

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



***Aspectos epidemiológicos de los pacientes con Diabetes
Mellitus tipo 1 de la Clínica de Atención del Niño Diabético
Insulinodependiente***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA:**

MIREYA ERIKA FUENTES ZAMBRANA

TUTOR: DRA. NINEL COYOTE ESTRAD

DRA. MARIA LOLA EVIA VISCARRA

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos:

A la Dra. Ninel Coyote por el interés, tiempo y dedicación que me brindó

en todo momento

A mis maestros

A la Dra. Lola Evia por todo el apoyo en la realización de este proyecto

A mis compañeros

Dedicatoria

A Dios por guiar mi camino

A mi papá: no sabes lo difícil que ha sido vivir sin ti, pero es increíble las cosas que he logrado desde que estas en el cielo

A mi mamá porque su fuerza y su amor me han dirigido por la vida y me han dado las alas necesarias para volar

A mi “maestro” el Dr. Eduardo Aranda Torrelio que contribuyó a formarme como persona: por su formación académica y su ejemplo de compromiso con la tarea y con la vida, sobre todo por su AMISTAD

A todos los niños del mundo, por el regalo tan maravilloso de su presencia y por inspirar el más tierno y dulce amor que siento por ellos

ÍNDICE

Introducción.....	7
Definición y clasificación de diabetes mellitus.....	7
Aspectos Epidemiológicos de diabetes mellitus tipo 1	10
Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1	13
Factores genéticos.....	13
Factores ambientales.....	21
Características del control del paciente con DM1 en la CANDI.....	25
Planteamiento del problema.....	26
Justificación.....	26
Objetivos.....	26
Objetivo principal.....	26
Objetivos secundarios.....	27
Material y Métodos.....	27
a) Diseño del estudio.....	27
b) Fuentes para la obtención de pacientes.....	27
c) Criterios de selección de pacientes.....	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
d) Descripción del procedimiento de todo el estudio.....	27
e) Definición operativa de las variables.....	28
Relación peso/talla.....	28
Talla baja.....	28
Índice de masa corporal (IMC).....	28
Cetoacidosis.....	28
Antecedentes familiares de diabetes mellitus.....	29
Anticuerpos contra islotes pancreáticos.....	29
Anticuerpos contra insulina.....	29
Anticuerpos contra GAD.....	29

Péptido C.....	29
f) Limitaciones del estudio.....	29
g) Instrumentos para la recolección de datos.....	29
Análisis estadístico.....	30
Resultados.....	30
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38
Anexos	41
Referencias	71

Abreviaturas

DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
IMC	Índice de masa corporal
GPA	Glucemia plasmática en ayunas
ADA	Asociación Americana de Diabetes
PTGO	Tolerancia oral a la glucosa
GAA	Glucemia alterada en ayuno
TDG	Tolerancia disminuida a la glucosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
VNTR	Número variable de repeticiones en tandem
CTLA4	Linfocito citotóxico asociado a proteína 4
LMP	Proteasa multifuncional
HLA	Antígeno leucocitario humano
MCH	Complejo mayor de histocompatibilidad
TAP	Transportador asociado al procesamiento de antígenos
PTPN22	Proteína tirosina fosfato no receptor tipo 22
HbA1C	Hemoglobina glucosilada A 1C
ICA	Anticuerpos contra las células de los islotes
IAA	Anticuerpos contra la insulina
GAD	Anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico
IA2	Tirosinfosfatasa transmembrana
ICSA	Anticuerpos contra antígenos de superficie de células beta
TRIG	Trial to Prevent Diabetes in Genetically at Risk
BCG	Bacilo de Calmet y Guerin
DTP	Difteria, tétanos, pertusis

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA CLINICA DE ATENCION DEL NIÑO DIABETICO INSULINODEPENDIENTE.

Resumen

Introducción: Existe una gran variación en la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 entre las diferentes poblaciones, con una alta incidencia en Finlandia 48.5 casos /100000 menores de 14 años al año y baja frecuencia en China y Venezuela cerca de 0.1/100000/año, estas diferencias frecuentemente sugieren que el medio ambiente y los factores étnicos genéticos juegan una fuerte influencia en la presentación de la DM1. Los factores de riesgo asociados con la etiología de la DM1 son los HLA, anticuerpos contra moléculas de superficie del páncreas, virus, exposición temprana a la leche bovina.

Objetivo: Fue describir la epidemiología de la DM1 en el Hospital Infantil de México, analizando frecuencia, factores etiopatogénicos y, características clínicas y analíticas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo, estudiando a todos los pacientes con diagnóstico de DM1 que acudieron a la CANDI el año 2005. Los criterios de inclusión fueron los pacientes que cumplieron los criterios establecidos por la ADA en 1997, menores de 18 años y con tratamiento en base a insulina, criterios de exclusión otros tipos de diabetes. Datos analizados en el programa SPSS versión 12

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes. La frecuencia de la DM1 en la CANDI en relación a todos los pacientes atendidos en el servicio de endocrinología fue de 5.54%, la frecuencia de DM1 con respecto a los pacientes atendidos en la CANDI fue de 65.38%. De los cuales el 55.7% correspondían al género femenino y 44.3% al género masculino. La edad media del inicio del cuadro fue de 6.78 años, el intervalo de edad más frecuente para el inicio de la DM1 fue de 5-9 años = 50.4%, cuando se agruparon de acuerdo a las estaciones del año en que se diagnosticaron 50.4% correspondían a meses fríos (otoño e invierno); en la evaluación antropométrica al inicio del cuadro 57.4% de los pacientes eutróficos, 29.7% de los niños con sobrepeso y obesidad. EN cuanto a los antecedentes familiares para diabetes mellitus tipo 2 el 51.3% con este antecedente en familiares de segundo grado y el 2.6% en familiares de primer grado. El 38.3% de los pacientes tuvieron exposición a enfermedades exantemáticas previas a la DM1 en un 9.6% expuestos al virus de la parotiditis. LA introducción de leche bovina se realizó a una edad promedio de 10 meses, el tipo de manifestación inicial en el 61.3% de los pacientes fue cetoacidosis diabética. Positividad para ICA 11.76%, GAD 39%, IAA 15.78%. Asociación a otras enfermedades endocrinológicas: como hipotiroidismo 9.6% de los pacientes.

Conclusión: Se encontró un incremento de la frecuencia de diabetes mellitus tipo 1 en edades más tempranas menores de 9 años de edad, probablemente asociados a otros factores de riesgo ambientales sobre todo perinatales, se identificó un grupo de pacientes con doble diabetes

Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia provocada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina ⁽¹⁾

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos debido a procesos autoinmunes o idiopáticos y es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia. ⁽²⁾

Los estudios epidemiológicos de DM tipo 1 son fundamentales para investigar el papel que desempeñan los factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad. Nos ayudan a conocer la frecuencia e incidencia de los casos, así como evaluar las intervenciones que se aplican a los pacientes. Estos estudios nos ayudan a enfocar medidas de vigilancia, tratamiento, educación y prevención de este padecimiento en nuestro medio y de esta forma aplicar medidas de salud pública adecuadas para nuestra sociedad. ⁽²⁾

Planteamiento del problema

Actualmente existe poca información publicada sobre la frecuencia de Diabetes mellitus tipo 1 y las características epidemiológicas de los pacientes en México. Dado el alarmante incremento en la frecuencia e incidencia de la enfermedad en edades tempranas es de gran importancia saber que es lo que está aconteciendo en nuestro medio, con el objeto de poder tomar medidas o estrategias que vayan a prevenir la enfermedad, ya es bien conocido el argumento médico de que el mejor tratamiento de las enfermedades crónicas es el conocimiento y a través de la prevención primaria.

Marco Teórico

Definición y clasificación de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas en algún momento de su historia natural. ⁽³⁾

Teniendo en cuenta las consecuencias que tiene para el individuo afectado, el clínico debe ser certero a la hora de establecer el diagnóstico de DM. En el caso de que los síntomas sean floridos y persistentes (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso) y se acompañen de cifras de glucemia elevadas, el diagnóstico será evidente en la mayoría de las ocasiones. Pero no debemos olvidar que, en una gran parte de los casos, el diagnóstico se efectúa en personas asintomáticas y a través de una exploración analítica de rutina. ⁽³⁾

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) definió en 1997 los criterios diagnósticos para diabetes mellitus. Esta definición es aceptada a nivel mundial y establece que un paciente presenta diabetes mellitus ante las siguientes situaciones (Cuadro 1):

a) glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta) y síntomas de DM (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso);

b) glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 horas, o

c) glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO). La prueba debe realizarse según la descripción de la OMS (1985), con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Existe hiperglucemia que no se considera como diabetes mellitus, estos valores de glucosa se encuentran entre la normalidad y la DM y constituyen estadios intermedios dentro de la historia natural de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos. Dentro de estas alteraciones se reconocen dos entidades:

1. La tolerancia disminuida a la glucosa (TDG) o conocida en nuestro medio como intolerancia a la glucosa, se define como una glucemia igual o mayor a 140 mg/dl pero menor de 200 mg/dl 2 horas después de realizarse una PTOG.

2. La glucemia alterada en ayunas (GAA) es aquella situación en donde la GPA es ≥ 100 y < 126 mg/dl. La GPA normal sería aquella < 100 mg/dl. ⁽¹⁾

En general, la GAA y TDG, son dos alteraciones que se reconocen como situaciones de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular.

Los antiguos y confusos términos de DM insulino dependiente y no insulino dependiente que intentaban clasificar a la DM de acuerdo a su manejo fueron modificados por la ADA en 1997 y actualmente se conservan los de DM tipo 1 y tipo 2. Además la actual clasificación de DM incluye otros dos tipos de DM que son los siguientes: **(Cuadro 2)**

a) Otros tipos específicos de diabetes.- Son alteraciones metabólicas asociadas a defectos genéticos de la célula β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan el páncreas exócrino, endocrinopatías, secundarias a fármacos o sustancias químicas que inducen daño pancreático o resistencia a la insulina, infecciones, formas

infrecuentes de diabetes autoinmunes y otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad.

b) Diabetes mellitus gestacional (DG).

Cabe señalar que la asignación de un paciente a uno u otro tipo de DM puede no ser una tarea fácil. Su clasificación puede depender, de las circunstancias en que se produzca el diagnóstico, de la precocidad del mismo, de la intensidad inicial de la hiperglucemia y de la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes. Su severidad puede mantenerse, mejorar o empeorar, y el grado de control metabólico estar íntimamente ligado a la propia historia natural de la enfermedad o al tratamiento considerado como idóneo en cada momento⁽¹⁾

Aspectos epidemiológicos de la Diabetes mellitus tipo 1.

La epidemiología se define como “el estudio de la distribución y de los determinantes de los estados y eventos relacionados con la salud en las poblaciones y las aplicaciones de este estudio para el control de los problemas de salud”.⁽⁴⁾

Según la variación de incidencias de la DM se han clasificado cuatro grupos dependiendo de la presencia del evento en relación a la población⁽⁷⁾

- a) Incidencia muy baja: menor a 1 por 100.000 habitantes por año.
- b) Incidencia baja: de 1 a 4.9 por 100.000 habitantes por año.
- c) Intermedia: de 5-9.9 por 100.000 habitantes por año.
- d) Alta: de 10-19.9 por 100.000 habitantes al año
- e) Muy alta: mayor de 20 por 100.000 habitantes por año.

Existe una amplia variabilidad en la presentación de diabetes mellitus tipo 1 relacionada con las diferentes áreas geográficas y la temporalidad. Es así que los niños de Helsinki (Finlandia) tienen 400 veces más posibilidades para desarrollar DM1 (frecuencia en Finlandia de 34.9/100.000 por año) que los niños de Sicuani (frecuencia en China de 0.1 a 1.6/100.000 por año).⁽³³⁾

La “teoría de la influencia del medio ambiente” sobre la incidencia de DM1 varía ampliamente de 0.1/100.000 por año en China y Venezuela a 36.8/100.000 por año en Sardinia y 36.5/100.000 por año en Finlandia. En Veracruz (México), durante los años 1990 y 1993 se observó una incidencia de 1.3/100.000 por año. **(Gráfica 1)** ^(4,5)

Son frecuentes también las fluctuaciones estacionales en todas las poblaciones coincidiendo la máxima incidencia con el final del otoño y comienzo del invierno. ^(24,25)

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 está estrechamente relacionada con la edad, siendo muy baja durante los primeros meses de la vida (la neonatal no parece tener componente autoinmune), y alcanza un pico máximo coincidente con el desarrollo puberal. Es fundamentalmente una enfermedad de la infancia y adolescencia, aunque puede presentarse a cualquier edad. La relación entre sexos no difiere significativamente entre hombres y mujeres, aunque parece tener un pequeño aumento en la población masculina en Cerdeña (España), Oxford y Colombia. ⁽³⁴⁾

En los últimos 20 años la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ha presentado un ascenso del 50%, la cual es una característica de las enfermedades crónicas que son más susceptibles de ser modificadas por el medio ambiente que por el patrón genético. Los padecimientos eminentemente genéticos no pueden cambiar en un lapso de tiempo tan corto como 20 años. La literatura menciona muchas epidemias de diabetes mellitus a lo largo de estos últimos años, pero sin duda alguna entre 1983-1984 se produjo una pandemia de esta enfermedad con principal afectación en: Hokkaido, Japón, Auckland, Nueva Zelanda, Poznan, Polonia, esta pandemia mereció poca atención porque su análisis fue en retrospectiva. ^(6,7)

Filadelfia es el único lugar donde los estudios epidemiológicos de diabetes mellitus tipo 1 incluyen grupos poblaciones grandes de diferentes etnias. El 50% de la población es de origen afroamericano y 10% son hispanos (de los hispanos el 86% son de Puerto Rico). Los estudios epidemiológicos realizados

en Filadelfia entre los años 1985 y 1989 demostraron una incidencia alta de diabetes mellitus tipo 1 entre niños de origen hispano, pero no en los niños procedentes de Puerto Rico. El estudio concluyó que la incidencia más alta de diabetes mellitus tipo 1 se presentaba en pacientes hispanos (15.4/100000 habitantes por año), seguida por la raza blanca. Otro hallazgo importante de este estudio reveló que el 20% de los pacientes hispanos con diabetes mellitus tipo 1, también presentaba tiroiditis de Hashimoto.⁽⁵⁾

Los estudios en migrantes chinos, son los más claros para establecer el papel que desempeñan los factores ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad. La tasa de incidencia de DM1 se elevó en la población china migrante a países como Estados Unidos, Inglaterra y Australia. Resultados similares pero menos dramáticos se observaron en judíos migrantes a regiones como Francia y Canadá. No obstante existen otros estudios donde la migración no modificó la incidencia de la DM1 como por ejemplo la población japonesa emigrante.

La OMS creó en 1990 el proyecto "DIAMOND" con un objetivo principal: investigar los patrones de incidencia de la DM tipo 1 en niños en un período de 10 años (1990-1999), estudio realizado con registros de población. Otros objetivos secundarios: profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo, la mortalidad y las complicaciones. Participaron más de 90 centros de 50 países de todo el mundo.⁽²⁶⁾

EURODIAB, un grupo que estudia en forma prospectiva los cambios epidemiológicos de DM1 en más de 44 centros médicos en Europa ha publicado en los últimos años (1989-1994) artículos fundamentales en los que demuestra un aumento de la incidencia en los últimos años, especialmente en el grupo de 0 a 4 años de edad (6.3%), seguido del 5-9 (3.1%) y por último en el de 10-14 (2.4%). El aumento medio de la incidencia durante este período se sitúa en el 3,4% (2,5- 4,4%) por año. El intervalo de incidencia entre los diferentes países adscritos al grupo mostró una variación mayor de 10 veces, difícil de explicar por cuestiones genéticas únicamente.⁽²⁷⁾

Esto se ha explicado debido a la influencia de factores ambientales, especialmente en pacientes de menor edad, como infecciones perinatales y por el aumento de peso en los primeros meses de vida.

Etiopatogenia de la Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad caracterizada por una auto respuesta contra los islotes de Langerhans del páncreas, que culmina con la destrucción de las células beta, enfermedad autoinmunitaria que como todas las enfermedades de este origen, se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes de linfocitos autorreactivos, posibilidad de transferir la enfermedad mediante anticuerpos o linfocitos, infiltración linfocitaria, asociación a HLA, asociación a otras enfermedades autoinmunitarias y por la posibilidad de prevenir la enfermedad por medio de inmunointervención.

Entre los factores de riesgo que juegan un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad, tenemos a los de orden genético y los ambientales, los primeros son los que confieren el riesgo de la enfermedad y los segundos actúan más bien como desencadenantes o precipitantes de la enfermedad.

Entre los factores genéticos resaltamos a los antígenos leucocitarios humanos y el gen de la insulina. A continuación explicaremos estos mecanismos y aunque con menos detalle 13 genes diferentes cuyo rol en la diabetes mellitus no está totalmente confirmada.

Entre los factores ambientales destacan las infecciones virales, infecciones congénitas, la nutrición infantil, las vacunas cuyo rol en la diabetes mellitus tipo 1 es débilmente confirmado.

De los factores ambientales desencadenantes de la enfermedad a excepción de la nutrición infantil y la infección por virus, el resto de los factores (vacunas, isoimmunizaciones, edad materna o preeclampsia) no tienen una explicación consistente del mecanismo por el cual favorecen el riesgo de desarrollar DM1.

El rol genético en la etiopatogenia de la enfermedad fue ampliamente demostrado en los estudios realizados en gemelos monocigotos y en familiares de primer grado. Se observó un aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad, sin embargo, se sabe también que el 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, no tienen antecedentes familiares positivos. Sin embargo ya está establecido que el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 1 cuando existen familiares de primer grado es de 5-7% con un intervalo (en diferentes series) de 1-15%. El riesgo de la población general, sin antecedentes familiares, es menor al 1%; el riesgo de los niños con papá afectado es de 6%, así como con mamá afectada de solo 2%, esto debido a que la transmisión de HLA diabetogénico de preferencia es paterno.

El riesgo de un gemelo monocigotico de presentar diabetes tipo 1 (si el otro gemelo tiene la enfermedad) es de 50%, pero este es un riesgo global, ya que existen muchos estudios donde se observó que el inicio de diabetes en el gemelo índice después de los 25 años confiere un riesgo al otro gemelo de menos de 10%, al contrario, cuando la diabetes se manifiesta en el gemelo índice antes de los 5 años de edad, el riesgo de la enfermedad en el otro gemelo es cercana al 75%, esta variación en la susceptibilidad a la enfermedad esta basada en que el medio ambiente en los gemelos puede propiciar el desenlace de la enfermedad.⁽⁴⁾

Los familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 1 tienen un riesgo alto de desarrollar la enfermedad, así como la presencia de anticuerpos positivos contra dos o más antígenos de las células beta son predictores de la enfermedad en la población en general; varios grados de intolerancia a la glucosa están reportados en familiares de primer grado y en gemelos monocigotos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Estudios recientes demostraron la presencia de intolerancia a la glucosa en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA) negativos, demostrándose una vez más que la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad multifactorial y que no depende únicamente de mecanismos autoinmunitarios.⁽⁸⁾

En términos específicos los marcadores genéticos ampliamente estudiados en diabetes mellitus tipo 1 son los genes del complejo mayor de histocompatibilidad y el gen de la insulina.

El complejo mayor de histocompatibilidad se compone de un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6(6p21.3), (**Gráfica 2**) basándose en las diferencias estructurales y funcionales, estos genes se clasifican en tres clases, cada una de las cuales es altamente compleja y polimorfa. Dos de estas tres clases (I y II) corresponden a los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), estos antígenos están implicados en las reacciones de rechazo a los trasplantes y también son críticos en la inmunocompetencia. Además desempeñan un papel importante en la presentación de antígeno, interacciones linfocitarias y en el mecanismo de desarrollo de la autotolerancia. Los genes HLA de clase I y II codifican proteínas de superficie celular que tienen un importante papel en el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria y más específicamente en la presentación de antígenos a los linfocitos T ayudantes CD4 y a los linfocitos T citotóxicos CD8, que no pueden responder ni reconocer un antígeno en ausencia de estas moléculas (HLA).^(9,10)

Los genes de la clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) codifican antígenos que son parte integral de la membrana plasmática de todas las células nucleadas, este antígeno se compone de dos subunidades de polipéptido, una cadena pesada variable codificada por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y un polipéptido no polimórfico, la microglobulina beta 2, que es codificada por un gen situado fuera del CMH que se mapea en el cromosoma 15. En realidad el sistema inmunitario no responde a toda la proteína si no más bien a fragmentos peptídicos derivados de las proteínas intracelulares que se generan por la degradación proteolítica mediada por una gran proteasa multifuncional (LMP). Los péptidos son transportados después por un transportador asociado al procesamiento de antígenos (TAP) hasta la superficie celular, donde se enlazan con una hendidura formada por una molécula de clase I que presenta el antígeno peptídico a los linfocitos T citotóxicos (**Gráfica 3**).^(9,10)

El locus de clase II, se compone de varias subregiones que codifican antígenos de superficie celular, como los HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, así como otras proteínas polimórficas como el TAP, LMP que no son moléculas de superficie celular pero están implicados en el procesamiento de antígenos, estas moléculas son constitutivas de la membrana celular, se expresan en los linfocitos B, macrófagos y linfocitos T activados, cada molécula de clase II es un heterodímero compuesto por unidades alfa y beta, codificadas ambas por el complejo mayor de histocompatibilidad, sintetizadas en el retículo endoplásmico y liberadas en el endosoma, ambas cadenas expresan un polimorfismo importante. ⁽⁹⁾

Los genes de la clase III no son antígenos leucocitarios humanos, pero incluyen genes de proteínas séricas polimórficas y receptores de membrana con una estrecha implicación en la función inmunitaria, como el factor Bf de properdina, las proteínas del complemento C2, C4, existen otros loci del complejo mayor de histocompatibilidad genéticamente ligados al HLA pero funcionalmente no relacionados con ellos tales como el factor de necrosis tumoral alfa y beta, el gen de la 21 hidroxilasa y el gen de la hemocromatosis. ⁽⁹⁾

El sistema HLA es extraordinariamente polimórfico, se han reconocido numerosas variantes antigénicas en los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, según la nomenclatura tradicional los diferentes alelos se distinguen entre si dependiendo de su reacción frente a una serie de antisueros obtenidos de mujeres multíparas que han desarrollado de forma natural anticuerpos contra antígenos HLA paternos expresados por sus fetos. Algunas de estas variantes antigénicas son el resultado directo de diferencias en aminoácidos de determinadas cadenas alfa o beta, otras variantes resultan en cambios de ambas cadenas. ^(10,11)

Los alelos HLA están tan estrechamente ligados que se transmiten juntos como un haplotipo, estos alelos son codominantes, cada progenitor tiene dos haplotipos, los expresa ambos y transmite uno o el otro a cada hijo, por tanto

cada progenitor comparte con cada hijo solo un haplotipo, y la probabilidad de que dos hijos hereden el mismo haplotipo es de 25%⁽¹¹⁾

La región del antígeno leucocitario humano (HLA), abarca aproximadamente 3500 kb de DNA y contiene 150 genes, es la región principal de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 1 así como para otras enfermedades autoinmunes.

La asociación entre el antígeno leucocitario humano y la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1 fue primeramente documentada en un estudio de casos y controles a mediados de 1970, cuando se encontró que los subtipos HLA-B8, B15 y B18 incrementaban la frecuencia de la diabetes mellitus comparados con los pacientes no diabéticos que no expresaban estos antígenos, el subsiguiente advenimiento de la tipificación serológica del HLA clase II , reveló una significativa asociación entre la enfermedad y el subgrupo HLA-DR, 95% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentaban antígenos HLA DR3 y/o DR4, aquellos pacientes que se presentan en estado heterocigoto ambas moléculas DR3/DR4 presentan mayor susceptibilidad a la enfermedad. ^(9,11,12)

Posteriormente con el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa se pudo demostrar que pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentaban HLA-DQ, donde la cadena beta tiene variantes en la posición 57, codificando de preferencia aminoácidos neutros (alanina, valina, serina); la ausencia del ácido aspártico en la posición 57 confiere riesgo para la enfermedad, por el contrario la expresión de este aminoácido es un factor protector, un estudio en población francesa demostró que la presencia de arginina en la posición 52 de la cadena alfa del HLA-DQ otorgaba susceptibilidad genética para la enfermedad. Se ha demostrado que la unión del ácido aspártico (posición 57 de cadena beta) unido a la arginina (posición 52 de la cadena alfa), forma un puente de sal, el mismo que confiere protección contra la insulinitis, la presencia de cualquier aminoácido neutro (valina, serina, alanita) no puede formar puentes de sal con la arginina de la cadena alfa, lo cual no protege contra la insulinitis, por tanto confiere mayor susceptibilidad a la enfermedad. El gran polimorfismo en el aminoácido de la posición 57 de la cadena beta de HLA-DQ influye en la interacción de la molécula del complejo mayor de

histocompatibilidad ligada a la célula presentadora de antígenos con el receptor del linfocito T ayudador, interfiriendo en la respuesta inmune específica a cuerpo extraño y autoantígenos, a través de una respuesta de autorreactividad de las células T.

Estudios recientes definen como la zona más específica de susceptibilidad al HLA II, particularmente a los loci DQ, DR, más no se excluyen la contribución potencial de otros genes de la subregión HLA I. ^(10,11,12) Cuando se evalúan haplotipos DQA1*0501-DQB1*0201 y DQA1*0301-DQB1*0302 confieren mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en la población caucásica, otros reportes de haplotipos que confieren riesgo para diabetes mellitus tipo 1 incluyen DRB1*09-DQA1*0301-DQB1*0303 entre los japoneses y DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0401 en la población China, además de describirse haplotipos que confieren mayor riesgo a la enfermedad también se describió específicamente un haplotipo, cuya presencia más bien otorga protección contra la enfermedad, este es el DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602, en todas las razas, también se conoce ampliamente que los haplotipos HLA-DQ son mejores marcadores genéticos predictores de diabetes mellitus tipo 1 para la población caucásica comparada con la población asiática. ^(9,12)

El gen del receptor de las células T codifica una proteína de membrana, que se compone de dos cadenas peptídicas la alfa y la beta, unidas por un puente disulfuro. El conjunto de linfocitos maduros tiene la propiedad de ser tolerante a lo propio, dicho mecanismo se inicia en el timo que tiene la propiedad de selección y maduración de las células T (colaboradoras como citotóxicas), este proceso se compone de tres fases: la migración de las células pre-T desde la médula ósea al timo, diferenciación de las células inmaduras en células colaboradoras y citotóxicas mediante la adquisición del complejo CD3-receptor de linfocitos T y de las moléculas accesorias CD4 o CD8, la tercera etapa es la de selección de clones específicos de antígenos y dependientes del propio HLA, mediante un doble proceso: el primero positivo al que sobreviven aquellos linfocitos T cuyo receptor reconoce las moléculas HLA propias, mientras que el resto muere; y el segundo negativo, mediante el cual son eliminados (delección clonal) o inactivados (anergia clonal) aquellos clones que

se unen con afinidad a las moléculas propias. De esta forma se eliminan o neutralizan los clones potencialmente autorreactivos y solo permanecen aquellos clones T cuyo receptor reconoce antígenos no propios. No está claramente establecido el mecanismo de delección de los clones autorreactivos, aunque se ha sugerido la apoptosis como posible mecanismo.⁽¹¹⁾ Por ejemplo los loci DQ8 y DQ2 disminuyen la presentación eficiente de antígeno, disminuyen la delección eficiente de clones de células T autorreactivas, por tanto confieren una susceptibilidad a la diabetes mellitus, al contrario la presencia de DQ6 confiere eficiente presentación de antígenos, delección de clones T autorreactivos eficiente y en consecuencia menor riesgo de diabetes mellitus, Tanto DQ8, DQ2, DQ6 confieren estas funciones en el timo.

En cuanto al gen de la insulina este se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), este gen expresa un polimorfismo en la región de VNTR (número variable de repeticiones en tandem), que es una región con secuencia repetitiva de nucleótidos, los mismos no son codificantes y tiene una función de promotores, próximos al extremo 5', se describieron tres alelos diferentes los cuales se nombran como I, II, III, el I es el más corto, con 26-63 secuencias repetitivas y una longitud de 570 bp cuya presencia se ha relacionado con mayor susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1, el II con una longitud de 1.2 kb, no tiene ninguna asociación con la enfermedad y el III consiste en 140-200 o más secuencias repetitivas, con una longitud de 2.2 kb confiere protección contra la enfermedad, ya que su expresión en el timo favorece el mecanismo de autotolerancia aumentando la selección negativa para clones de células T autorreactivas.⁽⁹⁾

Los genes más recientemente estudiados que presentan alguna asociación con la diabetes mellitus tipo 1 son el CTLA4 (linfocito citotóxico asociado a preoteína 4), como su nombre lo indica se encuentra en el linfocito T CD8, es un mediador de la autoinmunidad, regulador negativo de la proliferación de los linfocitos. Otro gen en estudio es el PTPN22 (proteína tirosin fosfato no receptor tipo 22) que es un gen asociado a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y a diabetes mellitus tipo 1.⁽¹¹⁾

La presencia de anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), autoanticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD, GAD65) y la tirosinofosfatasa transmembrana IA2 o ICA512 son pruebas de reactividad de los islotes, en el pasado el parámetro de oro para identificar la autoinmunidad eran los ICA, sin embargo las pruebas positivas para GAD e ICA512 tienen mayor reproducibilidad, todos estos son importantes marcadores preclínicos en la tasa de riesgo de la enfermedad y deben emplearse en el contexto clínico para determinar la presencia de autorreconocimiento de las células beta.^(4,13,14)

Paradójicamente, parece que los niveles más altos de los antiGAD en la fase preclínica se correlacionan con una progresión más lenta hacia la instauración de la enfermedad, fenómeno que se debe a que la activación preferente de la inmunidad humoral se hace a expensas de una menor activación de la celular.⁽¹⁵⁾

Numerosos estudios reportan la prevalencia de la positividad de los anticuerpos ICA (65-100%) y GAD (60-68%) en niños caucásicos, siendo en los niños afroamericanos la positividad de un 30%, se observa positividad de estos anticuerpos en los familiares de primer grado en 2-5% de los casos, y la positividad de estos anticuerpos en la población general en ausencia de enfermedad es cercana al 1%, algunos estudios clínicos revelan el valor predictivo positivo de 65% cuando existen dos anticuerpos positivos y de 90% cuando hay positividad para tres anticuerpos.^(4,13,14)

Se realizaron estudios que correlacionan el factor genético con el patrón inmunológico, observándose que la presencia de HLA DQ de riesgo para la enfermedad en ausencia de anticuerpos ICA y GAD positivos determinó el inicio de la enfermedad después de 12.5 años de seguimiento, al contrario la presencia de HLA DQ de alto riesgo más positividad en uno o más anticuerpos determinó la presentación de la enfermedad de forma más temprana.^(4,13)

Muchas investigaciones epidemiológicas apoyan el rol que tiene diferentes virus en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1, demostrando esta asociación

a través de similitud de aminoácidos de secuencias peptídicas determinadas (mimetismo molecular) y a través de estudios epidemiológicos observacionales.

De los virus más estudiados contamos con el grupo de los enterovirus, donde el coxsackie virus B, recibe particular atención ya que se demostró una homología grande entre una proteína del virus denominada CVB4 o P2C con el GAD, otros estudios demostraron que los anticuerpos contra P2C y GAD pueden cruzar en la reacción, también se realizaron estudios donde se correlacionan estos hallazgos con la susceptibilidad genética, teniendo más reactividad a este antígeno los pacientes con moléculas HLA DR3 y DR4.⁽¹⁶⁾

Otros estudios observaron un aumento en la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 después de 2 a 4 años de una epidemia de infección por virus de la parotiditis, se realizó un estudio en 1080 niños menores de 16 años de edad, el punto de inicio del estudio fue después de 14 meses de una infección por el virus de la parotiditis, 1069 pacientes no presentaban diabetes mellitus tipo 1 (99%), en el 3,5% se diagnosticó intolerancia a la glucosa y la prevalencia de ICA (anticuerpos contra células de islote) e ICSA (anticuerpos contra antígenos de superficie de células beta) 78 y 36% respectivamente y la coexistencia de ambos en 33%, concluyéndose que probablemente exista algún mecanismo de destrucción de las células beta a través del mimetismo molecular^(17,18)

El citomegalovirus también ha sido estudiado a través de estudios de casos y controles, determinándose en los controles mayor integración de la partícula de DNA del virus al genoma de los linfocitos, los rotavirus también se asociaron con la diabetes mellitus tipo 1 a través del mecanismo de mimetismo molecular, compartiendo secuencias de aminoácidos semejantes al IA-2 y GAD, también se observó que el riesgo de desarrollar anticuerpos contra las células beta del páncreas era mayor en aquellos pacientes con serología positiva para rotavirus.

Aproximadamente el 10 a 20% de los niños con rubéola congénita desarrollan diabetes mellitus tipo 1 y si aunado a esto presentan HLA diabetogénicos el riesgo se duplica, las infecciones por enterovirus durante el embarazo, sobre

todo en los primeros seis meses tiene mayor asociación con riesgo de diabetes mellitus tipo 1.⁽¹⁹⁾

El retrovirus endógeno humano k, cuyo RNA (IDDMK1,2 22) se encuentra más frecuente en DM-1 que en controles.

El Trial to Prevent Diabetes in Genetically at Risk, TRIG, realizado en Finlandia, fue diseñado para determinar si evitar la proteína de la leche de vaca durante al menos los primeros 6 meses postnatales puede disminuir la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1, los datos preliminares comprueban que los individuos que reciben leche humana o proteína de vaca hidrolizada tiene menor positividad a ICA que quienes reciben fórmulas de leche de vaca, esta afirmación se sustenta en los siguientes hallazgos: la leche materna tiene factores de crecimiento, citocinas que producen la maduración de la mucosa intestinal y protege la colonización bacteriana del intestino, al disminuir la colonización temprana del intestino, disminuimos la posibilidad del mimetismo molecular, por otra parte la leche contiene insulina bovina, la misma que difiere en 3 aminoácidos de la insulina humana, produciéndose la destrucción autoinmunitaria de la insulina basada en el mimetismo molecular, en el cual el sistema inmunitario erróneamente toma como blanco proteínas de la insulina que es homóloga a insulina bovina.⁽¹⁰⁾

Más la primera observación realizada al respecto fue la de Borch-Johnsen quienes describieron que los niños con diabetes mellitus tipo 1 tuvieron periodos de lactancia más cortos con respecto a sus controles.⁽¹⁰⁾

Un metaanálisis demostró la asociación positiva entre la diabetes mellitus tipo 1 y la exposición temprana a la leche de vaca (antes de los 3 meses de edad) con una razón de momio de 1.4; intervalo de confianza 95% (1.2-1.6)

En cuanto al rol que desempeñan las vacunas en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 se plantearon muchas hipótesis al respecto, basadas en estudios en roedores, que sugieren primeramente el incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en roedores que reciben la vacuna (DTP) a los dos

meses de vida comparado con los que no reciben esta vacuna o la reciben al momento del nacimiento, otra hipótesis sugiere que la administración en niños de la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B al nacimiento reduce el riesgo de diabetes mellitus tipo 1, comparado con los niños que reciben la primera dosis a las semanas de vida, una tercera hipótesis sugiere que se incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en niños que reciben cuatro dosis de la vacuna para *Haemophilus influenzae b*, comparado con niños que solo reciben una dosis a los 24 meses de vida, también se presume que existe mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes que reciben la vacuna BCG en edades más alejadas al nacimiento^(19,20)

Un estudio de cohorte en niños italianos determinó que la presencia de hiperglucemia incidental en niños sometidos a estrés importante (sepsis, traumas) se produce con mayor frecuencia en niños con algún marcador ya sea inmunológico, metabólico o genético para diabetes mellitus tipo 1.⁽²¹⁾

Otros factores de riesgo perinatales asociados a diabetes mellitus tipo 1 son la preeclampsia materna, la insuficiencia respiratoria, la ictericia causada por incompatibilidad de grupo, la operación cesárea puede condicionar infecciones neonatales que vendrían a ser factores desencadenantes de la respuesta autoinmune, más este factor de riesgo no fue un hallazgo constante, el factor de riesgo con más fuerte asociación encontrado fue la ictericia neonatal por incompatibilidad de grupo (ABO y Rh) con una razón de momio de 2.96 (95% IVC 1.88-4.65), la incompatibilidad de grupo con mayor asociación a la enfermedad que la incompatibilidad a Rh⁽¹⁶⁾

Otros factores ambientales que también han sido estudiados son el cigarrillo, demostrándose que la nicotina interviene en el funcionamiento de la insulina.
(22)

En cuanto a la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 1, se sabe que a lo largo del tiempo la masa de células beta de los individuos genéticamente susceptibles es destruida gradualmente después de la exposición a desencadenantes ambientales que inducen lesión celular por acción de las

células T y la producción de anticuerpos humorales. El grado de destrucción de las células beta se puede determinar por la primera fase de respuesta insulínica en las pruebas de tolerancia intravenosa a la glucosa. Aquellos sujetos que perdieron la fase inicial de liberación de la insulina tienen riesgo alto de desarrollar diabetes clínica. Al momento de la manifestación clínica de la enfermedad, todavía sobrevive una población residual de células beta que permite el periodo de remisión o de “luna de miel” una vez que se diagnostica la diabetes. Si se pudieran conservar estas células, el tratamiento de la enfermedad sería mucho menos difícil a lo largo del tiempo. Por lo tanto la conservación de las células beta se ha transformado en el foco de interés de la investigación científica.

Estudiar los factores de riesgo epidemiológico ayuda a determinar patrones de conducta que se pueden tomar para realizar prevención (primaria, secundaria y terciaria), es así que un estudio determinó que un factor de riesgo para enfermedad coronaria vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fue la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 con fuerte asociación en familiares de primero y segundo grado, este antecedente nos podría ayudar a identificar a un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un incremento en el riesgo cardiovascular.⁽²³⁾

Características del control del paciente con DM1 en la CANDI

Los niños de la clínica de diabetes son revisados a intervalos de 3 meses, en cada consulta un niño con diabetes es analizado de forma integral, realizándose una valoración de todos los componentes que presenta, en la parte subjetiva valoramos el automonitoreo del paciente con interrogatorio de sintomatología en los diferentes aparatos y sistemas; con un examen físico detallado que incluye (peso, talla, IMC, índice cintura/cadera, presión arterial, datos sugestivos de otras enfermedades autoinmunes, función neurológica tanto motora como sensorial, también se valoran las características de la piel (presencia de acantosis, lipodistrofias), estudios analíticos de rutina como la hemoglobina glucosilada, química sanguínea (electrolitos, glucosa, urea, creatinina), perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, VLDL); con una frecuencia anual solicitamos los siguientes estudios (perfil tiroideo por

enfermedad tiroidea autoinmune, microalbuminuria en orina de 24 horas, velocidad de conducción), interconsultas con otros servicios que integran la clínica como son psicología, oftalmología, rehabilitación, nutrición, nefrología.

Justificación

La diabetes mellitus tipo 1 es la enfermedad crónica que se presenta cada vez con mayor frecuencia en niños. En México no existe mucha información en la literatura sobre las características epidemiológicas de esta entidad debido a que son pocos los centros de atención especializada. Nuestro Hospital cuenta con la Clínica de Atención al Niño Diabético Insulinodependiente con una gran afluencia de pacientes.

Consideramos fundamental investigar la frecuencia, las características clínicas y el papel que desempeñan los factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad en nuestra población. Esta información nos ayudará a tomar nuevas estrategias de prevención, educación y manejo clínico en los niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que acudan al Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Objetivos

1. Objetivo General

Determinar la frecuencia de Diabetes mellitus tipo 1 en CANDI en todos los niños que acudieron a consulta médica el año 2005.

2. Objetivos específicos

Analizar los factores etiopatogénicos y el inicio del cuadro clínico de pacientes con el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a consulta médica el año 2005.

Material y Métodos

h) Diseño del estudio

Es un estudio retrospectivo y observacional.

i) Fuentes para la obtención de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a CANDI durante el año 2005.

j) Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, descritos por la ADA en el 2005 y tengan características clínicas compatibles con diabetes mellitus tipo 1.
- Niños o niñas menores de 18 años que acudieron a consulta médica a CANDI el año 2005.
- Pacientes que reciben tratamiento con a insulina exógena.

Criterios de exclusión:

- Expediente incompleto.

k) Descripción del procedimiento de todo el estudio

Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a revisión durante la consulta de CANDI el año 2005 y se extrajo la información de la historia clínica, realizada en el momento en que el paciente acudió por primera vez al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el objeto de obtener información más próxima al inicio de la enfermedad.

l) Definición operativa de las variables

La definición, la categoría, la escala de medición y las unidades de medida de las variables se resumen en la **Cuadro 3**.

A continuación realizaremos la descripción de las variables que requieren un mayor explicación.

Relación peso/talla: Es el porcentaje en relación al peso ideal para la talla actual del paciente. De acuerdo a los criterios de Waterlow el porcentaje por debajo del 90% corresponde a desnutrición. Sobrepeso se define como el

porcentaje mayor a 110% y obesidad cuando es mayor a 120% según la relación del peso ideal para la talla actual ⁽²⁸⁾

Talla baja: La talla baja se define como la estatura del individuo que se encuentra más allá de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media o inferior a la tercera percentila para su edad y enanismo cuando la talla del individuo esté por debajo de 3 DE de la media. ⁽²⁹⁾

Índice de masa corporal (IMC): El IMC se calcula mediante la división del peso (en kilogramos) entre la altura (en metros cuadrados) o siguiendo la siguiente fórmula: peso (en kilogramos)/ talla (en centímetros)/ talla (en centímetros) x 10,000. El IMC de cada niño se percentila y compara con las tablas de la National Center for Health Statistics. ⁽³⁰⁾. En cuanto al índice de masa corporal se define sobrepeso cuando un niño está por encima de la percentila 85 y corresponde a obesidad cuando es mayor a la percentila 95 para la edad y sexo. ⁽³¹⁾

Cetoacidosis, Presencia de glucosa de ≥ 250 mg, osmolaridad sérica de ≥ 300 mOsm/, pH de ≤ 7.30 ó $\text{HCO}_3 < 15$ mg/L y cetonuria. ⁽³²⁾

Antecedentes familiares de diabetes mellitus.- Antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 y/o tipo 2 en rama materna y paterna (de primer grado, segundo grado y tercer grado).

Anticuerpos contra islotes pancreáticos.- Los anticuerpos antiislotes de insulina son aquellos que reaccionan contra antígenos de células de islotes expresados en las células beta del páncreas. La prueba es positiva o negativa en el suero de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Anticuerpos contra insulina.- Son marcadores de autoanticuerpos contra insulina.

Anticuerpos contra GAD.- Son marcadores de autoanticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (Anti GAD) que es un antígeno que se encuentra en las células de los islotes pancreáticos.

Péptido C: La proinsulina, al abandonar el aparato de Golgi para localizarse en los gránulos de secreción de la insulina, se transforma en insulina y péptido C (conector).

m) Limitaciones del estudio

Es un estudio de tipo retrospectivo por lo tanto las limitaciones están sujetas a las características de este diseño en las cuales puede existir pérdida de información sobre todo en los antecedentes del paciente, ya que esta información está sujeta a la memoria del familiar responsable del paciente.

n) Instrumentos para la recolección de datos

Se diseñó una hoja de captura de datos especificada en la **(Cuadro 4)**.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se presentarán como $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$. Las medidas de frecuencia se medirán cuantificando los eventos sobre la población total (pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a revisión en la CANDI) durante el año 2005.

Todos los cálculos serán efectuados con el programa SPSS versión 12.0.

Resultados

El servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” atendió 841 pacientes de primera vez en consulta externa y 78 niños con diabetes mellitus, sumando 919 pacientes nuevos durante el año 2005. La CANDI recibió 78 niños de primera vez con el diagnóstico de Diabetes mellitus (51 niños con tipo 1, 23 con tipo 2 y 4 secundarias). La frecuencia de DM1 en CANDI en relación a todos los pacientes nuevos de Endocrinología fue de 5,54%.

La frecuencia de DM1 de todos los pacientes nuevos en la clínica de diabetes fue de 65.38%. Es importante recalcar que muchos de estos pacientes no ingresaron a CANDI debido a que fueron referidos con endocrinólogos pediatras de sus estados o a otros centros de referencia según su procedencia. En este estudio se incluyen sólo los pacientes que abrieron su expediente durante el año 2005 y que tuvieron los resultados de los estudios solicitados.

Este estudio incluyó a 115 niños ya sea de primera vez o subsecuentes a la consulta de la CANDI el año 2005 y con expediente clínico completo. En la **(Cuadro 5 y Gráfica 4)** se observa la distribución según el género de los niños: 64 niñas (55.7%) y 51 niños (44.3%).

La mayoría de los pacientes fueron procedentes del Estado de México y del Distrito Federal, sólo 20 pacientes (17.4%) son de otros estados. **(Cuadro 6 y Gráfica 5).**

Los años del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 fueron de 1993 al 2005. La mayoría de los pacientes (17.4%) fueron niños que debutaron durante 1999. **(Cuadro 7).** Cincuenta y dos pacientes de los pacientes (45.2%) ingresaron a CANDI al iniciar el cuadro de diabetes mellitus y 46 pacientes durante el primer año del padecimiento (40%), no obstante el tiempo varió de 0 a 9.35 años de haber iniciado su padecimiento (media de 0.49 ± 1.3 años) **(Cuadro 8).**

Diciembre (22 pacientes, 19%) y enero (14 pacientes, 12.2%) fueron los meses en los que la mayor parte de los pacientes inician con el cuadro de diabetes. **(Cuadro 9 y gráfica 6).** Cuando se agruparon de acuerdo a las estaciones del año (verano, otoño, primavera o verano) no se encontraron diferencias debido a que el porcentaje de pacientes que iniciaron el cuadro de diabetes mellitus fue similar en cada estación **(Cuadro 10).**

La mediana de la edad inicio del cuadro de diabetes mellitus tipo 1 fue de 7 años (rango de 7 meses a 16 años). Agrupamos a los pacientes por intervalo de edades: menor de 1 año, entre 1 y 4 años, de 5 a 9 años, de 10 a 14 años y mayores de 14 años. La frecuencia de intervalo por edades se observa en la

(Cuadro 11 y Gráfica 7). El intervalo de edad más frecuente para el inicio del cuadro clínico de diabetes mellitus fue de 5 a 9 años (58 niños, 50.4%).

La frecuencia por género y edad de inicio de diabetes mellitus tipo 1 se observa en la tabla de contingencia **(Cuadro 12 y Gráfica 8)**. Llama la atención que ninguno de los hombres presentó diabetes mellitus antes del año de edad y en mujeres no encontramos cuadros iniciados en mayores de 15 años. Ambos géneros tienen mayor frecuencia de inicio entre los 5 y 9 años.

Evaluamos los antecedentes antropométricos de los pacientes que desde el inicio del cuadro clínico de diabetes mellitus tipo 1 son atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". El IMC se evaluó en niños mayores de 2 años por lo que se excluyeron a 3 niños además 2 niños no contaban con registro de estatura, por lo que no se pudo calcular el índice de masa corporal.

La mayoría de los niños (27 pacientes, 57.4%) se encontraban normales y 14 niños (29.7%) presentaron sobrepeso u obesidad **(Cuadro 13)**. La relación entre peso y talla se evaluó en 49 niños, 3 se excluyeron debido a que no se reportó la estatura en la historia clínica. La mayoría se encontraron eutróficos, 14 niños (28.6%) con desnutrición y 13 niños (26.6%) con sobrepeso u obesidad **(Cuadro 14)**. Cuatro pacientes (7.72%) de los niños evaluados presentaban talla baja **(Cuadro 15)**.

Veinte nueve pacientes (25.2%) no tenían antecedente de familiar de primer o segundo grado con diabetes mellitus. Un niño (0.9%) tenían familiares con diabetes mellitus tipo 1 en familiar de segundo grado, 3 niños (2.6%) con familiares de primer grado con DM2 y 59 pacientes (51.3%) tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de 2do grado y 6 (5.2%) pacientes tenían familiares de segundo grado con diabetes mellitus tipo 1 y 2 **(Cuadro 16)**.

Los expedientes clínicos contenían el peso al nacer de 108 pacientes con una media de 3157.31 ± 568.77 gramos (intervalo de 1500 a 4800 gramos). Los

pacientes presentaban peso bajo al nacer en 8.7%, peso adecuado 79.1% e hipertróficos 6.1% **(Cuadro 17 Gráfica 9)**.

Cuarenta y cuatro pacientes (38.3%) tenían el antecedente de infecciones exantemáticas antes del inicio de diabetes mellitus tipo 1. (Tabla 7) La mayoría de los pacientes refirió varicela (37 pacientes, 32.2%), parotiditis (11 pacientes, 9.6%), sarampión (2 pacientes, 1.7%) y rubéola (4 pacientes, 3.5%). **(Cuadro 18, 19 y Gráfica 10)**.

La introducción de leche entera se realizó con una media de 10.43 ± 6.04 meses (intervalo de 1 a 32 meses).

Durante el inicio del cuadro clínico 68 (61.3.1%) de los pacientes presentaron cetoacidosis diabética. Cuatro expedientes no referían el tipo de debut y 43 niños (38.7%) iniciaron cuadro clínico característico sin cetoacidosis. **(Cuadro 20 y Gráfica 11)**. El inicio del cuadro clínico (con o sin cetoacidosis diabética) se analizó de acuerdo al intervalo de edad, según se observa en la **(Cuadro 21 y Gráfica 12)**. Todos los niños menores de 1 año debutaron con cetoacidosis y 69.7% de los niños entre 1 y 4 años. La relación de peso al nacer entre los que iniciaron el cuadro clínico de DM1 con o sin cetoacidosis fue similar **(Cuadro 22)**.

La mayoría de los niños que debutaron con cetoacidosis presentaron desnutrición según la relación de peso para la talla, **(Cuadro 23)** y de acuerdo al IMC cinco niños estuvieron por debajo de la percentila 3, ninguno en obesidad y 4 en sobrepeso. **(Cuadro 24)**. La talla baja fue más frecuente en niños que debutaron con cetoacidosis (3 niños de 4 con talla baja) **(Cuadro 25)**.

El estudio de anticuerpos contra ICA, GAD e insulina se registra en la tabla 11. No realizaron anti ICA, anti-insulina en 62 (53.9%) pacientes y anti GAD 60 (53.9%) pacientes. Se observó que 6 pacientes (5.2%) fueron positivos contra ICA, 21 niños (18.3%) contra GAD y 8 niños (7%) contra insulina **(Cuadro 26)**.

Hasta el año 2005 los pacientes de la Clínica de Diabetes presentaban en promedio una evolución de 4.6 ± 3.04 años, con intervalo de 0-12 años. El 17.4% de los pacientes tenían 6 años de evolución, **(Cuadro 27)**.

Durante la evolución de los pacientes 11 niños (9.6%) desarrollaron hipotiroidismo primario y requirieron tratamiento sustitutivo. Una niña tuvo vitiligo y un paciente con otra endocrinopatía asociada la misma fue enfermedad de Graves **(Cuadro 28)**.

Durante el último control clínico del año 2005, 108 niños se realizaron la prueba de hemoglobina glucosilada A1C. La media obtenida en este estudio fue de $8.72 \% \pm 1.99\%$ (intervalo de 4.5 a 14%). En la Tabla 29 se observa que 21 niños (19.44%) tenían un óptimo control metabólico (HbA1C menor a 7%), 43 niños (39.8%) un moderado control (HbA1C de 7 a 9%) y 44 pacientes (40.7%) mal control (HbA1C mayor a 9%) **(Cuadro 29)**. La relación entre géneros muestra ligera tendencia en niveles de menos 6 a 7 en niñas **(Cuadro 30)**.

Discusión

En cuanto a los resultados observamos que en cuanto a las características de nuestra población de niños con diabetes mellitus tipo 1, existen algunos datos que difieren con respecto a lo descrito en la población general.

Primeramente la presentación de acuerdo al sexo no tiene grandes variaciones, existe cierto predominio de presentación de diabetes mellitus tipo 1 en mujeres que en hombres, lo cual no tiene una connotación estadísticamente significativa, algunas referencias bibliográficas como las series españolas de Aguilera y colaboradores y Alonso Fernández y colaboradores demuestran una clara diferencia de predominio de diabetes mellitus tipo 1 en la población masculina, sobre todo mayores de 15 años, en nuestro estudio la diferencia no es claramente desigual. En cuanto a la distribución por edades, la mayor frecuencia de casos se observa en el intervalo de edad de 5 a 9 años, dato que difiere de los reportados en la literatura mundial, se ha observado en todos los estudios epidemiológicos que el pico de presentación de la diabetes mellitus

tipo 1 es peripuberal, en nuestro trabajo la presentación es mucho más temprana tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, podríamos inferir que en la etiopatogenia de la diabetes mellitus intervienen muchos factores entre los cuales los ambientales son los desencadenantes de la enfermedad, por lo que se deben investigar factores de riesgo que estén propiciando la presentación de la enfermedad a edades más tempranas. Un estudio previo que evaluó pacientes de la CANDI de 1990 a 1997, reportó 8 niños comprendidos entre 0 y 4 años. Nuestro estudio reporta 36 niños, esto comprueba que en los últimos años la DM1 se presenta a edades más tempranas en nuestro medio, como lo reporta el EURODIAB, ACE, etc. Como hipótesis de este incremento en la frecuencia de DM1 a edades más tempranas en México es que existan factores del medio ambiente que favorecen el inicio de diabetes mellitus tipo 1. Este mismo fenómeno ha sido reportado y está siendo estudiado en Europa.

Entre los años 1999 y 2005 se produjo una mayor frecuencia de casos de diabetes mellitus tipo 1, si bien existe un pico de incidencia en el año 1999 que no logramos relacionar con ninguna epidemia de enfermedades infectocontagiosas, se observó en los resultados una tendencia en cuanto a incremento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 de 1999 a la fecha, lo cual coincide con la descripción de la literatura mundial que en los últimos 20 años existe un incremento progresivo en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1^(4,5,6)

En cuanto a los antecedentes familiares de importancia se observa que el mayor porcentaje de pacientes tienen antecedentes positivos para diabetes, siendo solamente un 25% sin la carga genética positiva para la enfermedad, en la literatura mundial se reporta que hasta el 80% de los pacientes diabéticos tipo 1 no tienen antecedentes positivos para la enfermedad; por otra parte es de gran importancia mencionar el hallazgo que 3.5% de los pacientes tienen familiares de primer grado con diabetes mellitus tipo 2 y hasta el 60% tiene antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de segundo grado, lo cual debería alertarnos para investigar en este subgrupo factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como lo demostró Erbi y colaboradores, presentan

lo que se conoce como doble diabetes (déficit de insulina y resistencia a la insulina).

Incluimos en nuestra base de datos la presencia de exposiciones previas al diagnóstico de enfermedades virales, sobre todo exantemáticas, encontramos que la mayor parte de los pacientes 58% no presentó exposición a ninguna enfermedad exantemática, un porcentaje importante 33% presentó exposición al virus de la varicela, el mismo que consideramos como un hallazgo casual, ya que no existe ningún reporte en la literatura mundial que asocie la infección por este virus con la diabetes mellitus tipo 1, siendo la varicela una de las enfermedades exantemáticas más frecuentes de la infancia no nos extraña que en nuestra población tenga una frecuencia superior, para lo cual es necesario comparar la frecuencia de varicela entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 1 en nuestro medio para poder afirmar si este factor está participando en el desarrollo de DM1. Un porcentaje más pequeño (3.5%) de pacientes tuvo exposición a rubéola postnatal, la que tampoco se ha demostrado en la literatura universal tenga una asociación con la etiopatogenia de la diabetes mellitus, solo la rubéola congénita se ha descrito como factor de riesgo para la misma; respecto al antecedente de parotiditis se encontró en el 9.6% que ya se conoce tiene relación en la etiopatogenia

En cuanto al debut de la diabetes mellitus tipo 1, la mayor parte de nuestros pacientes lo presentaron con cetoacidosis diabética (61.3%); en la literatura mundial se describe que hasta el 25% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 presentan este tipo de debut. Esta es otra característica diferente de nuestra población que probablemente tiene relación con la cultura e idiosincrasia de los países en vías de desarrollo, donde el control pediátrico del niño sano no está difundido en comparación con los países desarrollados. Por otra parte no existe todavía una difusión de la enfermedad en la comunidad, lo cual es una necesidad debido a que la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 se están constituyendo en pandemias mundiales. Debemos tener en cuenta que los síntomas característicos de la diabetes mellitus (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) son referidos sólo por una parte de los padres o tutores de los pacientes. Estos síntomas no son muy manifiestos al inicio del cuadro clínico

por lo que suelen pasar desapercibidos durante varios días, cuando estos se hacen evidentes es probable que se encuentre en descompensación metabólica importante. La mayoría de los familiares desconocen los síntomas de DM y por lo tanto no los reconocen. Es frecuente que los adultos no conciben la posibilidad de que un niño pueda padecer diabetes mellitus. Consideramos necesario alertar a la población sobre la enfermedad, datos clínicos para sospecharla e iniciar programas de educación masivos para niños y padres de familia.

En cuanto a la determinación de autoanticuerpos se observó que un gran porcentaje no los realizó por la limitante económica de la población que asiste al Hospital Infantil de México, que como es sabido alberga a niños de clase media baja y baja. El 5.2% de los niños que realizaron estos estudios fueron positivos para ICA; el 18.3% de los pacientes tuvieron antiGAD positivos y finalmente el 7% fueron positivos para IAA. En la bibliografía internacional se menciona que los anticuerpos antiGAD son positivos en el 70-80% de los diabéticos de reciente diagnóstico, así mismo estos anticuerpos son los que mejor se correlacionan con el daño a las células beta y son los más reproductibles y fiables. En cuanto a los anticuerpos antiinsulina se encuentra en el 30-50% de los casos al debut, en nuestra población (predominio de niños de 5-9 años), esperábamos encontrar mayor positividad de estos marcadores ya que existe una correlación inversa entre el título de los mismos y la edad al comienzo de la enfermedad, por lo que estos anticuerpos se suelen determinar en menores de 10 años de edad de acuerdo a lo mencionado en el estudio de Aguilera y colaboradores. Un factor para el porcentaje bajo de positividad para anticuerpos dirigidos a las células de los islotes pancreáticos es que los estudios son enviados a laboratorios externos y no contamos con la posibilidad de valorar control de calidad. Otro factor puede estar relacionado con el tiempo de la toma de muestra después de iniciado el cuadro ya que los títulos de los anticuerpos disminuyen durante el primer año de diagnóstico.

Este es un estudio inicial que debe impulsar a la realización de nuevos estudios epidemiológicos prospectivos que consideren las variables que estudiamos y otros factores de riesgo que favorecen el inicio de la enfermedad

o modifican la evolución de la DM1 en nuestra población. A partir de estudios posteriores se podrá tomar medidas de salud pública que disminuyan los determinantes etiológicos de la DM1 o ayuden a implementar nuevas intervenciones de educación relacionada al cuidado y alimentación de los niños. Es de gran importancia establecer los factores de riesgo para el desarrollo de DM1 en nuestro medio recordando que el objetivo de la ciencia y de la epidemiología es llegar a prevenir la enfermedad. Hasta el momento no se conocen medidas en las que la prevención sea exitosa, pero de conocerse enteramente los factores de riesgo asociados a la enfermedad se podría plantear estrategias de intervención o de control.^(4,7)

Conclusiones

El análisis revela que no existe mucha similitud en la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 reportada a nivel mundial y la que se presenta en los pacientes de nuestro Hospital, explicable por la variabilidad genética de nuestra población y por los diferentes factores ambientales que intervienen.

No encontramos una asociación en nuestra población con los factores de riesgo descritos en la literatura para desencadenar diabetes mellitus tipo 1, más la revisión tiene muchas limitaciones y no es un estudio de casos y controles el cual nos podría llevar a concluir con más evidencia sobre este tipo de asociaciones.

La revisión nos ayudó a determinar un grupo de pacientes de riesgo alto para enfermedad coronaria vascular, el de los niños con diabetes mellitus tipo 1 y antecedentes familiares positivos para diabetes mellitus tipo 2, lo que nos obliga a mantener una mayor vigilancia y tratar de lograr un control metabólico más estricto, para prevenir o retrasar el evento coronario en edades posteriores.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos Diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa.

Glucosa plasmática mg/dl (mmol/L)

	<i>Ayuno</i>	<i>2 horas posterior a una carga de 75 g de glucosa</i>
<i>Glucosa normal en ayuno</i>	<100 (<5.5)	
<i>Diabetes</i>	≥ 126 (≥7.0)	≥ 200 (≥11.1)
<i>GGA</i>	<126 (<7.0)	≥ 140 - <200 (≥ 7.8 - <11.1)
<i>TDG</i>	100 – 125 (5.5 – 6.9)	

Diabetes Care 1997; 20(7)(Modificado 2004)

Cuadro 2. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células beta)
 - A. Mediada por inmunidad
 - B. Idiopática
- II. Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina)
- III. Otros tipos de diabetes
 - A. Defectos genéticos de la función celular
 - 1. Cromosoma 12, HNF-1_β (MODY3)
 - 2. Cromosoma 7, glucokinase (MODY2)
 - 3. Cromosoma 20, HNF-4_α (MODY1)
 - 4. Cromosoma 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
 - 5. Cromosoma 17, HNF-1_α (MODY5)
 - 6. Chromosoma 2, *NeuroD1* (MODY6)
 - 7. DNA mitocondrial
 - 8. Otros
 - B. Defectos genéticos de la acción de la insulina
 - 1. Tipo A, resistencia a la insulina
 - 2. Leprechaunismo
 - 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - 4. Diabetes lipoatrófica
 - 5. Otras
 - C. Enfermedades exocrinas del páncreas
 - 1. Pancreatitis
 - 2. Trauma/pancreatectomía
 - 3. Neoplasia
 - 4. Fibrosis quística
 - 5. Hemocromatosis
 - 6. Pancreatopatía fibrocalculosa
 - 7. Otras
 - D. Endocrinopatías
 - 1. Acromegalia
 - 2. Síndrome de Cushing
 - 3. Glucagonoma
 - 4. Feocromocitoma
 - 5. Hipertiroidismo
 - 6. Somatostatinaoma
 - 7. Aldosteronoma
 - 8. Otros
- Drogas y químicos

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Acido nicotínico
4. Glucocorticoides
5. Hormonas tiroideas
6. Diazoxido
7. Agonistas adrenérgicos
8. Tiazidas
9. Dilantina
10. α -Interferon
11. Otras

F. Infecciones

1. Rubeola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otros

G. Formas poco comunes de diabetes mediada por autoinmunidad

1. Síndrome de Stiff-man
2. Anticuerpos antireceptor de insulina
3. Otros

H. Síndromes genéticos asociados a diabetes

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Síndrome de Wolfram
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington
7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader-Willi
11. Otros

IV. Diabetes gestacional

Cuadro 3. Descripción operativa de las variables en estudio.

Variable	Categoría	Escala de medición	Unidad de medida	Definición
<i>Edad _ debut</i>	Cuantitativa	Continua	Años y meses	Edad en el momento del diagnóstico
<i>Intervalo de edad al inicio del cuadro clínico</i>	Cuantitativa	Intervalos	Años	Agrupación según intervalo de edades.
<i>Edad_ingreso a CANDI.</i>	Cuantitativa	Continua	Años y meses	Edad en el momento de ingreso a CANDI.
<i>Peso al nacer</i>	Cuantitativa	Continua	Gramos	Peso al nacer, se extrajo de la historia clínica.
<i>Talla al ingreso</i>	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Extraído de la nota de la primera cita a CANDI
<i>IMC</i>	Cuantitativa	Razón	Kg/m ²	Peso/talla ²
Relación peso talla	Cualitativa		%	% del peso actual en relación al ideal para la talla actual.

Cuadro 4. Hoja de Captura de datos.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

CLINICA DE ATENCION DEL NIÑO CON DIABETES INSULINODEPENDIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS _____

REGISTROHIM _____ FECHA NACIMIENTO _____

FECHA DE DIAGNOSTICO _____

EDAD DE DIAGNOSTICO _____

OTROS DIAGNOSTICOS _____

FECHA EN QUE I NGRESO A CANDI _____

Anticuerpos ICA _____ GAD _____ IAA _____ (Fecha:)

PEPTIDO C _____ (Fecha:)

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA _____ (Fecha)

TIEMPO DE LACTANCIA MATERNA _____

EDAD DE INTRODUCCION DE LECHE ENTERA _____

EDAD DE ABLACTACION _____

EXPOSICION A INFECCIONES EXANTEMATICAS _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES _____

Cuadro 5. Distribución según género de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 atendidos en la CANDI durante el año 2005.

Género	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<i>Mujer</i>	64	55.7	55.7
<i>Hombre</i>	51	44.3	100.0
<i>Total</i>	115	100.0	

Cuadro 6. Procedencia de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 atendidos en CANDI durante el año 2005.

Estado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<i>D.F.</i>	34	29.6	29.6
<i>Estado de México</i>	61	53.0	82.6
<i>Otros</i>	20	17.4	100
<i>Total</i>	115	100	

Cuadro 7. Año de inicio de Diabetes mellitus tipo1 en niños que acudieron a CANDI durante 2005.

<i>Año</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1993	1	.9	.9
1995	4	3.5	4.3
1996	4	3.5	7.8
1997	12	10.4	18.3
1998	14	12.2	30.4
1999	20	17.4	47.8
2000	11	9.6	57.4
2001	5	4.3	61.7
2002	9	7.8	69.6
2003	10	8.7	78.3
2004	9	7.8	86.1
2005	16	13.9	100
Total	115	100	

Cuadro 8. Tiempo de evolución del inicio del cuadro al ingreso a CANDI

<i>Evolución</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Desde el diagnóstico	52	45.2
1 a 11 meses desde el diagnóstico	46	40
1 a 2 años desde el diagnóstico	13	11.3
3 a 4 años desde el diagnóstico	2	1.7
6 años desde el diagnóstico	1	0.9
9 años desde el diagnóstico	1	0.9

Cuadro 9. Mes del año en que inició el cuadro de diabetes mellitus tipo 1.

<i>Mes</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Enero</i>	14	12.2	12.2	12.2
<i>Febrero</i>	7	6.1	6.1	18.3
<i>Marzo</i>	6	5.2	5.2	23.5
<i>Abril</i>	9	7.8	7.8	31.3
<i>Mayo</i>	9	7.8	7.8	39.1
<i>Junio</i>	7	6.1	6.1	45.2
<i>Julio</i>	8	7.0	7.0	52.2
<i>Agosto</i>	11	9.6	9.6	61.7
<i>Septiembre</i>	7	6.1	6.1	67.8
<i>Octubre</i>	11	9.6	9.6	77.4
<i>Noviembre</i>	4	3.5	3.5	80.9
<i>Diciembre</i>	22	19.1	19.1	100
<i>Total</i>	115	100	100	

Cuadro 10 . Estaciones climáticas en la que los pacientes iniciaron el cuadro de diabetes mellitus tipo 1.

<i>Estación</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje Acumulado</i>
<i>Verano</i>	28	24.3	24.3	24.3
<i>Otoño</i>	28	24.3	24.3	48.7
<i>Primavera</i>	29	25.2	25.2	73.9
<i>Invierno</i>	30	26.1	26.1	100
<i>Total</i>	115	100	100	

Cuadro 11. Rango de edad al inicio del cuadro de diabetes mellitus tipo 1.

<i>Edad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>< 1 año</i>	2	1.7	1.7
<i>1 a 4 años</i>	34	29.6	31.3
<i>5 a 9 años</i>	58	50.4	81.7
<i>10 a 14 años</i>	19	16.5	98.3
<i>> 15 años</i>	2	1.7	100
<i>Total</i>	115	100	

Cuadro 12. Género y edad de inicio de diabetes mellitus tipo 1.

<i>Género</i>	<i>Años</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Mujer</i>	< 1	2	3.1	3.1	3.1
	1 a 4	17	26.6	26.6	29.7
	5 a 9	35	54.7	54.7	84.4
	10 a 14	10	15.6	15.6	100
	Total	64	100	100	
<i>Hombre</i>	1 a 4	17	33.3	33.3	33.3
	5 a 9	23	45.1	45.1	78.4
	10 a 14	9	17.6	17.6	96.1
	> 15	2	3.9	3.9	100
	Total	51	100	100	

Cuadro 13. Rangos de IMC al inicio del cuadro de diabetes mellitus tipo1 en todos los pacientes que ingresaron desde el debut a CANDI.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Bajo P3	6	11.5	12.8	12.8
Normal	27	51.9	57.4	70.2
Sobrepeso (P85)	9	17.3	19.1	89.4
Obesidad (P95)	5	9.6	10.6	100.0
Total	47	90.4	100.0	
No registrados	5	9.6		
Total	52	100.0		

Cuadro 14. Clasificación de estado nutricional de acuerdo a la relación peso/talla en el momento de iniciado el cuadro de diabetes mellitus tipo1 en todos los pacientes que ingresaron desde el debut a CANDI.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Normal	22	42.3	44.9	44.9
Desnutrición	14	26.9	28.6	73.5
Sobrepeso	9	17.3	18.4	91.8
Obesidad	4	7.7	8.2	100
Total registrados	49	94.2	100	
No registrados	3	5.8		
Total	52	100		

Cuadro 15. Rangos de talla al inicio del cuadro de diabetes mellitus tipo1 en todos los pacientes que ingresaron desde el debut a CANDI.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Normal</i>	44	84.6	89.8	89.8
<i>Talla baja</i>	4	7.7	8.2	98.0
<i>Talla alta</i>	1	1.9	2.0	100.0
<i>Total registrados</i>	49	94.2	100.0	
<i>No registrados</i>	3	5.8		
<i>Total</i>	52	100.0		

Cuadro 16. Antecedente de familiares de diabetes mellitus tipo 1.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje valido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Sin antecedente</i>	29	25.2	26.4	26.4
<i>DM2 familia primer grado</i>	3	2.6	2.7	29.1
<i>DM1 familia 2do grado</i>	1	.9	.9	30.0
<i>DM2 familia 2do grado</i>	59	51.3	53.6	83.6
<i>DM2 y DM1 familia 2do grado</i>	6	5.2	5.5	89.1
<i>DM2 familia 3er grado</i>	12	10.4	10.9	100
<i>Total</i>	110	95.7	100	
<i>No registrados en expediente</i>	5	4.3		
<i>Total</i>	115	100		

Cuadro 17. Rangos de peso al nacer en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a CANDI durante el año 2005.

<i>Peso</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Normal</i>	91	79.1	84.3	84.3
<i>Bajo</i>	10	8.7	9.3	93.5
<i>Hipertrófico</i>	7	6.1	6.5	100
<i>Total</i>	108	93.9	100	
<i>No registrado</i>	7	6.1		
<i>Total</i>	115	100		

Cuadro 18. Infecciones exantemáticas antes de inicio de diabetes mellitus tipo 1.

<i>Infección exantemática</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Ninguna</i>	68	59.1	60.7	60.7
<i>Con infección previa</i>	44	38.3	39.3	100
<i>Total</i>	112	97.4	100	
<i>No registrados</i>	3	2.6		
<i>Total</i>	115	100		

Cuadro 19. Infecciones exantemáticas en pacientes que acudieron a consulta en CANDI el año 2005.

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Parotiditis</i>	11	9.6
<i>Sarampión</i>	2	1.7
<i>Varicela</i>	37	32.2
<i>Rubéola</i>	4	3.5

Cuadro 20. Clínica de debut durante el inicio de diabetes mellitus tipo 1.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
<i>Con cetoacidosis</i>	68	59.1	61.3	61.3
<i>Sin cetoacidosis</i>	43	37.4	38.7	100
<i>Total</i>	111	96.5	100	
<i>No registrados</i>	4	3.5		
<i>Total</i>	115	100		

Cuadro 21. Contingencia Edad y tipo de cuadro clínico al inicio de diabetes mellitus tipo 1.

Edad	Tipo de debut		Total
	Con cetoacidosis	Sin acetoacidosis	
<i>< 1 año</i>	2		2
<i>1 a 4 años</i>	23	10	33
<i>5 a 9 años</i>	30	28	58
<i>10 a 14 años</i>	12	4	16
<i>> 15 años</i>	1	1	2
Total	68	43	111

Cuadro 22. Peso al nacer en pacientes con o sin cetoacidosis en el momento de diagnóstico.

<i>Tipo de debut</i>	<i>Media (g)</i>	<i>n</i>	<i>Desviación estándar</i>
<i>Con cetoacidosis</i>	3140.86	64	532.250
<i>Sin cetoacidosis</i>	3204.88	41	637.775
<i>Total</i>	3165.86	105	573.619

Cuadro 23. Tabla de contingencia entre el cuadro de inicio de diabetes mellitus tipo1 y el grado de nutrición. Se incluyen a pacientes atendidos desde el inicio del cuadro en CANDI.

<i>Tipo de inicio</i>	<i>Según peso/talla</i>				<i>Total</i>
	<i>Normal</i>	<i>Desnutrición</i>	<i>Sobrepeso</i>	<i>Obesidad</i>	
<i>Con cetoacidosis</i>	10	12	4	1	27
<i>Sin cetoacidosis</i>	11	1	5	3	20
<i>Total</i>	21	13	9	4	47

Cuadro 24. Tabla de contingencia entre el cuadro de inicio de diabetes mellitus tipo 1 y el intervalo según el índice de masa corporal en el momento de diagnóstico. Se incluyen a pacientes atendidos desde el inicio del cuadro en CANDI.

<i>Cuadro de inicio</i>	<i>Intervalos del IMC</i>				<i>Total</i>
	<i>Bajo (P3)</i>	<i>Normal</i>	<i>Sobrepeso (P85)</i>	<i>Obesidad (P95)</i>	
<i>Con cetoacidosis</i>	5	16	4	0	25
<i>Sin acetoacidosis</i>	0	10	5	5	20
<i>Total</i>	5	26	9	5	45

Cuadro 25. Tabla de contingencia entre el cuadro de inicio de diabetes mellitus tipo 1 y el rango de talla en el momento de diagnóstico. Se incluyen a pacientes atendidos desde el inicio del cuadro en CANDI.

<i>Tipo de debut</i>	<i>Intervalo de talla</i>			<i>Total</i>
	<i>Normal</i>	<i>Talla Baja</i>	<i>Talla alta</i>	
<i>Con cetoacidosis</i>	24	3	0	27
<i>Sin acetoacidosis</i>	18	1	1	20
<i>Total</i>	42	4	1	47

Cuadro 26. Anticuerpos contra ICA, GAD e IAA

Anticuerpo		n	%
ICA	Positivo	6	5.2
	Negativo	45	39.1
	No realizado	64	55.6
GAD	Positivo	21	18.3
	Negativo	32	27.8
	No realizado	62	53.9
IAA	Positivo	8	7
	Negativo	43	37.4
	No realizado	64	55.6

Cuadro 27. Años evolución con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Años de evolución	Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	16	13.9	13.9	13.9
1	9	7.8	7.8	21.7
2	10	8.7	8.7	30.4
3	9	7.8	7.8	38.3
4	5	4.3	4.3	42.6
5	11	9.6	9.6	52.2
6	20	17.4	17.4	69.6
7	14	12.2	12.2	81.7
8	12	10.4	10.4	92.2
9	4	3.5	3.5	95.7
10	4	3.5	3.5	99.1
12	1	.9	.9	100
Total	115	100	100	

Cuadro 28. Diagnóstico de alteraciones endocrinológicas desarrolladas durante el cuadro de diabetes mellitus tipo 1.

	N	%
Ninguno	88	76.5
Hipotiroidismo	11	9.56
Otras endocrinologicas	1	0.86
Vitiligo	1	0.86

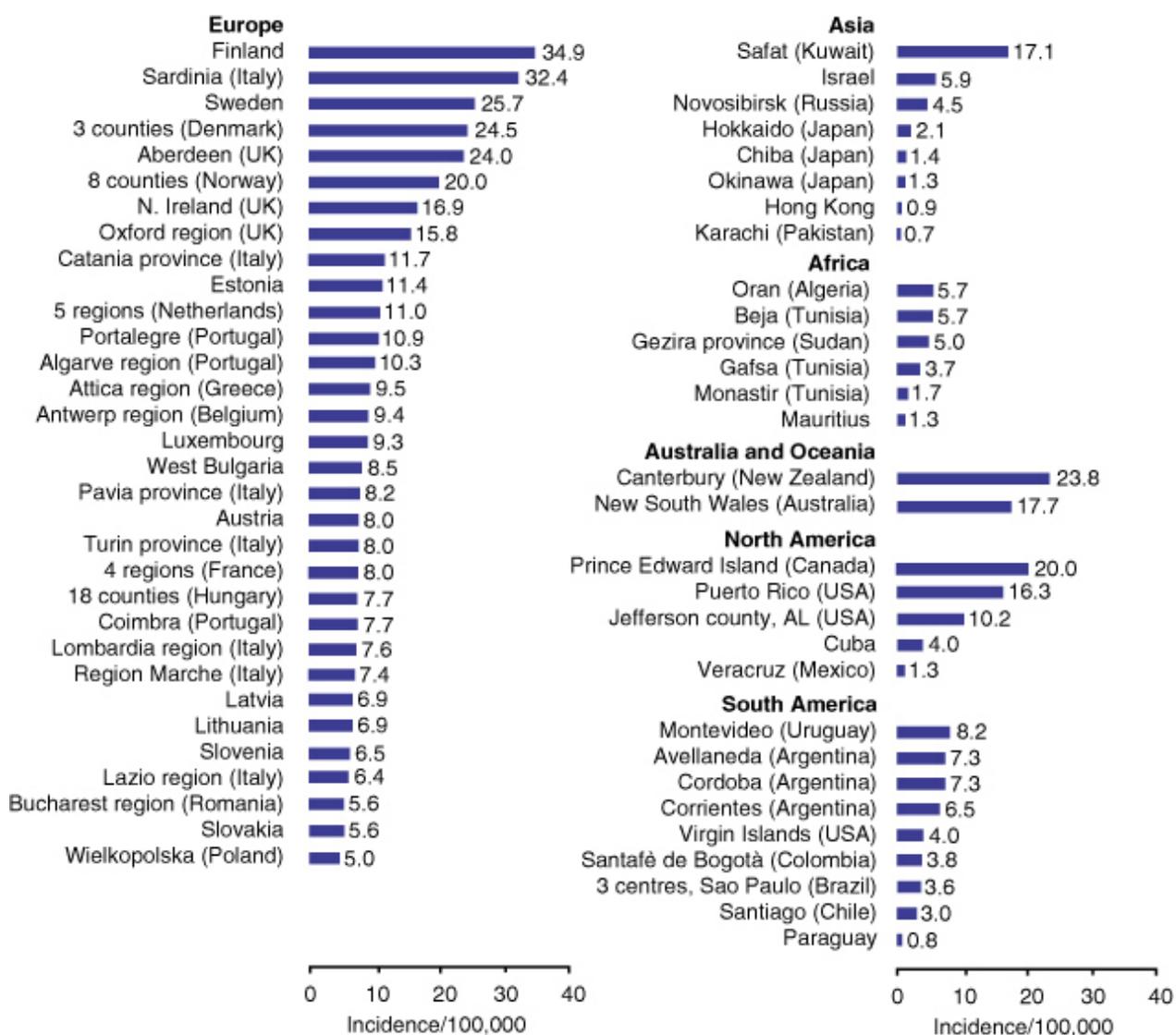
Cuadro 29. Control metabólico medido por hemoglobina glucosilada A1C en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, durante su última consulta de revisión en CANDI durante el año 2005.

Nivel de HbA1C (%)	Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 6	7	6.1	6.5	6.5
6.1-7	14	12.2	13.0	19.4
7.1-8	26	22.6	24.1	43.5
8.1-9	17	14.8	15.7	59.3
9.1-11.9	36	31.3	33.3	92.6
>12	8	7.0	7.4	100
Total	108	93.9	100	
No registrados	7	6.1		
Total	115	100		

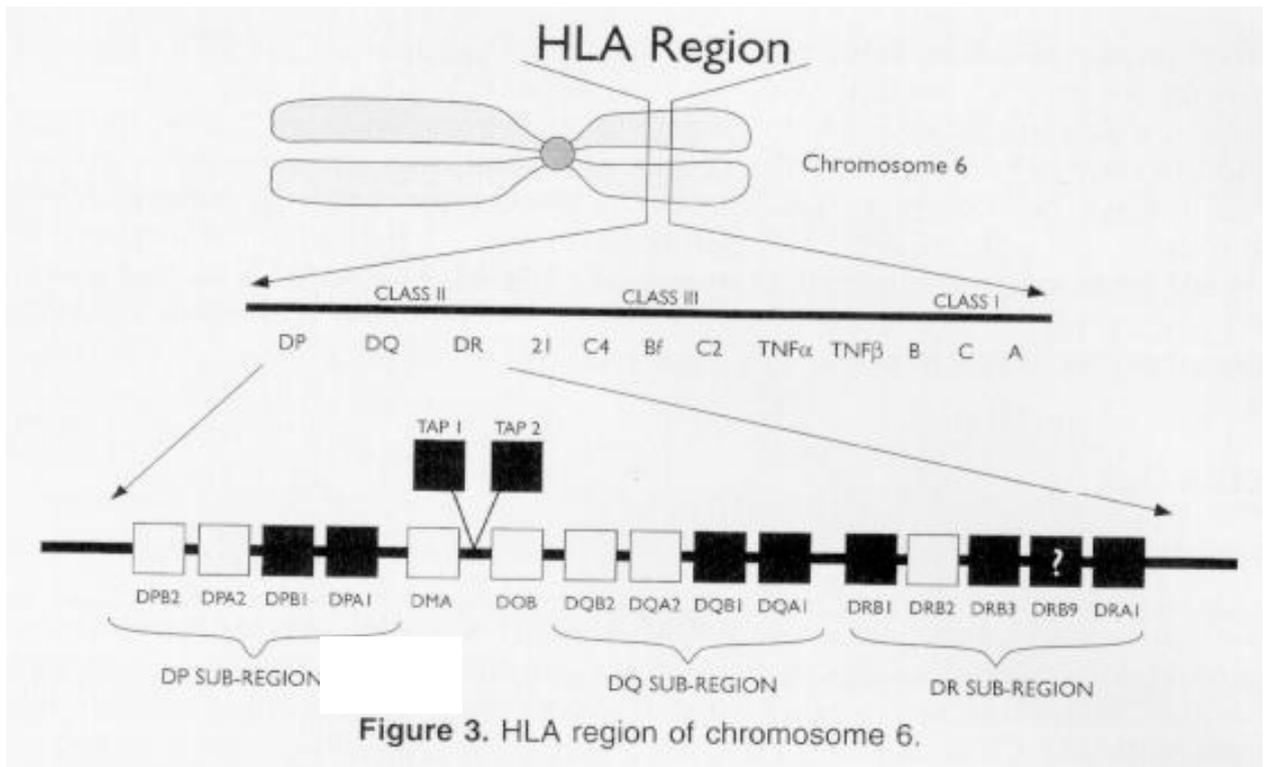
Cuadro 30. Control metabólico medido por hemoglobina glucosilada A1C y la relación por género en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, durante su última consulta de revisión en CANDI durante el año 2005.

Género	Intervalos de Hb A1c						Total
	< 6	6.1-7	7.1-8	8.1-9	9.1-11.9	> 12	
Mujer	3	9	14	10	20	4	60
Hombre	4	5	12	7	16	4	48
Total	7	14	26	17	36	8	108

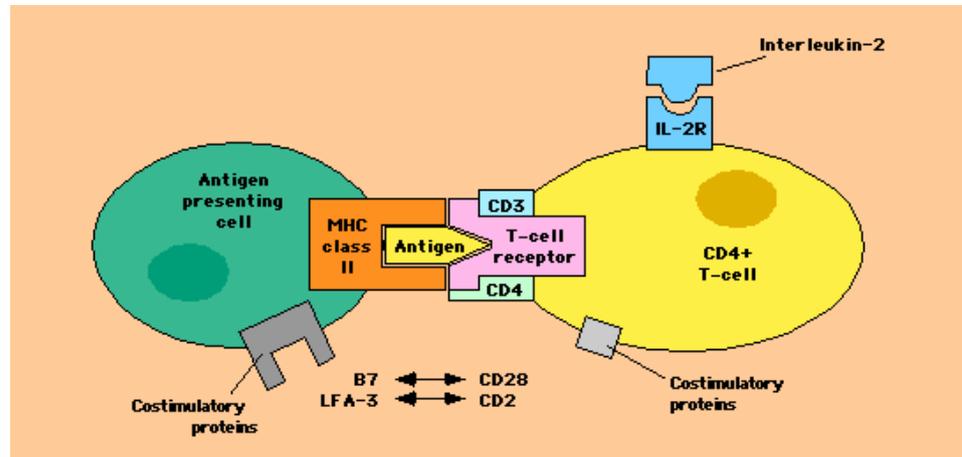
Gráfica 1. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1.



Gráfica 2. Antígeno mayor de histocompatibilidad

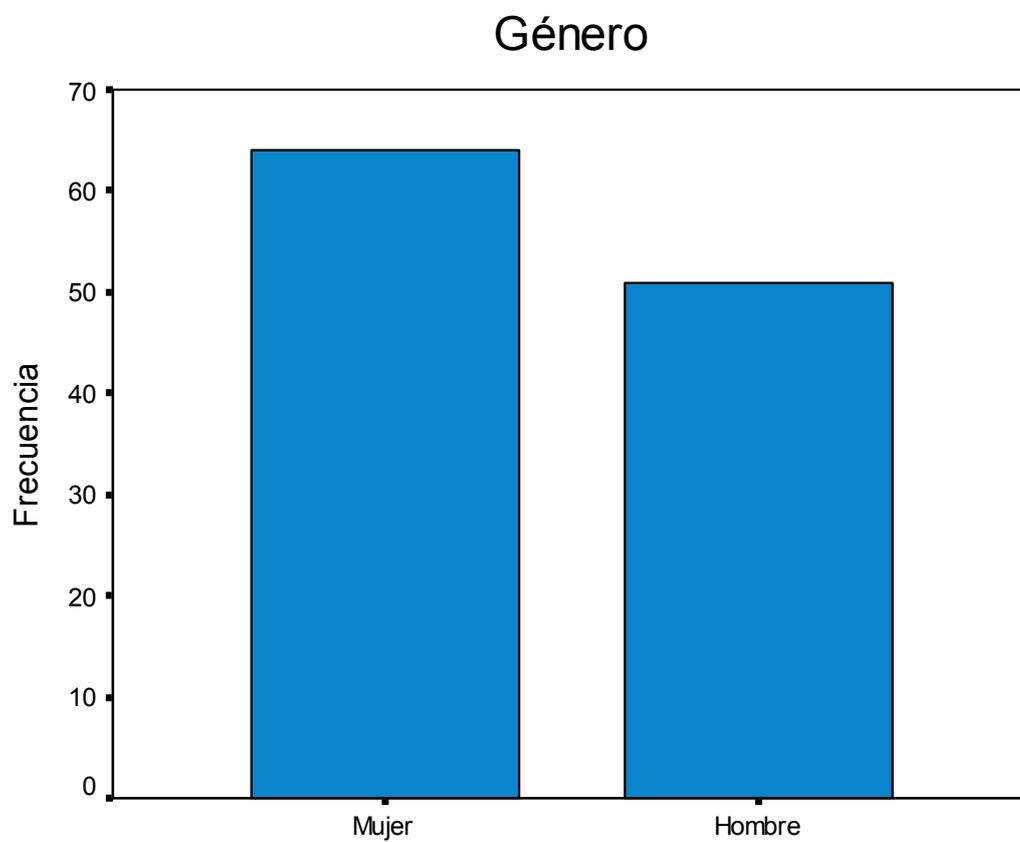


Gráfica 3. Presentación del antígeno

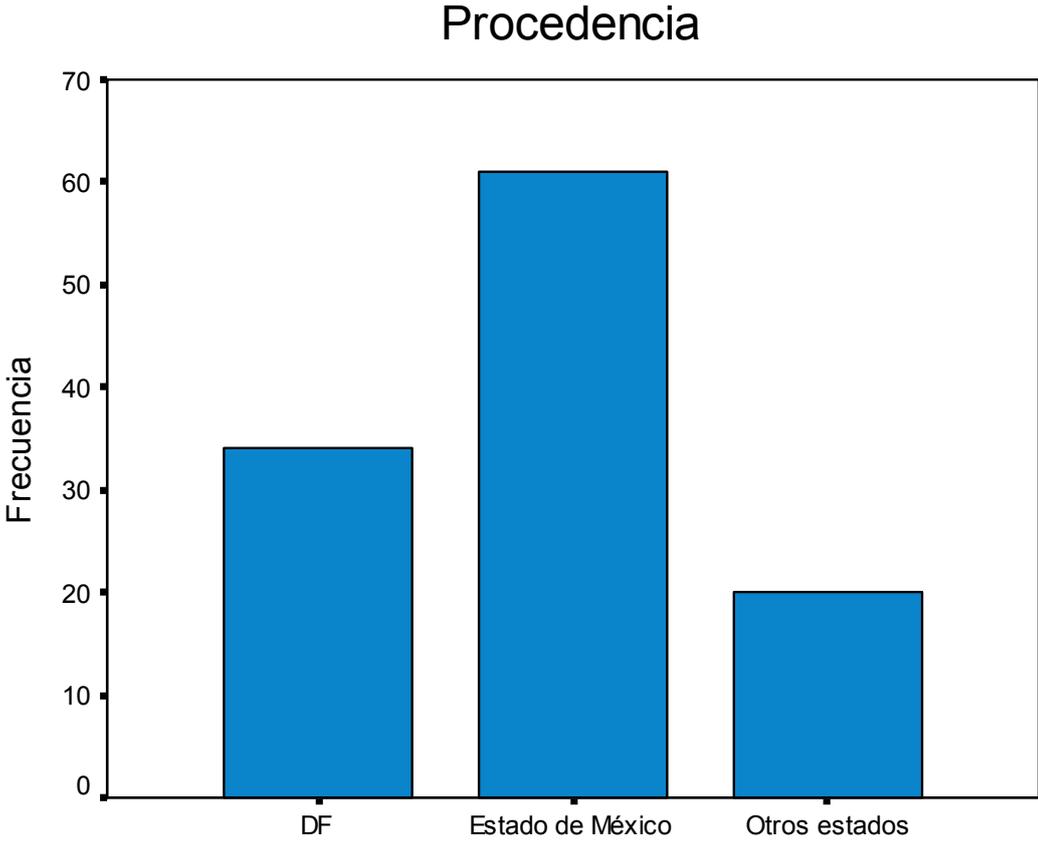


Representación de la activación de las células T.- El esquema representa la iniciación de la respuesta inmunológica para un antígeno. El antígeno se une al surco de las moléculas de HLA de clase II de las células presentadoras de antígenos (APCs, como los macrófagos). Esta unión permite al antígeno ser presentado al receptor de antígeno de una célula T CD4 (Célula T ayudadora), la cual, inicia el daño autoinmune de la célula β pancreática. Además, la respectiva unión de proteínas B7 y LFA-3 (linfocito funcional antígeno-3), en APCs para CD28 y CD2 e las células T son importantes **vías coestimuladoras** que posteriormente aumentan la activación de las células T. Otras moléculas que también participan en la respuesta inmune, tales como la unión de IL-2 a su receptor, influyen la activación inmune.

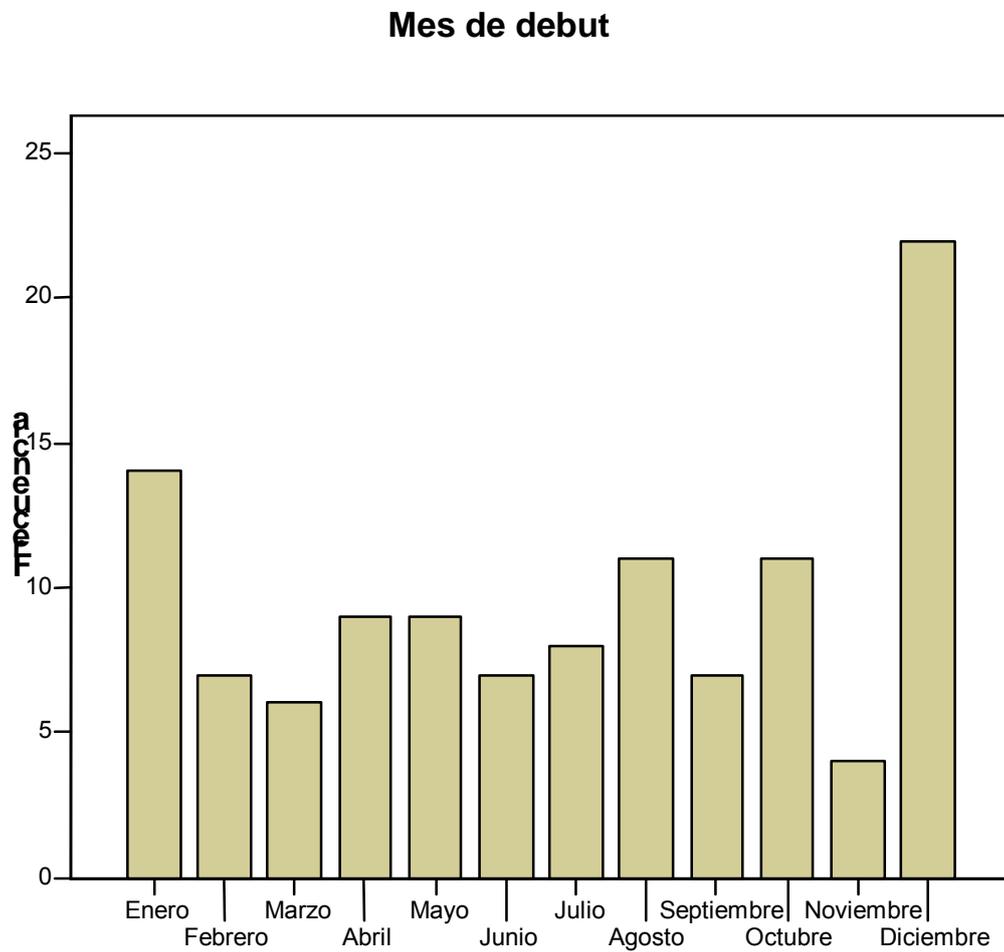
Gráfica 4. Distribución según género de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 atendidos en la CANDI durante el año 2005.



Gráfica 5. Procedencia de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 atendidos en CANDI durante el año 2005.

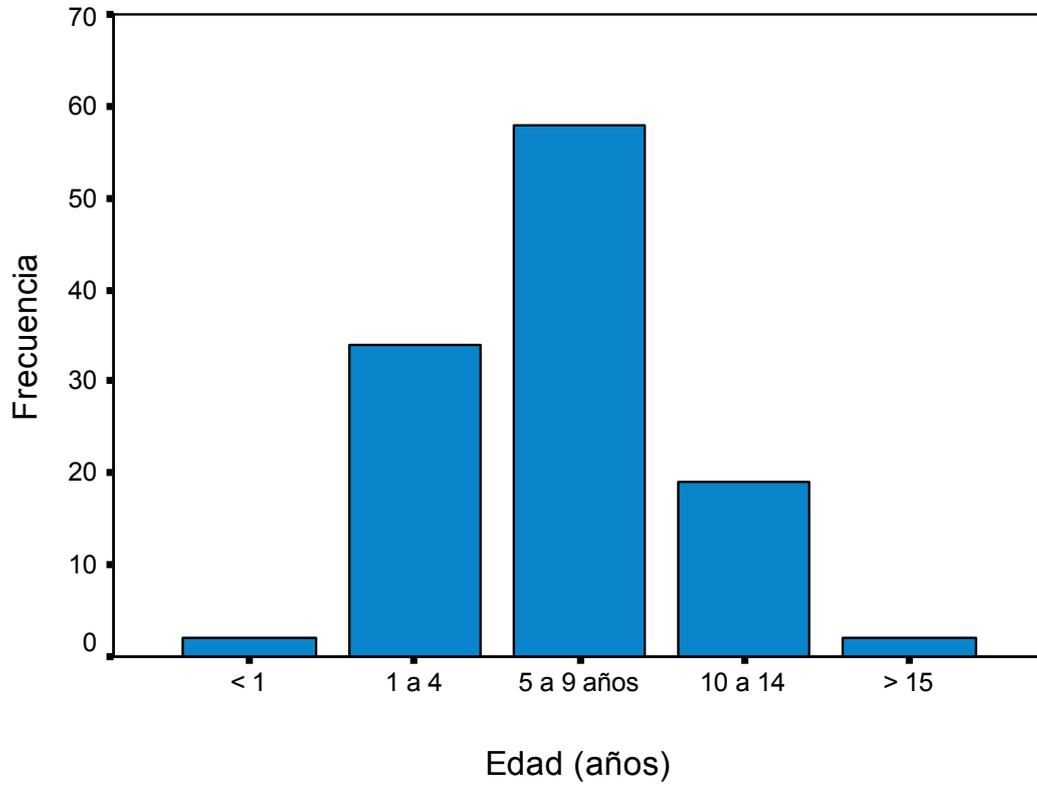


Gráfica 6. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 por meses del año

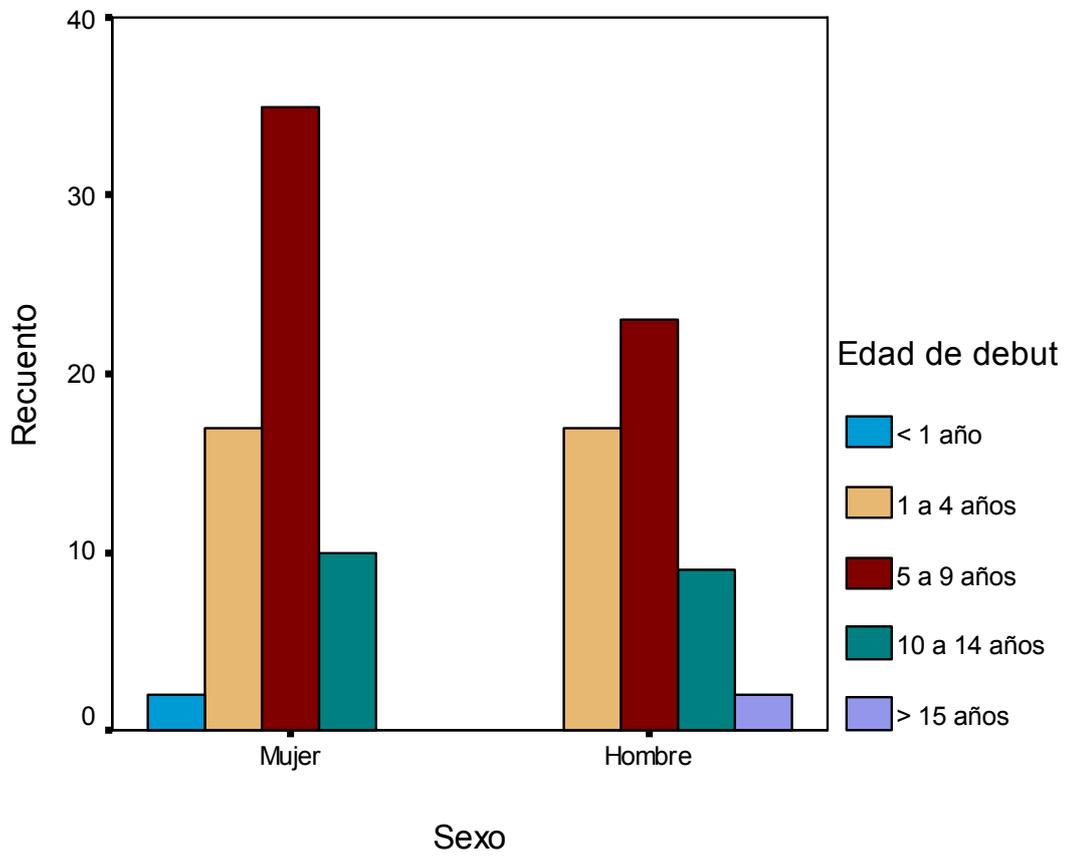


Gráfica 7. Rango de edades de inicio del cuadro de Diabetes mellitus tipo 1.

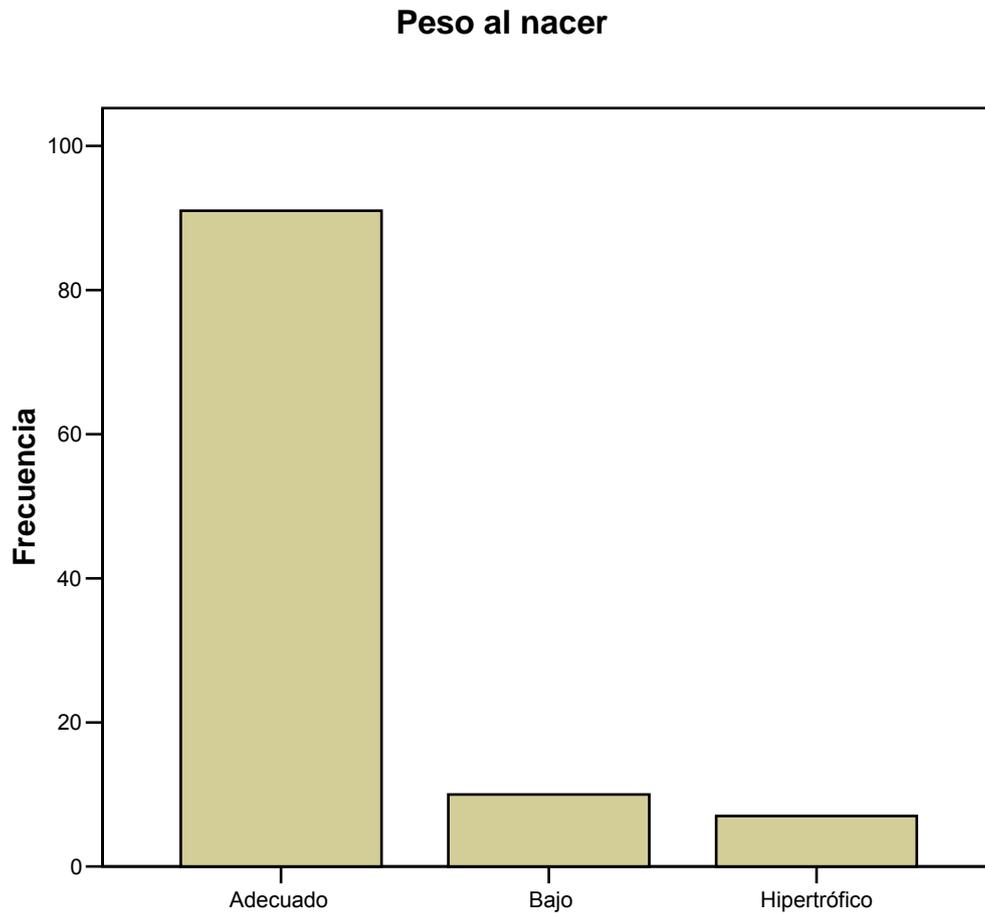
Edad de debut



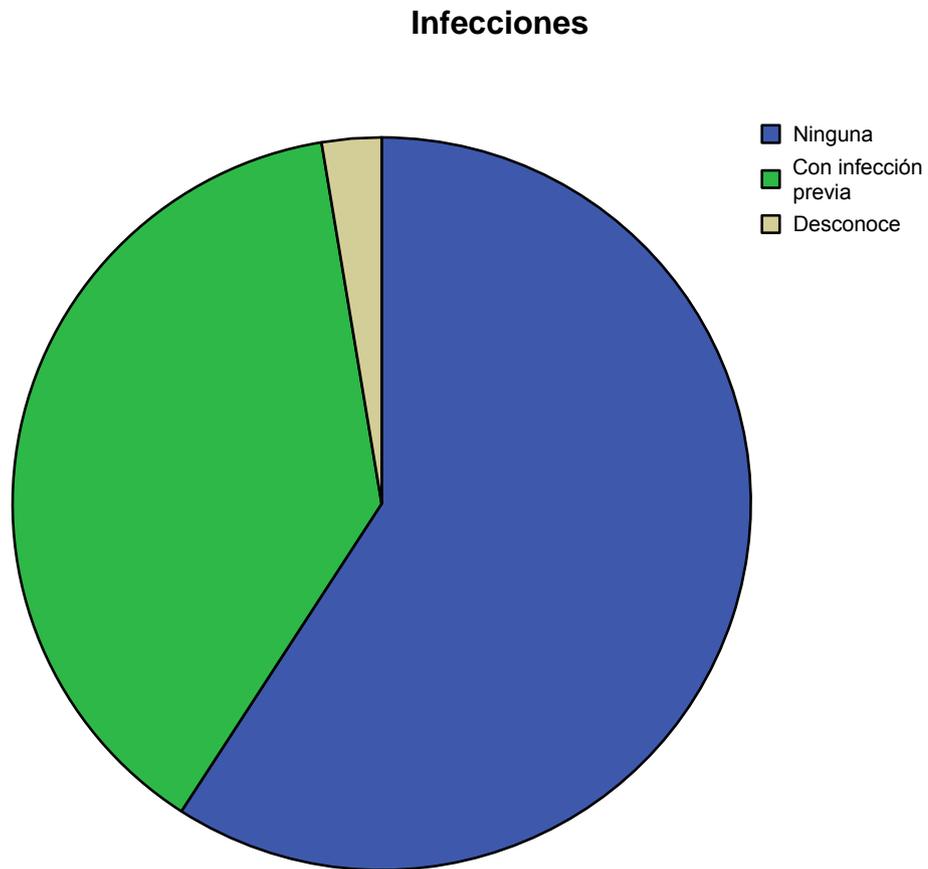
Grafica 8. Género y edad de inicio de diabetes mellitus tipo 1.



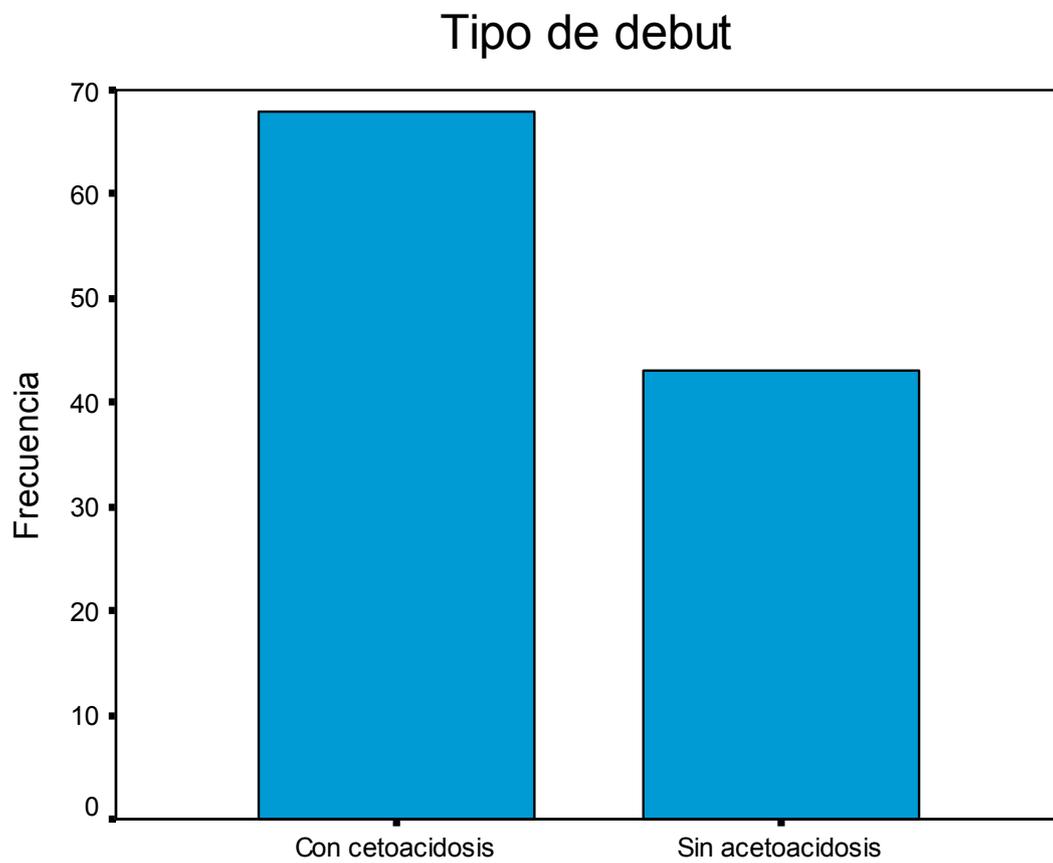
Gráfica 9. Peso al nacer de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a CANDI durante el año 2005.



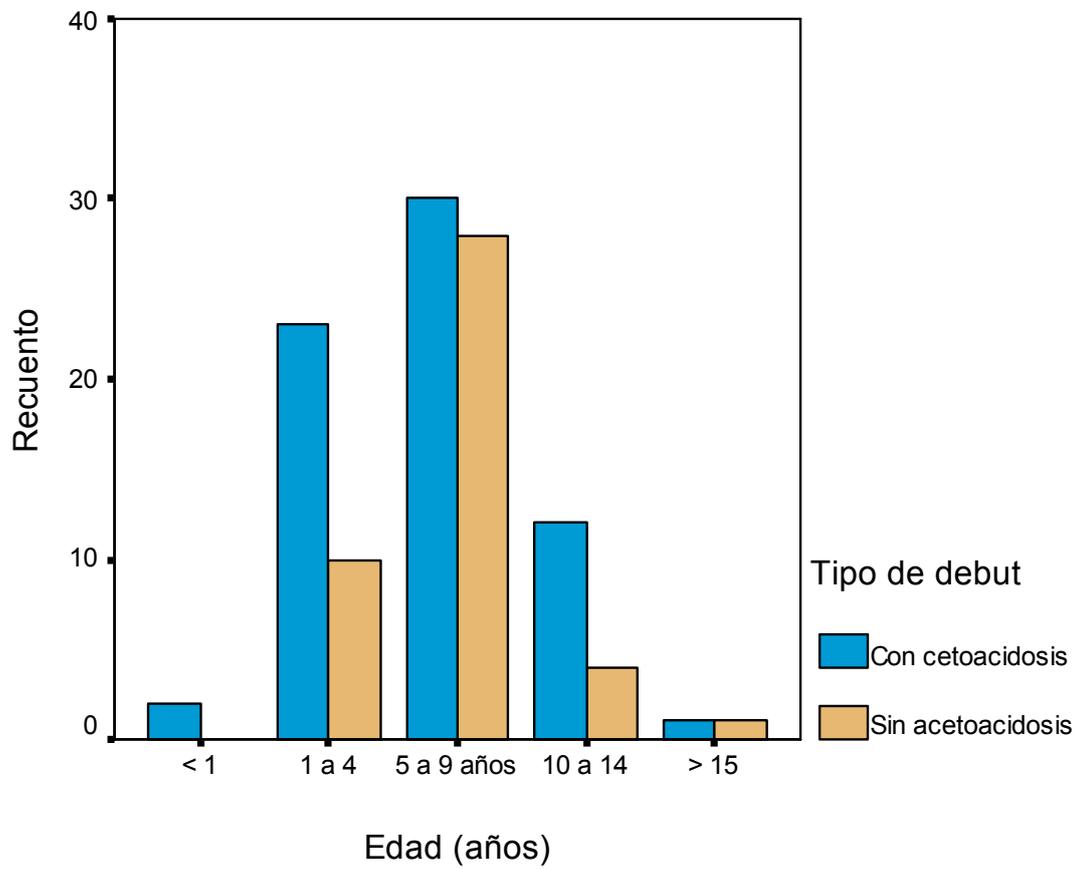
Gráfica 10. Presencia de infección exantemática previo al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes que acudieron a CANDI durante el año 2005.



Gráfica 11. Presencia de cetoacidosis durante el inicio del cuadro clínico de diabetes mellitus tipo 1 en niños que acudieron a CANDI durante el año 2005.



Gráfica 12. Rango de edades y presencia de cetoacidosis en pacientes que acudieron a CANDI durante el año 2005.



Referencias

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S5-S10.
- (2) Kaufman FR. Diabetes mellitus tipo 1. *Pediatr in Rev* 2004; 25(4):123-131
- (3) Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 528 – 538
- (4) Dorman JS, LaPorte RE, Songer TJ. Epidemiology of Typo 1 Diabetes. De Sperling MA. *Type 1 diabetes: Etiology and Treatment*. Press Inc. Totowa, NJ 2003, pg 3-17
- (5) Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. The Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children in Philadelphia 1990–1994. *Diabetes Care* 2002; 25(11):1969-75
- (6) Svensson J, Carstensen B, Molback AG, Christau B, Mortensen H, Nerup J, Borch-Johnsen K, et al. Increased risk of childhood type 1 diabetes in child born after 1985. *Diabetes Care* 2002; 25:2201-2
- (7) Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1516-26
- (8) Carel JC, Boitard C, Bougneres PF. Decreased insulin response to glucose in islet cell antibody- negative siblings of type 1 diabetic children. *J Clin Invest* 1993; 92: 509-13
- (9) Pietropaolo M, Trucco M. Genetics of type 1 diabetes. De Sperling MA. *Type 1 diabetes: Etiology and Treatment*. Press Inc. Totowa, NJ 2003, pg 23-47
- (10) Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus. *Epidemiology Reviews* 2000; 22(2):218-27
- (11) Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, Bingley PJ, Hattersley T, Ellard S, Gillespie KM. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006; 55:1895-8
- (12) Perez BF, Oyarzún AA, Carrasco E, Angel BB, Albala C, Santos L. Niveles plasmáticos de citoquinas IL- 1B e IL-4 en niños diabéticos tipo

1 de diagnóstico reciente y su asociación con anticuerpos pancreáticos.
Rev Med Chile 2004; 132:413-20

- (13) Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP. Relationship of cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 170-5
- (14) Dittler J, Seidel D, Schenker M, Ziegler A-G. GADIA2-combi determination as first-line screening for improved prediction of type 1 diabetes. *Diabetes* 1998, 47: 592-7
- (15) De Luis DA, Alonso Fernandez M, Gonzales Sagrado M, Aller R, Izaola O, Gil JM, et al. Estudio descriptivo del comienzo de la diabetes mellitus tipo 1 y sus familiares de primer grado. *An Med Interna* 2004; 21: 125-32
- (16) Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in europe. *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1698-702
- (17) Ratzmann KP, Strese J, Witt S, Berling H, Keilacker H, Michaelis D. Mumps infection and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Care* 1984; 7: 2170-3
- (18) Ratzman KP, Strese J, Rjasanowski I, Witt S, Keilacker H. Prevalence of islet cell antibodies (ICA) and islet cell surface antibodies (ICSA) in children and adolescents with antecedent de mumps infection. *Exp CLin Endocrinol* 1984; 83(2): 199-2002
- (19) Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson U-B, Landin-Olsson M, Lenmark A, et al. Previous exposure to measles, mumps and rubella –but not vaccination during adolescence- correlates to prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 1999; 104(1):1-5
- (20) Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early childhood immunizations and b-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 19994-97
- (21) Lorini R, Alibarrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1210-6

- (22) Tibbs TL, Haire Joshu D. Avoiding High-Risk Behaviors: Smoking Prevention and Cessation in Diabetes Care. *Diabetes Spectrum* 2002; 15(3): 164-9
- (23) Erby JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The Association between a Family History of Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease in a Type 1 Diabetes Population. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 610-4.
- (24) Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. On behalf of the Eurodiab ACE Study Group: variations by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1985; **38**: 823-30.
- (25) Serrano-Ríos M, Goday A, Martínez-Larrad T. Migrant populations and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1999; 15: 113-32.)
- (26) Lahore R, Tuomilehto J. King: WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1062-8)
- (27) Green A, Gale EAM, Patterson CC, for the EURODIAB ACE Study group. Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; **339**: 905-9.
- (28) Tratado de nutrición pediátrica. R.Tojo. 2001. Ediciones Doyma Barcelona España. Pags. 484
- (29) Tanner JM, Isrealsohn WJ. Parent-child correlations for body measurements of children between the ages of one month and seven years. *Ann Hum Genet* 1963;26:245
- (30) Centers for Disease Control and Prevention: BMI for children and teens. Abril 2003. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/bmi-for-age.htm>.
- (31) Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. 5. *Pediatrics* 1998; 102:E29.
- (32) American Diabetes Association. Hyperglucemic crises in patient with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 Sup1: S100-8

- (33)** Yang Z, Wang K, Li T, Sun W, Li Y, Chang YF, Dorman JS, LA Porte RE. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care* 1998; 21: 525-9
- (34)** Luzuriaga C, San Román M, Argumosa A, Castaño L, Bilbao R, Leyva-Cobián F, y cols. Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1. *Bol Pediatr* 2002; 42: 283-95