño y primavera (25.1%, 24.6 % y 23 %, respectivamente). (Figura 6)

Al analizar por sexo, observamos diferencias, las niñas nacieron en el invierno (26.8%) y en el verano y en el otoño (26%, cada uno) y sólo el 21% nació en primavera. En tanto que los niños nacieron más en el verano (28.9%), seguidos de primavera (25.3) y menos en el invierno-otoño (22.8%, cada uno). (Figura 7)

El 22.8% se diagnosticó en la primavera, el 26% en el verano, 24.8% en el otoño y 26.2% en el invierno (Figura 8).

Al analizar separadamente observamos mayor frecuencia al diagnóstico en el invierno en las niñas (27.7%) en tanto que en los niños predominó en el verano-otoño (27.4%, 26.9%, respectivamente). La menor frecuencia fue en el otoño en las niñas (23.1) y en la primavera en los niños (22.8%) (Figura 9)

No existen variaciones significativas en la edad al diagnóstico de acuerdo con las estaciones del año. El 62% de los pacientes, presentaba cuadro infeccioso al momento del diagnóstico. (Tabla 3).

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que en México la incidencia de diabetes mellitus tipo I, en la población de pacientes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, presenta fluctuaciones durante el año. En este estudio pionero, de los pacientes con diagnóstico de DM1 desde 1980 hasta diciembre del 2004, hay una mayor frecuencia de pacientes nacidos en septiembre (14%) y mayo (9.7%) y menor en los nacidos en diciembre (6.9%), julio (7.1%). (Tabla 1 y Figura 2). El mayor número de pacientes nacieron en el verano (27.4%), (Figura 6).

Existe una diferencia significativa en el mes de nacimiento y en la variación estacional en la población infantil con DM 1 del INP. Estos resultados son similares a los reportados en la literatura, donde existe una mayor frecuencia durante la primavera y el verano, y menos frecuentemente nacen en el invierno comparados con la población general^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}.

¹ Willis JA, Scout RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury New Zealand. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 5: 645-7

² Kordonouri O, Shugan, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161: 291-2

³ Hummel M, Lewy H, Ziegler AG, Ashkenazi I, Laron Z. Pattern of Month of Birth in diabetic and non diabetic adults. *Isr. Med Assoc. J.* 2002; 4: 74.

⁴ Collado-Mesa F, Diaz-Diaz O, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and type 1 diabetes onset in children (0-14 year) in Cuba. *Diabetes Met.* 2001; 18: 939-40

⁵ Laron Z. Seasonality of birth in children with diabetes. Maternally transmitted infection might increase risk of diabetes. *BJM.* 2000; 320: 716

⁶ Hummel M, Ziegler AG, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. IAA/GAD-Positive offspring of diabetic parents have a different seasonality in month of birth than antibody-negative offspring. *Diabetes care* 2001; 24: 2001.

⁷ Fichera G, Arpi ML, Squatrito S, Purrello F, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of month of birth of children (0-14 years old) with type 1 diabetes mellitus in District of Catania. *Pediatr Endocrinol Metab* 200; 14: 95-6.

⁸ Ye J, Chen EG, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 461-4

⁹ Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative group for Epidemiology of IDDM. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 781-3

¹⁰ Ursic-Bratina N, Battelino T, Krisnik C, Laron Z, Kenet T, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. *Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 47-52

El incremento en la incidencia de DM 1 en los nacidos en primavera y verano sugiere un agente común como acelerador del debut de la enfermedad desde el útero materno o en el período perinatal¹¹.

Al analizar por sexo, observamos diferencias, las niñas nacieron en el invierno (26.8%), en el verano y en el otoño (26%, respectivamente) y sólo el 21% nació en primavera. En tanto que los niños nacieron más en el verano (28.9%), seguidos de primavera (25.3) y menos en el invierno-otoño (22.8%, cada uno). (Figura 7).

La variación estacional también es conspicua en relación con el debut de la enfermedad, los meses con mayor número de casos al diagnóstico fueron febrero (10.8%), agosto (10.3%), junio y noviembre (9.7% cada uno), y la menor frecuencia en abril (4.6%) y en julio (5.7%) y diciembre (6.9%). (Cuadro 2 y Figura 4).

La observación de mayor incidencia de DM 1 en otoño e invierno en Australia (Melbourne) y USA (Galveston, Pittsburg y Gainesville) es compatible con la hipótesis de que el inicio de la DM 1 se asocia con infecciones virales que varían estacionalmente. En este estudio observamos mayor frecuencia al diagnóstico en el invierno en las niñas (27.7%) en tanto que en los niños predominó en el verano-otoño (27.4%, 26.9%, respectivamente (Figura 9). El 62% de los pacientes, presentaba cuadro infeccioso al debutar con DM 1. (Tabla 3).

La variación estacional en el debut de la DM 1 sugiere que hay factores de riesgo que aceleran la aparición de los signos y síntomas característicos de la enfermedad que debe haberse iniciado mucho tiempo atrás. Este estudio pionero abre la perspectiva para realizar estudios multicéntricos para conocer la estacionalidad de la DM 1 en toda la población infantil de México.

¹¹ Jongbloet PH, Bezemer PD, Theune JA. Seasonality of anencephalic births and pre-ovulatory overripeness ovopathy. *Chronobiologia* 1982;9:273-280.

CONCLUSIONES:

La DM 1 en México, parece tener también variación estacional al nacimiento y al diagnóstico.

Encontramos mayor frecuencia de pacientes nacidos en el verano, lo que implica el inicio del período gestacional en diciembre, en tanto que el menor número de pacientes nacen en diciembre y julio ($p < 0.05$).

Al diagnóstico encontramos mayor frecuencia durante el verano y el invierno y menor en primavera y otoño ($p < 0.05$). Un proceso infeccioso se presenta al momento del diagnóstico en el 62% de los pacientes, siendo las más frecuentes la infección de vías respiratorias y de genitales externos. La gastroenteritis sólo se presentó en invierno y verano.

Es importante realizar estudios multicéntricos para conocer la estacionalidad de la DM 1 en toda la población infantil de México.

Mes	N	%
Septiembre	61	14
Mayo	42	9.7
Febrero	40	9.2
Junio	36	8.3
Enero, Octubre, Agosto	33	7.6
Marzo, Abril, Noviembre	32	7.4
Julio	31	7.1
Diciembre	30	6.9

Tabla 1. Mes al nacimiento en niños y adolescentes con DM1, predomina en el mes de septiembre y observamos menor frecuencia en diciembre .

Mes	N	%
Febrero	47	10.8
Agosto	45	10.3
Noviembre, Junio	42	9.7
Enero	41	8.4
Mayo	40	9.2
Septiembre	36	8.3
Octubre	34	7.8
Marzo	32	7.4
Diciembre	30	6.9
Julio	25	5.7
Abril	20	4.6

Tabla 2. Mes al diagnóstico en niños y adolescentes con DM1, predomina en los meses de febrero y agosto y observamos menor frecuencia en abril.

	PRIMAVERA	VERANO	OTOÑO	INVIERNO	p
Edad dx (años)	8.97 ± 3.75	9.15 ± 4.1 (1.5-14)	9 ± 4.16 (0.4-13.2)	9.05 ± 3.93 (2.1-15.7)	ns
Infección de Vías Respiratorias Superiores (n)	4	32	12	36	0.01
Ing. Genital (n)	4	28	16	40	0.01
GEPI (n)	0	2	0	1	0.05

Tabla 3. Edad al diagnóstico y la presencia de infecciones de acuerdo con las estaciones del año.

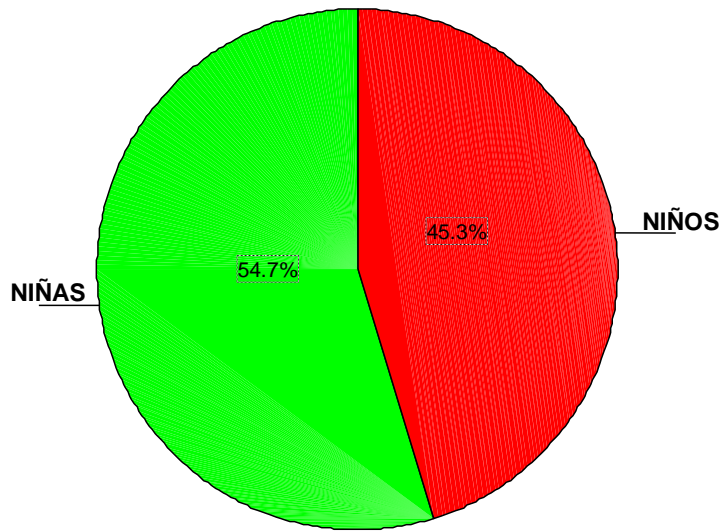


Figura 1. Distribución por sexos. Leve predominio de niñas.

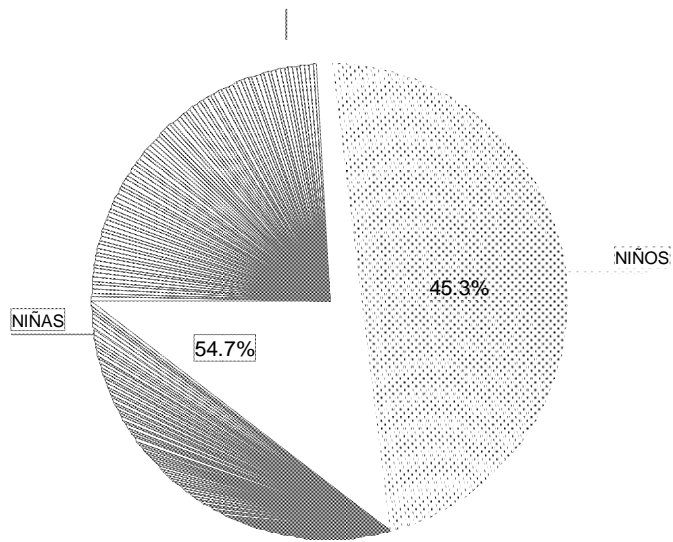


Figura 1. Distribución por sexos. Leve predominio de niñas, sin diferencias significativas.