

Santiago Conde Barreiro

Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 1 en menores de 15 años en Aragón (1991-2010)

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Rodríguez Rigual, Mercedes
Bueno Lozano, María Gloria

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS DE
TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS EN ARAGÓN
(1991-2010)**

Autor

Santiago Conde Barreiro

Director/es

Rodríguez Rigual, Mercedes
Bueno Lozano, María Gloria

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2013



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1
EN MENORES DE 15 AÑOS EN ARAGÓN
(1991-2010)**

**TESIS DOCTORAL
SANTIAGO CONDE BARREIRO**

2013

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1
EN MENORES DE 15 AÑOS EN ARAGÓN
(1991-2010)**

Trabajo de investigación presentado por
SANTIAGO CONDE BARREIRO
para acceder al título de Doctor en Medicina y Cirugía
por la Universidad de Zaragoza.

DIRIGIDO POR LAS DOCTORAS:

Dña. MERCEDES RODRÍGUEZ RIGUAL
Médico adjunto de la sección de Endocrinología Pediátrica
del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Dña. GLORIA BUENO LOZANO
Médico adjunto del Servicio de Pediatría
del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.
Profesor Titular de la Universidad de Zaragoza.

ABREVIATURAS

a. de C.: antes de Cristo.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

AGA: Anticuerpos antigliadina.

AGPD: Agencia Española de Protección de Datos.

BDU: Base de Datos de Usuario.

BOA: Boletín Oficial de Aragón.

BYM: Modelo de Bessag, York y Mollie.

c/1.000 h: casos/ 1.000 habitantes.

c/10⁵h-a: casos/100.000 habitantes-año.

CGMS: Monitorización Continua de Glucosa Subcutánea.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

d. de C.: después de Cristo.

DAISY: Diabetes Autoimmunity Study in the Young.

DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial.

DERI: Diabetes Epidemiology Research International.

DIAMOND: Diabetes Mondiale.

DIME: The Childhood Diabetes in Finland.

DIPP: Diabetes Prediction and Prevention study.

DM: Diabetes Mellitus.

DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1.

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2.

EURODIAB: Europe and Diabetes.

GAD: Glutamato descarboxilasa.

GADA: Anticuerpos antiglutamato decarboxilasa.

gl: grados de libertad.

h-a: habitantes-año.

HbA1c: Hemoglobina A1c (hemoglobina glicosilada).

HLA: Human Leukocyte Antigen.**IA2:** tirosina fosfatasa.

IAA: Anticuerpos antiinsulina.

IAEST: Instituto Aragonés de Estadística.

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%.

ICAs: Anticuerpos anticélulas de islotes.

ICSI: Infusión de Insulina Continua Subcutánea.

IEI: Incidencia Estandarizada Indirecta.

IG: Intolerancia a la glucosa.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IVE: Índice de Variación Estacional.

LADA: Diabetes Autoinmune Latente del Adulto.

LOPD: Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

LORTAD: Ley Orgánica 5/1992 de 29 de Octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal.

NDDG: National Diabetes Data Group.

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program.

NOD: Ratones diabéticos no obesos.

ns: no significativo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

p: valor de la significación estadística.

PRP: Probabilidad de Riesgo a Posteriori.

RIE: Razón de Incidencia Estandarizada.

RR: Riesgo Relativo.

SED: Sociedad Española de Diabetes.

SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young.

TRIGR: Trial to Reduce Insulin-dependent-diabetes in the Genetic at Risk.

VDR: Vitamin D Receptor.

VNTR: Variable Number Tandem Repeats.

vs: versus (frente a).

ZBS: Zona Básica de Salud.

ÍNDICE.

| | |
|--|----------------|
| 1. JUSTIFICACIÓN | 21-23 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 27-114 |
| 2.1. Historia de la diabetes mellitus | 27-40 |
| 2.2. Diabetes mellitus: definición y criterios diagnósticos | 41-43 |
| 2.3. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus | 44-52 |
| 2.4. Etiopatogenia de la diabetes mellitus de tipo 1 | 53-81 |
| 2.4.1. Predisposición genética | 54-57 |
| 2.4.2. Susceptibilidad ligada al HLA de clase II | 58-60 |
| 2.4.3. Factores desencadenantes | 60-75 |
| 2.1.1.1. Factores climatológicos | 62 |
| 2.4.3.1. Factores nutricionales | 62-70 |
| 2.4.3.2. Factores infecciosos | 71-74 |
| 2.4.3.3. Inmunizaciones | 74-75 |
| 2.4.4. Historia natural de la enfermedad | 76-81 |
| 2.4.4.1. Pérdida de la tolerancia inmunológica | 77 |
| 2.4.4.2. Autoinmunidad celular | 78-79 |
| 2.4.4.3. Autoinmunidad humoral | 79-81 |
| 2.5. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 | 82-103 |
| 2.5.1. Proyecto EURODIAB | 84-85 |
| 2.5.2. Proyecto DIAMOND | 86-90 |
| 2.5.3. Estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España | 90-100 |
| 2.5.4. Resumen de los estudios epidemiológicos realizados en España | 100-103 |
| 2.6. Fundamentos de los registros de diabetes mellitus tipo 1 | 104-114 |
| 2.6.1. Metodología de los registros de diabetes mellitus tipo 1 | 107-112 |
| 2.6.1.1. Criterios de inclusión | 107 |
| 2.6.1.2. Fuentes de información | 108-109 |
| 2.6.1.3. Población de referencia | 109 |
| 2.6.1.4. Periodo de estudio | 109 |
| 2.6.1.5. Tipo de estudio | 109-110 |
| 2.6.1.6. Información recogida en el registro | 110-111 |
| 2.6.1.7. Metodología estadística | 112 |
| 2.6.2. Organización de los registros de DM1 | 113 |
| 2.6.3. Aspectos éticos | 113-114 |
| 3. OBJETIVOS | 119 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 123-143 |

| | |
|--|----------------|
| 4.1. Diseño del estudio | 123 |
| 4.2. Ámbito geográfico | 123-126 |
| 4.3. Ámbito demográfico | 127-128 |
| 4.4. Población de estudio | 128-130 |
| 4.5. Identificación de los casos. Criterios de inclusión | 131 |
| 4.6. Aspectos éticos | 131-132 |
| 4.7. Recogida de los datos | 132-138 |
| 4.7.1. Notificación de los casos | 134-136 |
| 4.7.1.1. Fuente principal | 134 |
| 4.7.1.2. Fuentes secundarias | 134-136 |
| 4.7.2. Revisión de historias clínicas | 136 |
| 4.7.3. Datos recogidos en el registro | 136-137 |
| 4.7.4. Recogida de datos meteorológicos | 137 |
| 4.7.5. Recogida de datos virológicos | 138 |
| 4.8. Análisis estadístico de los datos | 138-143 |
| 4.8.1. Método captura-recaptura | 138-141 |
| 4.8.2. Cálculo de las tasas de incidencia y prevalencia | 141 |
| 4.8.3. Análisis de la variabilidad geográfica | 142 |
| 4.8.4. Otros métodos estadísticos utilizados | 142-143 |
| 4.9. Medios informáticos | 143 |
| 5. RESULTADOS | 147-251 |
| 5.1. Estudio de la incidencia de DM1 en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 147-175 |
| 5.1.1. Participación de las fuentes de notificación de los casos | 147 |
| 5.1.2. Notificación de los casos de DM1 por las distintas fuentes | 147-150 |
| 5.1.3. Estimación de los casos de DM1 según el método de captura-recaptura | 151-152 |
| 5.1.4. Exhaustividad del estudio de incidencia | 153-154 |
| 5.1.5. Tasas de incidencia anuales brutas y ajustadas. Tendencia de la incidencia a lo largo del periodo 1991-2010 | 155-157 |
| 5.1.6. Tasas de incidencia según provincia de residencia | 157-162 |
| 5.1.7. Comparación de la incidencia por provincias mediante método indirecto | 163-164 |
| 5.1.8. Incidencia según sexos | 164-166 |
| 5.1.9. Incidencia según sexos y provincias | 167-169 |
| 5.1.10. Incidencia según grupos de edad | 170-172 |

| | |
|---|----------------|
| 5.1.11. Incidencia según grupos de edad y sexo | 173 |
| 5.1.12. Incidencia según grupos de edad y provincias | 174-175 |
| 5.2. Prevalencia de DM1 en menores de 15 años al final del periodo de estudio | 176-177 |
| 5.2.1. Tasas de prevalencia según provincias | 176 |
| 5.2.2. Tasas de prevalencia según sexos | 176 |
| 5.2.3. Tasas de prevalencia según grupos de edad | 176 |
| 5.3. Análisis de la variabilidad geográfica de la incidencia de DM1 en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 178-182 |
| 5.4. Características de los casos diagnosticados de DM1 entre 1991 y 2010 | 183-220 |
| 5.4.1. Distribución de los casos según la edad al diagnóstico | 185 |
| 5.4.2. Estudio de la edad media al diagnóstico en el periodo 1991-2010 | 185-195 |
| 5.4.2.1. Evolución de la edad media al diagnóstico | 189 |
| 5.4.2.2. Edad media al diagnóstico según sexo | 190-191 |
| 5.4.2.3. Edad media al diagnóstico según provincia de residencia | 192 |
| 5.4.2.4. Edad media al diagnóstico según nacionalidad | 193 |
| 5.4.2.5. Edad media al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM | 194-195 |
| 5.4.3. Estudio de la existencia de CAD en el momento del diagnóstico | 196-201 |
| 5.4.3.1. Existencia de CAD al diagnóstico según sexo | 198 |
| 5.4.3.2. Existencia de CAD al diagnóstico según grupo de edad | 199 |
| 5.4.3.3. Existencia de CAD al diagnóstico según provincia de residencia | 200 |
| 5.4.3.4. Existencia de CAD al diagnóstico según nacionalidad | 200 |
| 5.4.3.5. Existencia de CAD al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM | 201 |
| 5.4.4. Estudio del valor de HbA1c en el momento del diagnóstico | 202-210 |
| 5.4.4.1. HbA1c en el momento del diagnóstico según sexo | 205 |
| 5.4.4.2. HbA1c en el momento del diagnóstico según grupo de edad | 206 |
| 5.4.4.3. HbA1c en el momento del diagnóstico según provincia de residencia | 207 |
| 5.4.4.4. HbA1c en el momento del diagnóstico según nacionalidad | 208 |
| 5.4.4.5. HbA1c en el momento del diagnóstico según los antecedentes familiares de DM | 209-210 |
| 5.4.5. Estudio de los antecedentes familiares de DM1 | 211-217 |
| 5.4.6. Estudio de los antecedentes familiares de DM2 | 218-219 |
| 5.4.7. Estudio de los casos de origen inmigrante | 220 |

| | |
|---|----------------|
| 5.5. Distribución de los casos según el mes y la estación de diagnóstico. Índices de Variación Estacional de los diagnósticos de DM1 | 221-229 |
| 5.5.1. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y sexo | 224-226 |
| 5.5.2. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y grupo de edad | 226-227 |
| 5.5.3. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y grupos de edad y sexo | 228-229 |
| 5.6. Distribución de los casos según el mes de nacimiento. Índices de Variación Estacional de los nacimientos de los casos de DM1 | 230-242 |
| 5.6.1. Distribución de los casos según estación de nacimiento y sexo | 235-238 |
| 5.6.2. Distribución de los casos según estación de nacimiento y grupo de edad al diagnóstico | 238-240 |
| 5.6.3. Distribución de los casos según estación de nacimiento, grupos de edad al diagnóstico y sexo | 241-242 |
| 5.7. Comparación entre estacionalidad al diagnóstico y estacionalidad al nacimiento | 243-244 |
| 5.8. Influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1 en Aragón en el periodo 1991-2010 | 245 |
| 5.8.1. Relación entre el número mensual de casos y la temperatura y la pluviometría mensual media | 245 |
| 5.8.2. Relación entre el número anual de casos y la temperatura y la pluviometría anual media | 245 |
| 5.9. Influencia de factores virológicos en la incidencia de DM1 en Aragón en el periodo 1991-2010 | 246-251 |
| 5.9.1. Aislamientos de enterovirus en Aragón en el periodo 1996-2010 | 246-249 |
| 5.9.2. Relación entre el número de aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en el periodo 1996-2010 | 250-251 |
| 6. DISCUSIÓN | 255-290 |
| 6.1. Sobre los aspectos metodológicos del estudio | 255-257 |
| 6.2. Sobre la incidencia | 258-264 |
| 6.2.1. Comparación con otros estudios nacionales | 259-262 |
| 6.2.2. Comparación con estudios internacionales | 263-264 |
| 6.3. Sobre la evolución de la incidencia | 264-266 |
| 6.4. Sobre la incidencia según sexos | 266-267 |
| 6.5. Sobre la incidencia según grupos de edad | 267-269 |
| 6.6. Sobre la prevalencia | 269-270 |
| 6.7. Sobre el análisis de la variabilidad geográfica | 270-272 |
| 6.8. Sobre la edad al diagnóstico | 272-273 |
| 6.9. Sobre la existencia de CAD al diagnóstico | 274-276 |

| | |
|--|----------------|
| 6.10. Sobre el valor de HbA1c en el momento del diagnóstico | 276-277 |
| 6.11. Sobre los antecedentes familiares de DM1 | 277-279 |
| 6.12. Sobre los antecedentes familiares de DM2 | 279-280 |
| 6.13. Sobre la nacionalidad | 280-281 |
| 6.14. Sobre la metodología utilizada para el análisis de la estacionalidad | 281-282 |
| 6.15. Sobre la estacionalidad al diagnóstico | 282-283 |
| 6.16. Sobre la estacionalidad al nacimiento | 283-284 |
| 6.17. Sobre las diferencias observadas entre la estacionalidad al diagnóstico y la estacionalidad al nacimiento | 285 |
| 6.18. Sobre la influencia de factores climatológicos | 286 |
| 6.19. Sobre la influencia de factores virológicos | 286-287 |
| 6.20. Sobre la relación entre los factores infecciosos y la variabilidad estacional al diagnóstico y al nacimiento. Nuevas hipótesis de investigación | 288-289 |
| 6.21. Sobre la aplicación de los resultados del estudio en la planificación sanitaria | 289-290 |
| 7. CONCLUSIONES | 295 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 299-329 |
| 9. ANEXOS | 333-343 |
| Anexo 1: Tablas de población aragonesa de 0-14 años para el periodo 1991-2010 | 333-334 |
| Anexo 2: Modelo de carta informativa y de solicitud de notificación de casos | 335 |
| Anexo 3: Modelo de hoja de declaración de casos | 336 |
| Anexo 4: Datos de temperatura media y pluviometría registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 337-342 |
| Anexo 5: Factores de los límites de confianza al 95% para estimar una variable sometida a la distribución de Poisson | 343 |

ÍNDICE DE TABLAS.

| | |
|---|-------|
| Tabla I. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (OMS 1985) | 41 |
| Tabla II. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (ADA 1997) | 42 |
| Tabla III. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (ADA 2010) | 43 |
| Tabla IV. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus | 45-46 |
| Tabla V. Diabetes tipo MODY | 49 |

| | |
|--|-----|
| Tabla VI. Principales loci de susceptibilidad para la DM1 ordenados de forma descendente en función de la incidencia | 56 |
| Tabla VII. Resumen de los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años realizados en España en los últimos años | 101 |
| Tabla VIII. Información que se debe incluir en un registro de DM1 | 111 |
| Tabla IX. Evolución de la población aragonesa desde el año 1900 | 128 |
| Tabla X. Evolución de la densidad de población en Aragón y España desde 1900_ | 128 |
| Tabla XI. Número y porcentaje de casos declarado por las diferentes fuentes | 148 |
| Tabla XII. Número de casos que han sido notificados por 1, 2, 3 ó 4 fuentes diferentes | 149 |
| Tabla XIII. Número de casos notificados para cada año del estudio, número de casos notificados por la fuente principal, las fuentes secundarias y ambas fuentes | 150 |
| Tabla XIV. Número de casos observados y estimados para cada año del estudio | 152 |
| Tabla XV. Número de casos estimados, exhaustividad de las fuentes, exhaustividad conjunta y probabilidad de escapar a ambas fuentes para cada año del registro | 154 |
| Tabla XVI. Tasas de incidencia brutas y ajustadas para cada año del registro | 156 |
| Tabla XVII. Casos notificados y estimados según provincia de residencia, población de riesgo, y tasa de incidencia estimada | 158 |
| Tabla XVIII. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Zaragoza en cada año del periodo de estudio | 159 |
| Tabla XIX. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Huesca en cada año del periodo de estudio | 160 |
| Tabla XX. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Teruel en cada año del periodo de estudio | 161 |
| Tabla XXI. Razón de incidencia estandarizada (RIE) para cada provincia | 163 |
| Tabla XXII. Incidencia estandarizada indirecta (IEI) para cada provincia | 163 |
| Tabla XXIII. Tasas de incidencia media anual estimadas según sexos para cada año del periodo 1991-2010 | 165 |

| | |
|--|-----|
| Tabla XXIV. Tasas de incidencia media anual estimada para cada sexo en cada provincia | 167 |
| Tabla XXV. Incidencia estimada específica para cada grupo de edad en cada año del periodo 1991-2010 | 171 |
| Tabla XXVI. Tasa de prevalencia de DM1 en Aragón y tasas de prevalencia específicas por provincias, sexos y grupos de edad | 177 |
| Tabla XXVII. Recuento y porcentaje de casos para cada categoría de las variables recogidas en el registro. Periodo 1991-2010 | 184 |
| Tabla XXVIII. Edad media al diagnóstico para cada año del estudio, junto con la desviación estándar, edad mínima y máxima observadas para ese año | 186 |
| Tabla XXIX. Evolución de la edad media al diagnóstico por quinquenios | 189 |
| Tabla XXX. Valor medio de la HbA1c para cada año y quinquenio del periodo 1996-2010 | 203 |
| Tabla XXXI. Influencia de las diferentes categorías de antecedentes familiares de DM1 en la edad media al diagnóstico | 213 |
| Tabla XXXII. Influencia de las diferentes categorías de antecedentes familiares de DM1 en el valor medio de HbA1c al diagnóstico | 215 |
| Tabla XXXIII. Antecedentes familiares de DM1 en función del sexo | 216 |
| Tabla XXXIV. Antecedentes familiares de DM1 en función de la provincia de residencia | 217 |
| Tabla XXXV. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010 | 221 |
| Tabla XXXVI. Distribución por estaciones de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010 | 223 |
| Tabla XXXVII. Distribución por estaciones de los casos según sexos | 225 |
| Tabla XXXVIII. Distribución por estaciones de los casos según grupos de edad | 226 |
| Tabla XXXIX. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo | 228 |
| Tabla XL. Resultados de la prueba de χ^2 aplicada a los patrones de distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo | 229 |

| | |
|---|-----|
| Tabla XLI. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 durante el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 231 |
| Tabla XLII. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010 | 232 |
| Tabla XLIII. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 233 |
| Tabla XLIV. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010 | 234 |
| Tabla XLV. Distribución estacional de los nacimientos de los niños y niñas diagnosticados de DM1 | 236 |
| Tabla XLVI. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según sexos | 237 |
| Tabla XLVII. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según el grupo de edad en el momento del diagnóstico | 239 |
| Tabla XLVIII. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según grupos de edad | 240 |
| Tabla XLIX. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo | 241 |
| Tabla L. Resultados de la prueba de χ^2 aplicada a los patrones de distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo | 242 |
| Tabla LI: Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1 | 243 |
| Tabla LII. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 | 244 |
| Tabla LIII. Distribución por años de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010 | 247 |
| Tabla LIV. Distribución por meses de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010 | 249 |

| | |
|---|-----|
| Tabla LV. Número esperado de nuevos casos de DM1 en menores de 15 años para cada comunidad autónoma, estimado a partir de las cifras de incidencia comunicadas en los estudios revisados | 262 |
| Tabla LVI. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 1991 y 1995 | 333 |
| Tabla LVII. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 1996 y 2000 | 333 |
| Tabla LVIII. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 2001 y 2005 | 334 |
| Tabla LIX. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 2006 y 2010 | 334 |
| Tabla LX. Datos de temperatura mensual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010 | 337 |
| Tabla LXI. Datos de pluviometría mensual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010 | 338 |
| Tabla LXII. Datos de temperatura anual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010 | 340 |
| Tabla LXIII. Datos de pluviometría anual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010 | 341 |
| Tabla LXIV. Factores de los límites de confianza al 95% para estimar una variable sometida a la distribución de Poisson | 343 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Estadios en el desarrollo de la DM1 | 53 |
| Figura 2. Estimación del riesgo de padecer DM1 en función de los antecedentes familiares | 55 |
| Figura 3. Esquema cronológico de los posibles factores nutricionales relacionados con la etiopatogenia de la DM1 | 70 |
| Figura 4. Tasas estandarizadas de incidencia de DM1 en niños menores de 15 años. Países ordenados de forma descendente en función de la incidencia | 88 |
| Figura 5. Tasas de incidencia de DM1 en niños menores de 15 años. Estimación por comunidades autónomas realizada a partir de los estudios disponibles | 102 |

| | |
|---|-----|
| Figura 6. Mapa de la incidencia de DM1 estimada en las comunidades autónomas españolas | 103 |
| Figura 7. Mapa de Aragón, con sus límites, localización y provincias | 125 |
| Figura 8. Mapa de las comarcas de Aragón | 126 |
| Figura 9. Pirámide de Población de Aragón en 1991 y 2010 | 129 |
| Figura 10. Número de casos incluidos en el registro en función de las fuentes de notificación | 149 |
| Figura 11. Tasas de incidencia brutas de DM1 en Aragón para cada año del registro | 155 |
| Figura 12. Gráfico comparativo de la tasa de incidencia media anual estimada para cada provincia | 158 |
| Figura 13. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Zaragoza para cada año | 162 |
| Figura 14. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Huesca para cada año | 162 |
| Figura 15. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Teruel para cada año | 162 |
| Figura 16. Gráfico comparativo de la Incidencia estandarizada indirecta (IEI) de cada provincia | 164 |
| Figura 17. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada según sexos | 164 |
| Figura 18. Tasas de incidencia de DM1 en los niños para cada año | 166 |
| Figura 19. Tasas de incidencia de DM1 en las niñas para cada año | 166 |
| Figura 20. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Zaragoza | 167 |
| Figura 21. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Huesca | 168 |
| Figura 22. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Teruel | 168 |

| | |
|---|-----|
| Figura 23. Incidencia media anual estimada en los niños en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel | 169 |
| Figura 24. Incidencia media anual estimada en las niñas en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel | 169 |
| Figura 25. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad | 170 |
| Figura 26. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 0-4 años para cada año | 172 |
| Figura 27. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 5-9 años para cada año | 172 |
| Figura 28. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 10-14 años para cada año | 172 |
| Figura 29. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en los niños | 173 |
| Figura 30. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en las niñas | 173 |
| Figura 31. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Zaragoza | 174 |
| Figura 32. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Huesca | 175 |
| Figura 33. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Teruel | 175 |
| Figura 34. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en ambos sexos en Aragón, periodo 1991-2009 | 179 |
| Figura 35. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niños de ambos sexos | 179 |
| Figura 36. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en niños en Aragón, periodo 1991-2009 | 180 |
| Figura 37. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niños | 181 |

| | |
|---|-----|
| Figura 38. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en niñas en Aragón, periodo 1991-2009 | 182 |
| Figura 39. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niñas | 182 |
| Figura 40. Distribución de los casos según la edad en el momento del diagnóstico | 185 |
| Figura 41. Distribución de la edad al diagnóstico para cada año del estudio | 187 |
| Figura 42. Evolución de la edad media al diagnóstico durante el periodo 1991-2010 | 188 |
| Figura 43. Evolución de la edad media al diagnóstico por quinquenios | 189 |
| Figura 44. Distribución de las edades al diagnóstico según sexos | 190 |
| Figura 45. Evolución de la edad media al diagnóstico según sexos durante el periodo 1991-2010 | 191 |
| Figura 46. Distribución de las edades al diagnóstico según provincias | 192 |
| Figura 47. Distribución de la edad al diagnóstico según nacionalidad | 193 |
| Figura 48. Distribución de la edad al diagnóstico según antecedentes familiares de DM1 | 194 |
| Figura 49. Distribución de la edad al diagnóstico según antecedentes familiares de DM2 | 195 |
| Figura 50. Evolución del porcentaje de CAD al diagnóstico para cada año | 196 |
| Figura 51. Porcentajes de diagnóstico en CAD para cada quinquenio y para el periodo 1991-2010 | 197 |
| Figura 52. Porcentajes de diagnóstico en CAD para cada sexo | 198 |
| Figura 53. Porcentaje de CAD al diagnóstico para cada sexo y grupo de edad .. | 198 |
| Figura 54. Porcentaje de diagnóstico en CAD para cada grupo de edad considerado | 199 |
| Figura 55. Porcentaje de diagnóstico en CAD para cada provincia | 200 |
| Figura 56. Porcentaje de diagnóstico en CAD según nacionalidad | 200 |

| | |
|---|-----|
| Figura 57. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM1 | 201 |
| Figura 58. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM2 | 201 |
| Figura 59. Evolución del valor medio de HbA1c al diagnóstico para cada año del periodo 1996-2010 | 202 |
| Figura 60. Distribución de los valores de HbA1c al diagnóstico para cada año | 204 |
| Figura 61. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según sexos | 205 |
| Figura 62. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según grupos de edad | 206 |
| Figura 63. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según provincias | 207 |
| Figura 64. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según nacionalidad | 208 |
| Figura 65. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según antecedentes familiares de DM1 | 209 |
| Figura 66. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según antecedentes familiares de DM2 | 210 |
| Figura 67. Distribución de los antecedentes familiares de DM1 de primer orden | 212 |
| Figura 68. Distribución de los antecedentes familiares de DM1 de segundo orden | 212 |
| Figura 69. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM1 de primer orden | 214 |
| Figura 70. Distribución de los antecedentes familiares de DM2 de primer y segundo orden | 219 |
| Figura 71. Distribución de los casos de origen inmigrante a lo largo del periodo 1991-2010 | 220 |
| Figura 72. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010 | 222 |
| Figura 73. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada mes | 222 |

| | |
|---|-----|
| Figura 74. Distribución por estaciones de los casos de DM1 registrados en el periodo 1991-2010 | 223 |
| Figura 75. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación | 224 |
| Figura 76. Distribución por estaciones de los casos según sexos | 225 |
| Figura 77. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación según sexos | 226 |
| Figura 78: Distribución por estaciones de los casos según grupos de edad | 227 |
| Figura 79. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación según grupos de edad | 227 |
| Figura 80. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo | 229 |
| Figura 81. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 230 |
| Figura 82. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo | 232 |
| Figura 83. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 .. | 233 |
| Figura 84. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010 | 234 |
| Figura 85. Distribución según la estación de nacimiento de los niños diagnosticados de DM1 y de los nacimientos de niños registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 235 |
| Figura 86. Distribución según la estación de nacimiento de las niñas diagnosticadas de DM1 y de los nacimientos de niñas registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 236 |
| Figura 87. Distribución estacional de los nacimientos de los niños y niñas diagnosticados de DM1 | 237 |
| Figura 88. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según sexos | 238 |

| | |
|---|-----|
| Figura 89. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según el grupo de edad en el momento del diagnóstico | 239 |
| Figura 90. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según grupos de edad | 240 |
| Figura 91. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo | 242 |
| Figura 92. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1 | 243 |
| Figura 93. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los casos de DM1 | 244 |
| Figura 94. Distribución por años de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010 | 246 |
| Figura 95. Distribución por meses de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010 | 248 |
| Figura 96. Distribución por años del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados durante el periodo 1996-2010 | 250 |
| Figura 97. Distribución por meses del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados | 251 |
| Figura 98. Gráfica realizada con los datos de temperatura mensual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 339 |
| Figura 99. Gráfica realizada con los datos de pluviometría mensual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 339 |
| Figura 100. Gráfica realizada con los datos de temperatura anual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 342 |
| Figura 101. Gráfica realizada con los datos de pluviometría anual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 | 342 |

1.- JUSTIFICACIÓN.

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno endocrino-metabólico crónico caracterizado por un aumento mantenido de los niveles de glucosa en sangre. Este aumento puede deberse a una falta de insulina originada por la destrucción de las células beta pancreáticas o a un inadecuado funcionamiento de la insulina en el organismo. Como consecuencia de la falta de insulina o el defecto de su acción aparecen además alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico que dan lugar a las manifestaciones clínicas de la diabetes. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más frecuente de la enfermedad en la infancia, y constituye en los países desarrollados la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia, siendo el asma la primera.

Tanto por su frecuencia como por su carácter de cronicidad, por la ausencia de un tratamiento curativo en la actualidad y por la existencia de complicaciones agudas y crónicas, la diabetes mellitus supone un importante problema de Salud Pública a nivel mundial que exige recursos adecuados para su manejo e investigación.

En la 42ª Asamblea Mundial de Salud, celebrada en 1989, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó la atención sobre la Diabetes Mellitus como problema de Salud Pública a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, siendo una de las principales causas de muerte e incapacidad, con unos altos costes sanitarios, una magnitud creciente a lo largo de los últimos años, especialmente en los países en vías de desarrollo, y la necesidad de unos cuidados específicos a los que no todos los pacientes tienen acceso. Por todo ello aprobó la resolución WAH42.36¹ instando a todos los estados miembros a:

- evaluar la importancia de la diabetes a nivel nacional.
- aplicar medidas poblacionales apropiadas para la prevención y el control de la enfermedad.
- compartir con otras naciones las oportunidades de adiestramiento y educación disponibles en los aspectos clínicos y de salud pública de la diabetes.
- establecer un modelo de enfoque integrado para la prevención y control de la diabetes a nivel comunitario.

Para hacer efectiva esta resolución, apoyada por la Federación Internacional de Diabetes, la OMS elaboró un programa con unas directrices globales, publicado a través

de su División de Enfermedades no Transmisibles y Tecnología de la Salud en 1991. Estas directrices forman una guía para que cada país desarrolle su propio programa nacional, e incluyen la necesidad de conocer los datos epidemiológicos de la diabetes (incidencia; prevalencia; distribución por edad, sexo, grupo étnico y ubicación geográfica), obtenidos a partir de datos de hospitales, ambulatorios, registros de diabetes o encuestas poblacionales.

A raíz de la resolución, en octubre de 1989 se reunieron en Saint Vincent (Italia) los representantes de veintinueve países europeos, bajo los auspicios de la OMS y la Federación Internacional de Diabetes, con la finalidad de analizar la situación de la diabetes mellitus en Europa. De esta conferencia, titulada “*Diabetes mellitus: un problema de salud en todos los países, a todas las edades*”, surgió la Declaración de Saint Vincent, que subraya de nuevo la amplitud del problema de la diabetes, animando a los gobiernos y departamentos de salud de los países implicados a iniciar programas nacionales para esta enfermedad, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente diabético, disminuir su morbilidad y potenciar la investigación, sobre todo en los campos de prevención y tratamiento. Entre sus objetivos específicos incluye el concienciar a la población y a los profesionales de la salud en la necesidad de prevenir la enfermedad y sus complicaciones.

Para poder prevenir una enfermedad es necesario aproximarse a su etiología. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), a pesar de los avances en epidemiología, genética e inmunología, todavía no se ha aclarado el papel que juega cada uno de los factores (predisposición genética y factores ambientales) que desencadenan el proceso autoinmune y el desarrollo de la enfermedad. Uno de los objetivos de la epidemiología es contribuir a la identificación de los agentes etiológicos, ya que aproximándonos a los mismos podremos reconocer a las personas de alto riesgo y modificar los desencadenantes ambientales para así prevenir la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos permiten caracterizar la enfermedad para poder desarrollar después otros aspectos de la investigación (identificación de posibles factores de riesgo, detección de sujetos susceptibles, estudios cooperativos entre diferentes áreas geográficas), así como para planificar una mejor utilización de los recursos asistenciales.

Durante los últimos años se han coordinado estudios internacionales centrados en la epidemiología de la DM1, comprobándose una gran variabilidad geográfica en la distribución de la enfermedad y un aumento de la incidencia de la enfermedad a nivel mundial, especialmente marcado en los niños de menor edad (0-4 años).

Por todo ello se planteó la necesidad de crear un registro de DM1 en la comunidad autónoma de Aragón, que permitiría conocer aspectos epidemiológicos de esta enfermedad en la población aragonesa y contactar con otros grupos de trabajo existentes, tanto nacionales como extranjeros, para comparar de resultados y obtener conclusiones sólidas. En 1994 se creó un registro poblacional para el estudio de la incidencia de la DM1 en la población aragonesa menor de 15 años, recogiendo datos epidemiológicos y clínicos. Se incluyeron los nuevos casos diagnosticados desde el 1 de enero de 1991, y se mantiene activo hasta la actualidad.

Los datos recogidos entre 1991 y 1999 fueron tratados en la Tesis Doctoral de Jesús Soria Aznar, titulada “*Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón (1991-1999)*”², defendida en la Universidad de Zaragoza en Mayo de 2001.

La tesis que actualmente se presenta es por tanto una ampliación de la anterior, con los datos recogidos entre 1991 y 2010, completándose así 20 años de funcionamiento del Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en menores de 15 años en Aragón. Con ella se pretenden actualizar los datos epidemiológicos de la DM1 en la comunidad autónoma y comprobar si ha existido una variación en la incidencia de la enfermedad a lo largo del periodo estudiado.

2.- INTRODUCCIÓN.

2.1. Historia de la diabetes mellitus.

Probablemente la Diabetes Mellitus ha acompañado al hombre desde el principio de la historia, si bien en la antigüedad sólo podemos sospecharla gracias a la paleopatología, a través de los hallazgos encontrados en restos óseos, como por ejemplo, las necrosis de huesos del pie por gangrena seca.

Primeras aproximaciones a la diabetes.

La primera descripción de la enfermedad en la historia la encontramos en el Papiro de Ebers³, hallado en Tebas (actual Luxor) en 1873, que data del siglo XV a. de C. y se conserva actualmente en la Universidad de Leipzig. En él se describe una enfermedad con adelgazamiento, hambre y sed continuos e incontinencia urinaria, y recomienda tratarla con una dieta a base de grasa de ternera, cerveza, sangre de hipopótamo y menta, además de ofrendas a los dioses.

También se encuentran referencias a la enfermedad en la literatura hindú (Vedás): En el Ayur Veda, recopilación de textos de medicina que data aproximadamente del siglo V a. de C., el sabio Susruta describe los síntomas de la diabetes y observa que la orina de los diabéticos es dulce, espesa, y atrae a las hormigas, llamando a la dolencia "*enfermedad de la orina dulce*" (Madhumeha), y describiéndola como una enfermedad propia de las clases pudientes (que eran las que podían permitirse una alimentación rica en azúcares), que a veces afectaba a varios miembros de la misma familia. Llegó a diferenciar dos formas de diabetes: una que se da en jóvenes delgados, que no sobreviven mucho tiempo, y otra en personas mayores y obesas. Ambas formas se corresponden respectivamente con la diabetes tipo 1 y la tipo 2 de nuestros días.

En la misma época, los médicos chinos habían observado la circunstancia de la orina dulce, que atraía a moscas y hormigas, en pacientes que morían irremediablemente. También referían su propensión a desarrollar forúnculos e infecciones, y recomendaban evitar el vino y los cereales para conseguir mejoría.

Fue en la Grecia clásica donde se acuñó el término diabetes. Los historiadores discuten en atribuirlo a Demetrio de Apamea (270 a. de C.), Apolonio de Memfis o

Areteo de Capadocia. La palabra diabetes, que en griego significa sifón, se origina de la expresión “*dia*” (a través) y “*betes*” (pasar), refiriéndose así al flujo del agua a través del cuerpo del paciente diabético manifestado por la polidipsia y la poliuria.

Ya en el Imperio Romano, Celso (30 a. de. C.- 50 d. de. C.) describió la poliuria y polidipsia y fue el primero en recomendar ejercicio físico el tratamiento de estos enfermos. En el siglo II Galeno la relaciona con una incapacidad de los riñones para retener los líquidos, llamándola “*diarrea urinosa*”, “*hidropesía en orinal*”, “*diabetes*” ó “*dypsacus*”.

Areteo de Capadocia (probablemente coetáneo de Galeno), la definió como “*una enfermedad enigmática y rara*” en la que “*los enfermos beben una gran cantidad de líquidos, orinando un volumen mayor todavía, al fundirse en esa orina su propia carne y huesos, produciéndose por ello una creciente debilidad*”. La consideró una forma de hidropesía en que los líquidos, en lugar de retenerse, eran eliminados en la orina. Prescribió una dieta restringida y vino diluido, y en los estados terminales de la enfermedad, opio y mandrágora.

En el siglo VII, Pablo de Aegina asoció la diabetes a un estado de debilidad de los riñones con un exceso de micción que conducía a la deshidratación. Prescribió un remedio a base de hierbas, endivias, lechuga y trébol en vino tinto con decocciones de dátiles y mirto para beber en los primeros estadios de la enfermedad, seguido de cataplasmas a base de vinagre y aceite de rosas sobre los riñones. Previno sobre el uso de diuréticos pero permitió la venisección (sangría).

Edad media y renacimiento.

A lo largo de la Edad media hubo pocas referencias a la diabetes. En la medicina árabe, Avicena (980-1037) describió en su Canon de Medicina los síntomas de la diabetes (incluyendo la poliuria y el sabor dulce de la orina) y sus complicaciones, entre ellas la gangrena de las extremidades inferiores, la impotencia que a menudo se producía en los pacientes diabéticos, y el coma. También Averroes y el judío Maimónides se refirieron a la enfermedad en sus tratados.

En la medicina occidental habría que esperar al Renacimiento para volver a encontrar referencias acerca de la diabetes. Por el año 1537, el médico Suizo Paracelso (1491-1541) observó que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyó que se trataba de sal y atribuyó la diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones, que causaba la poliuria y la sed de estos enfermos. Este hallazgo supuso el inicio de la Diabetología Experimental, que daría sus frutos en la investigación de los siglos posteriores.

En el año 1554, el médico francés François Fernel (1487-1558) expuso sus conclusiones a partir de la observación de la orina en diferentes enfermedades. En el caso de la diabetes, vio que la orina aumentaba en cantidad considerable, adquiriendo un tinte pálido, incluso hasta ser del todo incolora. Identificó la sede de la enfermedad en los riñones, explicando que la poliuria estaría provocada por una «*oclusión de los riñones y uréteres*» o bien por una «*falta de calor y vitalidad en el estómago, que permite pasar así las bebidas sin modificaciones*». Describió también que las personas obesas pasaban en poco tiempo a un grado considerable de delgadez. Para su tratamiento aconsejó diversas medidas: sangrías; purgas; emolientes tópicos sobre los riñones; dieta a base de carne cocida con lechuga, verdolaga y vinagre; bebidas frías; tisanas de cebada y de manzana y leche.

La diabetes en la edad moderna y la Ilustración.

La primera referencia del sabor dulce de la orina de los diabéticos en la literatura médica occidental se debe a Thomas Willis (1621-1675), aunque como hemos visto era un hecho conocido por la medicina oriental más de 1.000 años antes. Willis escribió que "*antiguamente esta enfermedad era bastante rara, pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo...*" También estableció una división de la diabetes en dos variedades: mellitus (o diabetes anglicus) e insipidus. Para él la diabetes era una enfermedad de la sangre y no de los riñones, ya que el paso acelerado de bebidas y un flujo abundante de orina conllevaba sed irreprimible y fiebre continua, pero las orinas eran completamente diferentes de los líquidos absorbidos. Instó a los pacientes a no cejar en su tratamiento y continuarlo sin descanso incluso aunque estuviesen aparentemente curados.

Thomas Sydenham (1624-1689) especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa, que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

Johann Conrad Brunner (1653-1727) observó una diabetes transitoria en un perro después de una pancreatectomía parcial. En 1683 publicó su investigación, donde refería que la extirpación del páncreas producía en los perros los síntomas de la diabetes, sin embargo sus hallazgos no trascendieron.

En 1775, el médico inglés William Cullen (1712-1790), emitió importantes observaciones sobre la diabetes: “...*el paciente tiene una sed notable y por ello ingiere gran cantidad de líquidos, aunque ésta es inferior a la eliminada por la orina, cuyo aspecto es claro, pero, a veces, en ciertas condiciones particulares de iluminación, aparece un ligero matiz verde amarillento que la asemeja a la disolución de la miel en una gran cantidad de agua*”. Cullen distinguió también dos variedades de diabetes: una «azucarada» y otra, casi excepcional, «insípida». Pese a que observó numerosos casos de diabetes, de los cuales comentó sus signos (polidipsia, poliuria, astenia, etc.), no llegó a encontrar una causa precisa para la enfermedad.

En 1776, el médico inglés Mathew Dobson (1745-1784) hizo estudios en un grupo de nueve pacientes, y publicó un artículo llamado “*Experiments and observations on the urine in diabetes*”. En él describió los síntomas de la diabetes y demostró que el sabor dulce de la orina de los enfermos diabéticos se debe a la presencia de azúcar. Según Dobson, la presencia de azúcar en la orina se debía a un defecto de asimilación del quilo: el azúcar del quilo se acumularía en la sangre y luego saldría con la orina. Así, pues, admitía el paso a través de la sangre de azúcar de origen alimenticio, pues había comprobado el sabor dulce del suero de los diabéticos, defendiendo así que el azúcar que existía en la sangre y la orina de estos pacientes no se formaba en los riñones.

Thomas Cawley realizó en 1788 la autopsia a un diabético y observó que tenía un páncreas atrófico y múltiples cálculos implantados en el tejido pancreático. Ésta es la primera referencia fundamentada que relaciona la diabetes mellitus y el páncreas.

La revolución industrial.

En 1798, el médico escocés John Rollo publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos (*“An account of two cases of diabetes mellitus”*), describiendo muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana) de su aliento. A partir de sus pacientes observó cómo según la cantidad y el tipo de alimentos ingeridos variaba la cantidad de residuo dulce en la orina. Así concluyó que la diabetes era una enfermedad del estómago, originada por alteraciones de las capacidades normales de asimilación y digestión de los alimentos. De este modo, la materia azucarada que aparece en la orina se formaría en el estómago, derivada de las sustancias vegetales; prescindiendo de ellas, la materia azucarada desaparecería en tres días, pues no se formaría azúcar en el estómago, no siendo absorbido y luego eliminado por la orina. Proponía por todo ello una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne, con complementos a base de antimonio, opio y digital. Aunque desde la antigüedad se habían propuesto diferentes dietas con resultado variable, esta fue la primera vez que se prescribió una dieta con base científica para el tratamiento de la diabetes.

Otra contribución de Rollo fue una prueba de laboratorio destinada a demostrar la presencia de azúcar en sangre. Después de haber expuesto a la misma temperatura dos muestras de sangre (una de un diabético y otra de un sujeto normal), en la superficie de la primera, tras dos días, aparecía una sustancia gaseosa que se secaba y se volvía resinosa, así la sangre del diabético permanecía incorrupta durante dos semanas, mientras que la de la otra persona presentaba signos de putrefacción al cuarto día. Rollo concluyó que en todo el organismo estaba difundida la materia azucarada, siendo su presencia en sangre menor que en la orina.

En 1800, otro médico escocés, llamado Francis Home (1719-1813) comprobó que la cantidad de orina emitida por los enfermos diabéticos no superaba la de los líquidos ingeridos. También estudió las variaciones horarias de la cantidad de orina eliminada, y midió la cantidad de azúcar en la orina de diferentes enfermos diabéticos. A sus pacientes enfermos, el doctor Francis Home los trató principalmente con una dieta a base de carne.

El químico francés Michel Eugène Chevreul (1786-1889) identificó en 1815 el azúcar contenido en la sangre y la orina de los diabéticos como glucosa.

Johann Peter Frank (1745-1821), escribió algunas consideraciones importantes sobre la diabetes, distinguió la diabetes sacarina o “*verdadera*” de la insípida o “*falsa*”. Diferenció las formas agudas de las crónicas, reconoció una “*diabetes insidiosa*”, con orina azucarada pero sin poliuria, y una “*diabetes intermitente*”. La fermentación alcohólica del azúcar urinario, que obtuvo añadiendo un poco de levadura, sirvió desde entonces como prueba para el diagnóstico de la enfermedad. Su hijo Giuseppe Frank propuso como hipótesis que la diabetes dependía de una “*debilidad general*” y que podía curarse con fricciones de mercurio.

El médico inglés William Prout (1785-1850) publicó un libro titulado “*An inquiry into the nature and treatment of diabetes*”, y describió el coma diabético por primera vez. Consideró la diabetes como una dispepsia debida a un defecto de actividad del estómago que acarrearía la mala digestión de los azúcares. Sobre su pronóstico dejó dicho que era una especie de indigestión que lleva a la muerte, a menos que la Medicina intervenga para detener su camino funesto. Para Prout, la glucosuria sería un síntoma patognomónico de la diabetes y no la poliuria, que podría ser secundaria, pues el volumen de orina emitido no era superior a los líquidos ingeridos.

A partir de 1843 el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) se dedicó al estudio de la diabetes, del metabolismo y de los órganos que están en la base de la enfermedad, descubriendo la función glucogénica del hígado, al observar que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno. También demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa. Afirmó que uno de los protagonistas del metabolismo animal era el azúcar, y que la presencia de la glucosa en la sangre no depende de la alimentación sino que es un fenómeno normal y constante en el metabolismo humano. A partir de sus descubrimientos, la diabetes se entendió como un trastorno de la nutrición, con participación del hígado en la enfermedad, que estaría originada en el sistema nervioso central. También realizó numerosos experimentos con el páncreas, desarrollando el modelo de ligadura del conducto pancreático, y aunque él no llegó a atribuir a este órgano un papel endocrino, permitió a otros demostrar que con esta técnica se inducía la degeneración del páncreas exocrino manteniendo intacta la función endocrina.

Segunda mitad del siglo XIX.

En 1857, Wilhelm Petters identificó la presencia de acetona en la orina del diabético, y comprobó que en la diabetes grave la acetona se produce y se elimina como producto intermedio.

En 1870, el médico francés Bouchardt, constató que el racionamiento y el ejercicio forzoso provocados por el sitio de París conllevaban la desaparición de la glucosuria de algunos de sus pacientes diabéticos. Así comenzó a recomendar comer lo menos posible, y con el fin de que hicieran ejercicio les decía “*gánense el pan con el sudor de su frente*”. Este francés también introdujo el término “*acidosis*” y correlacionó la glucosuria con la hiperglucemia.

Un año después, el fisiólogo alemán Friedrich Theodor Von Frerichs (1819-1885), estudió el coma diabético, cuya patogenia interpretó como el resultado de una compleja serie de procesos metabólicos, de los cuales solamente se conocían entonces los productos terminales (acetona y ácido acético). Frerichs encontró atrofia del páncreas en autopsias de 28 personas con diabetes.

En 1874, el médico alemán Adolf Kussmaul (1822-1902) describe en el artículo “*Para el conocimiento de la diabetes mellitus*” el coma diabético como consecuencia de una disfunción metabólica, asociado a la presencia de acetona en la sangre. Además del típico olor a acetona en el aliento, aparece una “*gran respiración*” que Kussmaul describe por vez primera y que por ello recibe su nombre.

Las funciones del páncreas como glándula capaz de regular los niveles de glucosa en la sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX⁴. En 1889, Oskar Minkowski (1858-1931) y Josef von Mering (1849-1908), tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatectomizaron un perro. Después de la operación ambos investigadores observaron que el perro mostraba síntomas de diabetes, con poliuria, sed insaciable e hiperfagia. Minkowski observó, asimismo, hiperglucemia y glucosuria. Así quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo que sirviese para tratar la enfermedad. Además, Minkowski y Adolf Magnus-Levy demostraron la presencia del ácido beta-hidroxibutírico en la cetoacidosis diabética.

En 1869, siendo aún estudiante de doctorado, el histólogo alemán Paul Langerhans (1847-1888) descubrió las células insulares del páncreas. En su experimentación utilizó conejos a los que inyectaba un colorante (azul de Prusia) en el conducto pancreático para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema excretor. Así descubrió las células glandulares que secretan las enzimas digestivas pancreáticas. Distinguió varios tipos celulares, entre éstos unas células pequeñas, poligonales, sin gránulos, que tenían el aspecto de manchas diseminadas en el interior del parénquima, y solían formar pequeños grupos. Langerhans admitió que ignoraba la función de estas células. En 1893 el belga Edouard Laguesse sugirió que estos grupos de células, que él había llamado “*islotos de Langerhans*”, constituían la parte endocrina del páncreas. En 1907 Jean de Meyer denominó “*insulina*” a la sustancia procedente de los islotes (“*ínsulas*” en latín), que tendría una actividad hipoglucemiante⁵.

En 1897, el científico catalán Ramón Turró I Darder (1854-1926), publica una “*Nota sobre un nuevo procedimiento para elaborar pancreatina*”, describiendo ésta como una sustancia que podría ser aportada artificialmente en casos de diabetes. Tan convencido estaba de su teoría que, a pesar de que no se conocían con exactitud los efectos de la pancreatina, elaboró unas píldoras antidiabéticas. Con el comienzo del siglo editó “*La pepsina y la pancreatina*”, y en 1909, junto a August Pi I Suñer (1879-1965), publicó en la Gaceta Médica Catalana “*Incontinencia de la glucosuria después de la extirpación total del páncreas*”, y “*El regim dels diabetics*”. Ambos autores pusieron de manifiesto los mecanismos de regulación de la glucemia, demostrando que en determinadas condiciones el sistema nervioso simpático y las catecolaminas suprarrenales entraban en juego. Turró I Darder fue uno de los primeros científicos que sugirió teorías acerca de las acciones de las hormonas, que en esa época se desconocían. También relacionó la obesidad con el metabolismo.

El siglo XX: Descubrimiento de la insulina.

En 1901, Eugene L. Opie (1873-1971), patólogo del Hospital Johns Hopkins, en Baltimore (Estados Unidos), estableció la relación entre la alteración de los islotes de Langerhans y la aparición de diabetes. Los intentos de aislar el principio activo de los islotes tuvieron poco éxito, debido a que la tripsina secretada por el páncreas exocrino, lo degradaba rápidamente. A pesar de ello, en 1908 el alemán George Ludwig Zuelzer (1870-1949) preparó un extracto pancreático ("*Acomatol*") y se lo aplicó a ocho pacientes diabéticos, con buenos resultados iniciales. Sin embargo, causó convulsiones y fiebre elevada, por lo que se consideró demasiado tóxico y se abandonó. Es posible que los síntomas se debieran a que el extracto pancreático fuese muy activo y produjera hipoglucemias graves. Los trabajos de Zuelzer y sus colaboradores se vieron interrumpidos en 1914, con el comienzo de la Primera Guerra Mundial. Al finalizar la misma, el estado absolutamente ruinoso en que quedó Alemania impidió proseguir con los mismos.

El estadounidense Frederick Madison Allen publicó en 1913 "*Estudios sobre la glucosuria y la diabetes*", revolucionando el tratamiento de la enfermedad al sugerir que la mejor dieta para el tratamiento de la diabetes era la más baja posible en calorías, poniéndola en práctica con sus pacientes. En 1919 publicó "*Regulación de la dieta total para el tratamiento de la diabetes*", donde cita de forma exhaustiva setenta y seis informes de los cien enfermos que había observado. Allen defendía que la dieta de hambre y el ejercicio físico eran los mejores métodos de curación. Esta dieta producía en los enfermos una disminución de los niveles de glucosa en sangre y una reducción de los síntomas, prolongando la vida de los pacientes durante unos meses e incluso años, en ocasiones a costa de un gran sufrimiento por la desnutrición que conllevaba. En 1921 Allen estableció la primera clínica para tratar enfermos diabéticos, el *Physiatric Institute* de New Jersey.

Pocos años después que Zuelzer, el médico rumano Nicolae Paulescu también preparó extractos a partir de páncreas congelados de perro y de buey, y demostró que eran capaces de revertir la hiperglucemia. De hecho, uno de los extractos preparados por Paulescu era tan potente que uno de los perros tratados murió debido a una hipoglucemia. Debido a la Primera Guerra Mundial, las observaciones de Paulescu sobre los efectos de su "*pancreína*" no fueron publicados hasta 1921. Lo mismo que en

el caso de Zuelzer, los efectos tóxicos de los extractos imposibilitaban su administración terapéutica³.

Los primeros informes de Paulescu ya habían sido publicados cuando Frederick Grant Banting inició sus propios estudios en mayo de 1921, junto al estudiante Charles H. Best, en el laboratorio de fisiología de la Universidad de Toronto (Canadá), dirigido por J. J. R. Macleod, experto en el metabolismo de los hidratos de carbono. Banting se inspiró en un trabajo de Moses Barron que demostraba que la ligadura del conducto pancreático ocasionaba la degeneración de las células productoras de la tripsina, mientras que los islotes de Langerhans permanecían intactos. Tras sucesivos intentos, los canadienses consiguieron una franca disminución de la glucemia y la glucosuria en perros pancreatectomizados, al aplicarles el extracto del material remanente de la glándula pancreática (obtenido en otro grupo de perros, por atrofia de la glándula consecutiva a la ligadura del conducto pancreático).

En noviembre de 1921, Banting y Best describieron las experiencias y sus resultados en la reunión del *University of Toronto Physiological Journal Club*, y al mes siguiente, Macleod hizo una presentación en la reunión anual de la American Physiological Society. Los tres publicaron, en 1922, el artículo "*The internal secretion of the páncreas*". Denominaron al producto "*isletina*", aunque más tarde, a petición de Macleod, llegó la denominación definitiva de "*insulina*" (término que había sido propuesto anteriormente por Jean de Meyer).

En enero de 1922 aplicaron con éxito la sustancia al niño Leonard Thompson, pero confirmaron, como Zuelzer y Paulescu, que las inyecciones subcutáneas provocaban una fuerte irritación, lo que obligó a suspenderlas y buscar extractos más purificados. En ese momento, el bioquímico J. B. Collip, al que MacLeod integró en el equipo, logró resolver el problema preparando un extracto eficaz y seguro. En los años siguientes publicaron los resultados obtenidos tras la aplicación de la insulina a siete pacientes.

Por este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina. Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nobel. Finalmente también MacLeod compartió la suya con Collip. Actualmente se considera también a Paulescu como uno

de los descubridores de la insulina, ya que los propios canadienses lo citaron en sus publicaciones iniciales, si bien infravaloraron sus resultados.

En honor a Frederick Banting, coincidiendo con la fecha de su nacimiento se celebra anualmente el Día Mundial de la Diabetes cada 14 de noviembre.

Los laboratorios *Eli Lilly* obtuvieron en 1922 en Toronto el contrato para la fabricación y distribución de insulina en Estados Unidos y Canadá. En 1923, el profesor August Krogh (1874-1949) y el joven médico diabetólogo Hans Christian Hagedorn (1888-1971) obtuvieron los derechos de producción de insulina en Dinamarca, creando el *Nordisk Insulin Laboratorium*. A finales de 1923, la insulina era producida comercialmente y usada en forma segura en el tratamiento de la diabetes en la mayoría de los países occidentales.

La insulina se comenzó a usar en España (y en Europa) en octubre de 1922, de la mano del doctor Rossend Carrasco y Formiguera (1890-1922), que era discípulo de August Pi y Sunyer en el Instituto de Fisiología de Barcelona. Carrasco mantuvo contacto con el grupo de Toronto desde 1921, antes de reconocerse mundialmente el descubrimiento de la insulina, y trabajó sus propios extractos de insulina a partir de páncreas de buey, ayudado por el farmacéutico Pedro González.

El primer paciente tratado con insulina en España fue el joven barcelonés Francisco Pons, de 20 años de edad. Otro de sus primeros pacientes fue Joan Pujadas y Lamarca, a quien comenzó a tratar en 1923 con sólo 3 años. Joan falleció en 2006 a la edad de 87 años, y se le considera el paciente de diabetes tipo 1 que mayor supervivencia ha alcanzado gracias a la insulina.

En 1924, los hermanos Pedersen, que habían trabajado para Hagedorn en *Nordisk*, inician por su cuenta la producción de insulina, fundando los laboratorios *Novo*.

El estadounidense John Abel consiguió cristalizar la insulina en 1926, comprobando un efecto menos irritante y alergénico de la misma, pero con una acción menos prolongada.

En 1935 Hagedorn adicionó a la insulina una sustancia procedente del esperma del salmón, la protamina, logrando a través de la cristalización una acción más duradera.

D. A. Scott y Albert Fisher le añadieron zinc, logrando formar cristales aun más estables y creando así la insulina protamina zinc (IPZ), primera insulina de acción retardada. En 1950 Nordisk comercializó finalmente la insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*).

Segunda mitad del siglo XX.

El británico Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge aislaron en 1954 la secuencia de aminoácidos de la insulina. Sanger estaba interesado por la estructura de las proteínas, eligiendo la insulina por ser una de las pocas que podía ser conseguida en estado razonablemente puro, por conocerse ya su composición química y peso molecular y porque la actividad de la misma debía estar ligada a algún componente estructural. Así descubrieron que la insulina es una molécula muy pequeña, compuesta por dos cadenas de 30 y 21 aminoácidos unidas por dos puentes disulfuro, con sólo 254 átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Además, desde los trabajos de Fisher se sabía que de los 24 aminoácidos, 17 están presentes en la insulina. Sanger recibió el Premio Nobel de Química en 1958.

A partir del efecto hipoglucemiante que se había observado con el uso de las sulfamidas, entre 1955 y 1957 se empezaron a utilizar los primeros antidiabéticos orales, las sulfonilureas (carbutamida, tolbutamida). A lo largo del siglo XX y hasta la actualidad han ido apareciendo en el mercado diferentes familias de antidiabéticos orales que han permitido el tratamiento de los pacientes de diabetes mellitus tipo 2 en función de sus características clínicas.

En 1965 Zahn y Meienhofer consiguieron sintetizar de forma artificial la insulina humana. En 1967 Steiner demostró la existencia de la proinsulina, consiguiendo una mejor purificación que evitaba las respuestas alérgicas en el lugar de la inyección. Dos años después, Dorothy Crowford Hodgkin descubrió la estructura tridimensional de la insulina, y en 1971, Fierre Freychet identificó sus receptores.

En diciembre de 1966 Kelly y Lillehei realizaron los dos primeros trasplantes simultáneos páncreas-riñón en pacientes diabéticos, y en 1967 Nelly realizó el primer trasplante de páncreas total. Gianfranco Botazzo y Deborah Doniach descubrieron en

1974 los anticuerpos antiislotos pancreáticos. En el mismo año, Jorn Nerup demostró la base genética de la diabetes mellitus.

En 1978 Villakomaroff y sus colaboradores aislaron los genes responsables de la proinsulina, y la compañía biotecnológica *Genentech* inició la producción de insulina humana recombinante en laboratorio, siendo la primera hormona fabricada por ingeniería genética. En 1982 su uso fue aprobado en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration*, iniciándose su comercialización en 1983 por laboratorios *Lilly* (producida en *Escherichia coli*) y posteriormente en 1986 por *Novo* (producida en *Saccharomyces cerevisiae*). Además, en 1980 el laboratorio *Novo* desarrolló la insulina monocomponente por la conversión enzimática de la insulina porcina (ya que la insulina porcina sólo se diferencia de la humana en un aminoácido).

En 1980 un comité de expertos de la OMS emitió criterios de clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. A propuesta de un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), estos fueron modificados en 1997. La ADA reformuló estos criterios en los años 2005 y 2010.

En 1986 Goldstein y su equipo dieron a conocer la metodología y la aplicación clínica de la hemoglobina glucosilada.

En 1993 se publicó el Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), primer gran ensayo sobre el control y las complicaciones de la diabetes. En él se observó que seguir una terapia intensiva retrasa de manera efectiva la aparición y aminora la marcha de la evolución de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1. En 2005 se comprobó definitivamente que este tratamiento retrasa también las complicaciones cardiovasculares.

A finales del siglo XX y en los primeros años del XXI se han desarrollado nuevos análogos de la insulina de acción rápida (insulina lispro, insulina aspártico, insulina glulisina) y de acción lenta (insulina glargina, insulina detemir), así como insulina inhalada, que hubo de ser retirada después de su comercialización.

Aplicación de la tecnología al autocontrol del paciente diabético.

Entre 1976 y 1978 comenzaron a utilizarse las tiras reactivas para la monitorización domiciliaria de la glucosa en sangre. En 1985 se comercializaron los primeros sistemas de inyección tipo pluma.

Ya en 1970 John Pickup comenzó a utilizar en Londres los primeros sistemas de infusión de insulina continua subcutánea (ICSI), y en 1979 se utilizaron por primera vez en niños.

El desarrollo tecnológico ha permitido en los últimos años el diseño de infusores cada vez más pequeños y sofisticados, con menor riesgo de complicaciones asociadas a su uso, e incluso capaces de interactuar con los glucómetros a través de sistemas inalámbricos.

Todo ello ha hecho posible la generalización de su uso a nivel mundial. La tecnología avanza tratando de integrar de forma óptima la monitorización continua de glucosa subcutánea (CGMS) con las bombas de infusión en sistemas de asa cerrada, desarrollando así el páncreas artificial.

En la actualidad se mantienen múltiples líneas de investigación alrededor de la diabetes mellitus, tanto relacionadas con el conocimiento de su etiología e historia natural como con el desarrollo de nuevos tratamientos, entre los que se incluyen nuevas moléculas análogas a la insulina y la investigación con células madre con la finalidad de recuperar el tejido pancreático dañado.

2.2. Diabetes mellitus: definición y criterios diagnósticos.

La OMS y la ADA definen a la diabetes mellitus como un trastorno metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, causado por un defecto en la producción o la acción de la insulina o una combinación de ambos⁶. Este trastorno puede resultar de varios factores genéticos y ambientales que actúan conjuntamente. No se trata de una enfermedad única, sino de un conjunto heterogéneo de enfermedades con diferente causa y forma de presentación clínica, que dan lugar a un síndrome clínico con aparición de hiperglucemia y un espectro de manifestaciones variable. Además, la DM ocasiona diversas complicaciones a largo plazo (retinopatía, nefropatía, neuropatía y complicaciones cardiovasculares), que condicionan una mayor morbimortalidad en el paciente diabético.

Los criterios para el diagnóstico de la DM fueron desarrollados originariamente por la National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979⁷ y adoptados por la OMS en diferentes informes en 1980, 1985⁸ y 1994. La glucemia en ayunas requiere ser determinada en plasma venoso tras al menos 8 horas de ayuno. Se incluyó el término de intolerancia a la glucosa (IG) para los casos que presentaban glucemia entre 140 y 200 mg/dl tras un test de tolerancia oral a la glucosa.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS (OMS 1985)

- 1.- Elevación de la glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).
2. Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 140 mg/dl en dos ocasiones.
3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia oral (TTOG) con 75 gramos de glucosa.

Tabla I. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (OMS 1985)⁸.

En 1995 un comité internacional de expertos promovido por la Asociación Americana de Diabetes revisó la bibliografía más actualizada y valoró la necesidad de introducir modificaciones, que fueron recogidas en un informe en 1997^{9,10} (por ello se

les denomina comúnmente Criterios ADA 1997). Estos criterios fueron reconocidos por la OMS y otras organizaciones internacionales.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS (ADA 1997)

- 1.- Elevación de la glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).
2. Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones.
3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia oral (TTOG) con 75 gramos de glucosa.

Tabla II. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (ADA 1997)⁹.

La principal novedad de estos criterios fue la disminución del umbral diagnóstico de la glucemia en ayunas de 140 a 126 mg/dl. También se recomendó no utilizar el TTOG como prueba diagnóstica de rutina, sino reservarlo para pacientes de riesgo de DM (obesos, familiares de diabéticos o con niveles altos de HbA1c), y para aquellos pacientes cuyos niveles de glucemia no fueran determinantes^{11,12}.

En 2005 la ADA revisó nuevamente los criterios diagnósticos¹³, estableciendo los niveles normales de glucemia en ayunas por debajo de 100 mg/dl (previamente 110 mg/dl) y proponiendo dos nuevas categorías para los pacientes que presentan cifras anormales de glucosa sin cumplir criterios de diagnóstico de Diabetes Mellitus. Estas categorías incluyen a los pacientes que presentan niveles de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (alteración de la glucosa en ayunas) y a aquellos que presentan glucemia entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas de efectuar un TTOG (alteración de la tolerancia a la glucosa).

En Enero de 2010 la ADA publicó la última revisión de los criterios diagnósticos¹⁴, añadiendo un nuevo criterio, que es el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) igual o superior a 6,5%, utilizando un método certificado y referenciado al estándar del ensayo DCCT. Además identifica a los pacientes con una HbA1c entre 5,7 y 6,4% como de riesgo aumentado de diabetes mellitus..

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS Y CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS (ADA 2010). (1)

Normalidad:

Glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y glucemia inferior a 140 mg/dl (7,8 mmol/ml) a las dos horas de efectuar un test de sobrecarga oral de glucosa. HbA1c <5,7%. (2, 3, 4)

Riesgo aumentado de diabetes mellitus:

Alteración de la glucosa en ayunas:

Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). (2)

Alteración de la tolerancia a la glucosa:

Glucemia entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) a las dos horas de efectuar un test de sobrecarga oral de glucosa. (3)

Pacientes con HbA1c entre 5,7 y 6,4%. (4)

Diabetes mellitus: Hallazgo de cualquiera de los siguientes criterios (5):

- 1.- HbA1c \geq 6,5% (4)
- 2.- Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl (7 mmol/l). (2)
- 3.- Glucemia \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas de efectuar un test de tolerancia oral de glucosa. (3)
- 4.- Determinación de glucemia al azar \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en un paciente con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).

- (1) Todas las determinaciones de glucemia deberán realizarse en plasma venoso.
- (2) La determinación de glucosa en ayunas deberá realizarse tras al menos 8 horas sin ingesta calórica.
- (3) El test de tolerancia oral de glucosa ser realizará según las normas descritas por la OMS, utilizando el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
- (4) HbA1c cuantificada por un método certificado por NGSP y estandarizado con el ensayo de DCCT.
- (5) En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1-3 deberían comprobarse en dos ocasiones en días distintos.

Tabla III. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (ADA 2010)¹⁴.

2.3. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

A partir de criterios clínicos, la diabetes mellitus se ha clasificado tradicionalmente entre diabetes mellitus tipo 1 (antes denominada diabetes juvenil o insulino dependiente) y diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente. A partir de 1979 la OMS y la ADA propusieron una nomenclatura para poder utilizar a nivel mundial, si bien destacaban que la diabetes mellitus correspondía a un grupo heterogéneo de enfermedades, con una amplia variabilidad clínica y etiológica, que presentaban como nexo común la hiperglucemia. Los avances en el conocimiento de la etiología y la patogenia de la diabetes mellitus hicieron necesario que esta clasificación fuese revisada a partir de 1995, y en 1997 la ADA publicó la base de la clasificación actual, que se ha ido actualizando posteriormente. La última clasificación fue publicada en enero de 2010¹⁵ (tabla IV).

Hoy en día no se utilizan ya los términos de “*insulino dependiente*” o “*no insulino dependiente*” para clasificar la diabetes mellitus, ya que los pacientes con cualquier forma de diabetes pueden requerir tratamiento con insulina en algún momento de su enfermedad. Más del 90% de los casos de diabetes mellitus son de tipo 1 y 2, siendo la tipo 2 la más prevalente a nivel mundial y la tipo 1 la más frecuente en la edad pediátrica.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS (ADA 2010).

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células beta, generalmente lleva a déficit absoluto de insulina)

A. Mediada inmunológicamente

B. Idiopática

II. Diabetes de tipo 2

III. Otros tipos específicos

1. Defectos genéticos de la función de las células beta

1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3)

2. Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2)

3. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1)

4. Cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (CIP-1; MODY4)

5. Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY5)

6. Cromosoma 2, *NeuroDI* (MODY6)

7. ADN mitocondrial.

8. Otros

2. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia a la insulina de tipo A

2. Leprechaunismo

3. Síndrome de Rabson-Mendenhall

4. Diabetes lipoatrófica

5. Otros

3. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis

2. Traumatismo/Pancreatectomía

3. Neoplasia

4. Fibrosis quística

5. Hemocromatosis

6. Pancreatopatía fibrocalculosa

7. Otras

4. Endocrinopatías

1. Acromegalia

2. Síndrome de Cushing

3. Glucagonoma

4. Feocromocitoma

5. Hipertiroidismo

6. Somatostatinaoma

7. Aldosteronoma

8. Otras

Tabla IV. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus¹⁵ (continúa en página siguiente).

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">5. Diabetes inducida por drogas o fármacos<ul style="list-style-type: none">1. Vacor2. Pentamidina3. Ácido nicotínico4. Glucocorticoides5. Hormona tiroidea6. Diazóxido7. Agonistas β-adrenérgicos8. Tiazidas9. Dilantina10. Interferón-α11. Otros6. Diabetes secundaria a infecciones<ul style="list-style-type: none">1. Rubeola congénita2. Citomegalovirus3. Otras7. Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente<ul style="list-style-type: none">1. Síndrome de hombre rígido2. Anticuerpos antireceptor de insulina3. Otras8. Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes<ul style="list-style-type: none">1. Síndrome de Down2. Síndrome de Klinefelter3. Síndrome de Turner4. Síndrome de Wolfram5. Ataxia de Friedreich6. Corea de Huntington7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl8. Distrofia miotónica9. Porfiria10. Síndrome de Prader-Willi11. Otros <p>IV. Diabetes mellitus gestacional</p> |
|--|

Tabla IV. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus¹⁵ (continuación de página anterior).

Diabetes Mellitus Tipo 1. Se debe a la destrucción de las células beta pancreáticas, que conduce a un déficit de insulina. Se diferencian dos subtipos:

Diabetes mellitus tipo 1a: Es la más frecuente en la infancia (más del 90% de los casos). Se produce por una destrucción de origen autoinmune de las células beta pancreáticas, que lleva a una disminución progresiva de la secreción de insulina. Esta destrucción está mediada principalmente por infiltrados de linfocitos T en los islotes de Langerhans, y es habitual la presencia de autoanticuerpos anticélulas de islotes (ICAs), antiinsulina (IAA), antiglutamato decarboxilasa (anti-GAD) o antitirosina fosfatasa (IA2). En cuanto a su etiología, hay una base genética cada vez más conocida (el riesgo de desarrollar DM1 viene determinado por variantes alélicas de diversos genes: genes del sistema HLA, que son los más claramente asociados; gen de la insulina; PTPN22; CTLA4, etc.), asociada a factores ambientales todavía no bien identificados (se postulan, entre otros, infecciones víricas que desencadenarían la respuesta autoinmune en individuos de riesgo). La enfermedad se inicia en una fase preclínica en la que va disminuyendo la masa de células beta hasta que aparece la hiperglucemia, con un comienzo agudo de los síntomas (principalmente poliuria, polidipsia, pérdida de peso y astenia), frecuentemente acompañado de cetosis al diagnóstico. Además, la enfermedad puede asociarse a otros procesos autoinmunes (hipotiroidismo, enfermedad de Graves, vitíligo, etc.) a lo largo de la vida del paciente. En todos los casos se precisa iniciar y mantener tratamiento con insulina exógena.

Diabetes mellitus tipo 1b: También llamada diabetes tipo 1 idiopática o atípica, producida por una reducción de las células beta con un déficit severo de la secreción de insulina sin un mecanismo autoinmune demostrable. En ella parece haber un papel genético muy importante, apareciendo principalmente en asiáticos y africanos. El cuadro es similar al de la diabetes tipo 1a, con episodios recurrentes de cetosis, si bien su curso es más fluctuante.

Diabetes mellitus tipo 2: Se origina por un déficit de sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina, combinado con una alteración de la regulación de la secreción de insulina en respuesta a los niveles de glucosa (hiperinsulinismo). Es la forma más prevalente a nivel mundial. Es rara en la infancia y más frecuente a partir de la

adolescencia, asociada principalmente a la obesidad y el síndrome metabólico, y por ello su incidencia en estas edades ha aumentado en los últimos años. Tiene una predisposición genética más marcada que la DM1 (herencia poligénica con un alto índice de agrupación intrafamiliar y una importante predisposición en algunos grupos raciales, si bien los genes responsables son todavía poco conocidos) que se asocia a factores ambientales (obesidad, sedentarismo, ingesta excesiva de azúcares, etc.). Suele desarrollarse gradualmente sin producir síntomas llamativos, diagnosticándose al realizar un análisis, o como hiperglucemia ante situaciones de estrés metabólico (infecciones, intervenciones quirúrgicas, tratamiento corticoideo, etc.).

Diabetes producidas por anomalías genéticas de la célula beta: También denominadas diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*). La constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de origen monogénico y herencia autosómica dominante, caracterizados por disfunción de la célula beta pancreática, que producen hiperglucemia sin cetosis y suelen comenzar antes de los 25 años de edad. Se cree que entre un 2 y un 5% de los casos de diabetes mellitus tipo 2, y hasta un 10% de los tipo 1 podrían ser pacientes de diabetes de tipo MODY.

Se han descrito hasta 8 tipos distintos de diabetes MODY¹⁶ en función del defecto genético asociado, incluyendo aquellas familias en las que se desconoce todavía el gen implicado (MODY X). La más frecuente es la MODY 2 (alteración en el gen de la glucokinasa), seguida de la MODY3 (alteración en el gen HNF1 α), sumando ambos tipos un 70% de los casos de diabetes tipo MODY.

En dependencia del gen implicado en cada caso se altera un mecanismo celular relacionado con homeostasis de la glucosa, y en función de ello la enfermedad se presenta con diferente espectro clínico, severidad y posibilidad de complicaciones¹⁷. Además, se ha comprobado que el mejor tratamiento de la enfermedad es dependiente de la mutación encontrada. El análisis genético facilita un diagnóstico precoz que permite hacer un pronóstico en función del gen implicado, haciendo posible un tratamiento específico.

En la tabla V se resumen los diferentes tipos de Diabetes MODY descritos¹⁶.

| | MODY 1 | MODY 2 | MODY 3 | MODY 4 | MODY 5 | MODY 6 | MODY 7 |
|--------------------------------------|---|------------------------|---|--|---|--|--------------------------------------|
| Locus genético | 20q | 7p | 12q | 13q | 17cen-q21.3 | 2q32 | Desconocido |
| Gen | HNF-4 α | Gucokinasa | HNF-1 α / RCF-1 | IPF-1 | HNF-1 β /TCF-2 | Neuro-D1/ β 2 | Desconocido/ ζ heterogéneo? |
| Función | Receptor nuclear huérfano | Enzima | Homeodominio Factor de transcripción | Homeodominio Factor de transcripción | Homeodominio Factor de transcripción | Hélice-asa-hélice Factor de transcripción | ζ ? |
| Genes diana conocidos | GLUT-2, L-PK, 1,3BGD, AldoB, HNF-1 α | - | GLUT-2, L-PK, insulina, NBAT, PCD/DCOH, HNF-4 α , IPF-1, Neuro-D1, SGLT2 | Glucokinasa, IAPP, GLUT-2, insulin, HNF-4 α | Insulina, HNF-4 α , pkhd1 | Insulina | - |
| % de familias MODY | Rara | 10-63% | 21-64% | Rara | ζ Frecuente? | Rara | 16-45% |
| Edad al diagnóstico | Postpuberal | Presente al nacimiento | Postpuberal | Adultos jóvenes | Postpuberal | Adultos jóvenes | Desconocida |
| Defecto primario | Páncreas/hígado | Páncreas/hígado | Páncreas/riñón / hígado | Páncreas/ ζ otros? | Páncreas / riñón / hígado/ tracto genital / ζ otros? | Páncreas/ ζ otros? | Páncreas/ ζ heterogéneo? |
| Características asociadas | - | Bajo peso al nacer | Menor reabsorción tubular de glucosa Menor umbral de glucosuria Adenomatosis hepática | - | Atrofia pancreática Malformaciones e insuficiencia renal Malformaciones genitales | - | - |
| Gravedad de la diabetes | Grave | Leve | Grave | Leve (ζ ?) | Heterogénea | Desconocida | Heterogénea |
| Complicaciones de la diabetes | Frecuentes | Raras | Frecuentes | Desconocidas | Raras (ζ ?) | Desconocidas | Desconocidas |

Tabla V. Diabetes tipo MODY (modificada de Velho¹⁶).

Diabetes neonatal: Se define como una diabetes que se inicia en las cuatro primeras semanas de vida y requiere tratamiento insulínico durante al menos dos semanas, generalmente en un recién nacido a término, y sin que se demuestre un mecanismo autoinmune en su patogenia. Su incidencia es muy baja (se estima en 1/400.000 recién nacidos vivos), si bien algunos estudios sugieren una frecuencia mayor¹⁸. Aunque debido a su rareza no se incluye en ninguna categoría específica de la clasificación de la ADA, los avances en su conocimiento la colocan entre las diabetes de origen monogénico¹⁹.

En la diabetes neonatal existe un déficit de insulina causado por una escasa respuesta de la célula β pancreática a la hiperglucemia y otros estímulos. Con frecuencia existe retraso de crecimiento intrauterino, y se manifiesta con glucosuria y poliuria que no se suelen acompañar de cetosis o acidosis grave. Pueden asociar malformaciones o alteraciones del funcionamiento de diversos órganos (páncreas, corazón, tiroides, etc.). Se diferencia entre diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP) y transitoria (DMNT), siendo la forma transitoria la más frecuente. Se han identificado diversas alteraciones genéticas implicadas para la forma transitoria (mutaciones en el brazo largo del cromosoma 6 y alteraciones en los canales de potasio sensibles al ATP, entre otras) y para la permanente (mutaciones en el gen de la insulina, glucokinasa, IPF1, otras). Los pacientes que han presentado diabetes neonatal transitoria deben ser controlados posteriormente, ya que pueden volver a presentar diabetes a partir de la pubertad⁴⁰.

Defectos genéticos en la acción de la insulina: Son formas infrecuentes de diabetes causadas por alteraciones en el receptor de la insulina o en el mecanismo post-receptor, e incluyen a los pacientes catalogados de resistencia a la insulina tipo A. Estos pacientes pueden presentar un rango de alteración glucémica variable desde el hiperinsulinismo o la hiperglucemia moderada hasta la diabetes severa. Con frecuencia presentan acantosis nigricans. Las mujeres pueden presentar virilización y síndrome de ovarios poliquísticos. El leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall son dos síndromes pediátricos que presentan mutaciones en el gen receptor de la insulina, con alteración en la función del mismo y una marcada resistencia a la insulina. El primero tiene rasgos faciales característicos (facies de gnomo) y suele ser mortal en la infancia, mientras que el segundo se asocia con hiperplasia de glándula pineal y alteraciones en dientes y uñas. En la diabetes lipoatrófica parece existir una alteración en el mecanismo post-receptor.

Enfermedades del páncreas exocrino: En cualquier enfermedad con afectación difusa del páncreas podemos encontrar una diabetes como manifestación del daño de los islotes pancreáticos, de forma que al reducirse la masa de células beta encontramos un déficit de insulina. Esto incluye tanto procesos adquiridos (pancreatitis, traumatismos, infecciones, pancreatectomía, tumores, etc.) como congénitos (fibrosis quística, hemocromatosis). También se incluye aquí la fibrocalculosis pancreática, asociada a la malnutrición, que es frecuente en países en vías de desarrollo y formaba parte de la primera clasificación de la diabetes propuesta por la OMS²¹.

Diabetes secundaria a endocrinopatías: Al existir hormonas con acción antagónica a la insulina (glucagón, hormona del crecimiento, cortisol, adrenalina), los cuadros que cursan con exceso de las mismas (glucagonoma, acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma) pueden producir diabetes, especialmente en personas con defectos preexistentes en la secreción de la insulina. El somatostatina y el aldosterona producen hipopotasemia con inhibición de la secreción de insulina. Generalmente en estos casos la diabetes se resuelve al tratar la endocrinopatía subyacente.

Diabetes inducida por drogas o fármacos: diversos productos químicos pueden producir diabetes por sí mismos o precipitarla en individuos que presentan previamente insulinoresistencia. Estos productos pueden actuar dañando a las células beta pancreáticas (vacor, pentamidina) o bien alterando la función de la insulina (ácido nicotínico, corticoides, etc.). Los pacientes tratados con interferón- α pueden desarrollar anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos y déficit severo de insulina^{22, 23}.

Diabetes secundaria a infecciones: Diversos virus se han asociado a destrucción de células beta: la rubeola congénita puede asociar diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con HLA de riesgo. También se han descrito casos de diabetes asociados a infecciones por virus coxsackie B, citomegalovirus, adenovirus, y virus de la parotiditis. Algunos estudios sugieren una alta asociación entre infección por enterovirus y DM1²⁴.

Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente: El síndrome de hombre rígido es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por rigidez axial y espasmos dolorosos, cuyos pacientes presentan frecuentemente títulos elevados de anticuerpos anti-GAD y tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes. También se incluye en este grupo la diabetes con anticuerpos anti-receptor de

insulina, en la que los anticuerpos se unen al receptor de insulina pudiendo actuar como agonistas, produciendo por ello hipoglucemia, o más frecuentemente como antagonistas, produciendo insulinoresistencia, a menudo acompañada de acantosis nigricans. Estos anticuerpos se pueden producir en el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Este tipo de diabetes se denominaba anteriormente resistencia a la insulina tipo B²⁵.

Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes: Encontramos un riesgo aumentado de diabetes en diversas cromosopatías (síndrome de Down, Klinefelter, Turner) y síndromes genéticos. Entre ellos destaca el síndrome de Wolfram, trastorno autosómico recesivo que produce diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica y diabetes mellitus.

Diabetes gestacional: Tradicionalmente se ha definido como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica durante el embarazo, independientemente de que se resuelva o no tras concluir el mismo. La hiperglucemia suele aparecer en la segunda mitad de la gestación, como consecuencia de la insulinoresistencia provocada por la presencia de diversas hormonas y factores de crecimiento, producidos por la madre y la placenta, que antagonizan la acción de la insulina (estrógenos, cortisol, GH, prolactina, lactógeno placentario, TNF- α).

Si bien en la mayoría de los casos la diabetes se resuelve tras el parto, en ocasiones puede persistir más allá del mismo, sospechándose en estos casos la existencia de una alteración de la regulación de la glucosa previa al embarazo. Esta idea se apoya por el hecho de que el aumento de casos diagnosticados de diabetes gestacional se ha producido de forma paralela al aumento de la incidencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en mujeres de edad fértil en los últimos años.

Se estima que la diabetes gestacional puede aparecer en un 7% aproximado de los embarazos (entre un 1 y un 14% según la población estudiada y la estrategia utilizada para el diagnóstico), con más de 200.000 casos anuales. Se consideran factores de riesgo para presentar una diabetes gestacional: edad igual o superior a 35 años, obesidad (IMC >30 Kg/m²), macrosomía en partos anteriores (>4 Kg), antecedentes personales de diabetes gestacional, alteraciones del metabolismo de la glucosa o antecedentes familiares de diabetes en primer grado²⁶.

2.4. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1.

Después de haber abordado la diabetes en sus diversas formas clínicas, a partir de este capítulo el estudio se centra en la DM1, que es la forma más frecuente en la infancia.

Aunque han sido muchos los avances en cuanto al conocimiento de su etiología, lo cierto es que actualmente se desconoce la causa exacta de la DM1. Está demostrada la existencia de un factor necesario de predisposición genética, sobre el que actuarían uno o varios posibles factores ambientales, desencadenándose una respuesta inmune que desencadena un proceso autoinmune dirigido contra las células beta pancreáticas, llevando a su destrucción y a la consiguiente reducción progresiva de la producción de insulina por parte de las mismas. La figura 1 muestra un esquema de la historia natural de la diabetes mellitus tipo 1.

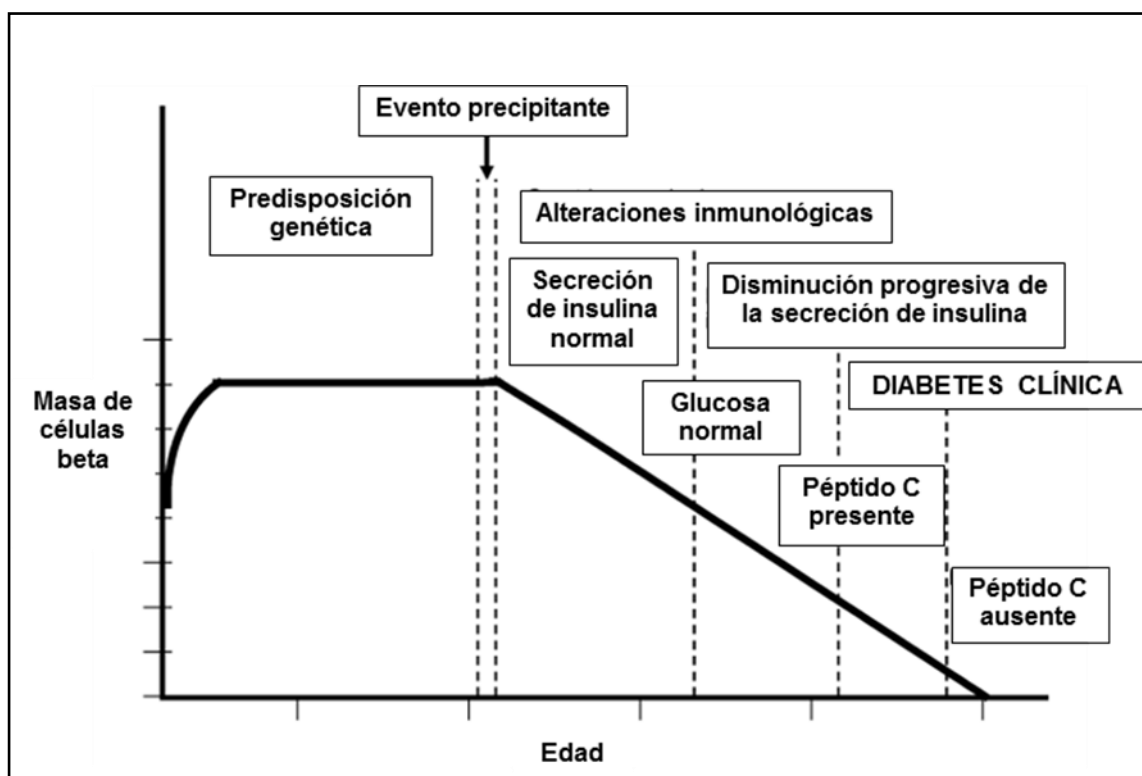


Figura 1. Estadios en el desarrollo de la DM1 (modificado de Eisenbarth).

2.4.1. Predisposición genética.

Los datos de asociación familiar evidencian un factor genético en la génesis de la DM1. Aunque en más del 80% de los pacientes no existen familiares afectados por la enfermedad, en un 15-20% de los casos se pueden encontrar uno o más familiares afectados.

Los estudios en familias de diabéticos muestran un riesgo aumentado de padecer la enfermedad dentro de las mismas²⁷⁻³⁵. Así, este riesgo en ausencia de antecedentes familiares cercanos es de un 0,4% aproximadamente, pero si se tiene un familiar de primer grado afectado es de 10 a 20 veces mayor, variando entre un 3 y un 10% según la población estudiada.

Este riesgo ha demostrado ser mayor si el familiar afectado es el padre que si lo es la madre, mayor aún en el caso de hermanos, y máximo en el caso de gemelos monocigóticos²⁸. Si bien los estudios difieren en las cifras en este caso (30-50%), parece que la concordancia es mayor cuando se sigue a las parejas de gemelos por más tiempo, de modo que al aumentar el tiempo de seguimiento el riesgo sería de hasta un 50% (70% en algunos estudios). A su vez, esta falta de concordancia manifiesta que además de los factores genéticos influyen otros ambientales, que son los causantes de que a pesar de tener la misma carga genética, un hermano desarrolle la enfermedad y el otro no. La figura 2 recoge una estimación aproximada del riesgo en función de la existencia de familiares de primer grado afectados de DM1²⁸.

También se ha demostrado que un mayor número de familiares afectados puede influir en un inicio más temprano de la enfermedad, especialmente cuando el padre está afectado³⁴.

Los datos de asociación familiar no sugieren un modelo de herencia mendeliana, ya que no se conoce ningún gen que por sí mismo pueda causar DM1, sino un modelo poligénico en el que la combinación de variantes alélicas de distintos genes determina la susceptibilidad del individuo a padecer la enfermedad.

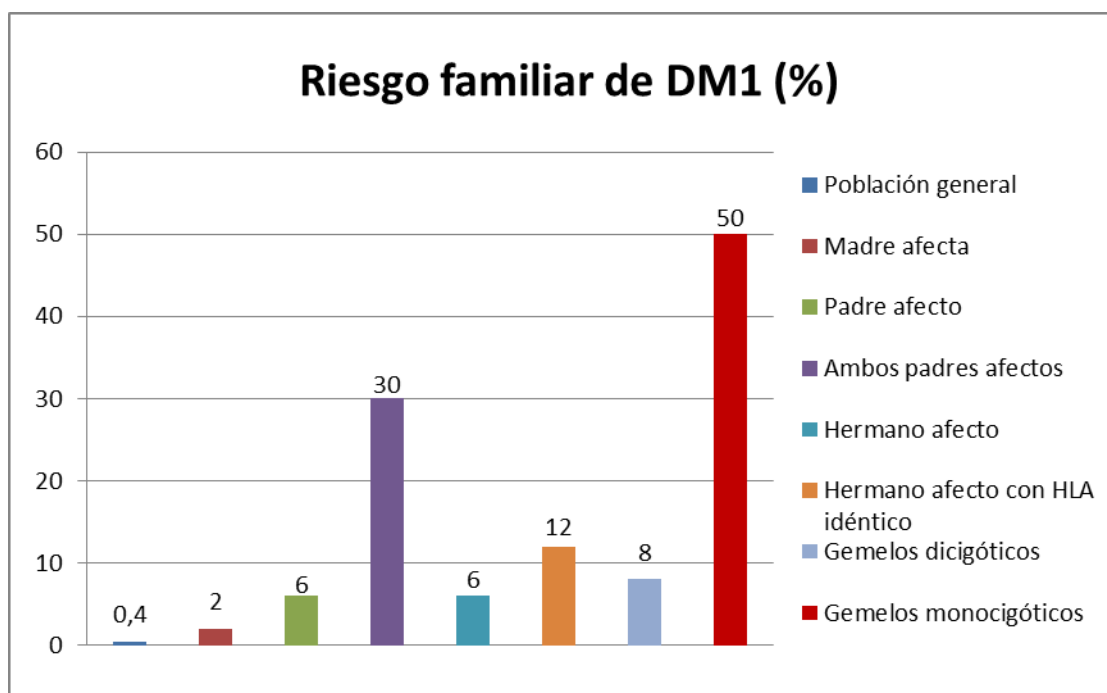


Figura 2. Estimación del riesgo de padecer DM1 en función de los antecedentes familiares²⁸.

Se han realizado estudios amplios del genoma humano mediante “*scanning genómico*” que utilizan cientos de marcadores polimórficos repartidos por todo el genoma y estudian muchas familias con miembros afectados de diabetes. De este modo, se han encontrado alelos y combinaciones de alelos de diversos genes en múltiples regiones cromosómicas que son más frecuentes en diabéticos que en la población general. Estos marcadores no siempre son los mismos en todas las poblaciones, lo cual justifica la gran variabilidad de la incidencia de la enfermedad en diferentes razas y áreas geográficas, a la vez que dificulta la identificación de los genes implicados en la predisposición genética a la misma.

En la actualidad se han identificado más de 20 regiones cromosómicas cuyos polimorfismos pueden contribuir a la predisposición genética a la diabetes. Estas regiones constituyen los loci de susceptibilidad de la DM1, que se denominan genéricamente IDDM1, IDDM2... En la tabla VI se enumeran los principales loci de susceptibilidad conocidos en la actualidad, junto a su localización cromosómica y los genes que se suponen responsables de esa susceptibilidad.

| LOCUS | Localización cromosómica | Marcador | Gen candidato |
|---------------|---------------------------------|-----------------|----------------------|
| IDDM1 | 6p21.3 | HLA-DRB1, DQA1 | HLA de clase II |
| IDDM2 | 11p15 | INSVNRT | Insulina |
| IDDM3 | 15q26 | D15S107 | IGF1r |
| IDDM4 | 11q13 | FGF3,D11S1337 | FGF3 |
| IDDM5 | 6q25 | ESR | ESTR-SOD2 |
| IDDM6 | 18q21 | JK, D18S487 | Jk |
| IDDM7 | 2q31 | HOXD8, D2S152 | CTLA-CD28 |
| IDDM8 | 6q27 | D6S264, D6S446 | THBS |
| IDDM9 | 3q21-25 | D3S1576 | |
| IDDM10 | 10p11-q11 | D10S193 | GAD2 |
| IDDM11 | 14q24-q31 | D14S67 | |
| IDDM12 | 2q33 | CTLA4 | CTLA4-CD28 |
| IDDM13 | 2q35 | D2S164 | IGFBP2 |
| IDDM14 | | | |
| IDDM15 | 6q21 | D6S283 | |
| IDDM16 | 14q32 | D14S542, IGH | |
| IDDM17 | 10q25 | D10S554 | |
| IDDM18 | 5q33-q34 | IL12B | |
| - | 1q42 | D1S1617 | |
| - | 16q22-q24 | D16S3098 | |
| - | 19p13 | D19S247 | |
| - | 19q13 | D19S225 | |
| IDDMX | Xp13-q11 | DXS1068 | |
| - | 7p13 | GCK | Glucocuinasa |
| - | 12q14-q15 | IFNG | Interferón- γ |
| - | 5p13-q13 | D5S407 | |

Tabla VI. Principales loci de susceptibilidad para la DM1.

Los loci mejor estudiados se corresponden con el IDDM1 (HLA de clase II) y el IDDM2 (región próxima al gen de la insulina), que son los que han demostrado un comportamiento más uniforme en distintas poblaciones.

En otros casos, el grado de susceptibilidad se ha mostrado con menor consistencia al comparar diferentes estudios. Se han implicado regiones relacionadas con la homeostasis de la glucosa (gen de la insulina, glucokinasa, GAD2), factores de crecimiento (IGF1r; FGF3, IGFBP2), mediadores y sustancias implicados en la inflamación y el estrés oxidativo (CTLA4, interferón- γ , SOD2), presentación de antígenos (TAP1, TAP2) y moléculas de clase III del sistema HLA, entre otras. En varios de los loci descritos no se ha podido identificar con exactitud el gen o la secuencia responsable de la susceptibilidad en esa región.

El locus IDDM1 se localiza en la región 21.3 del brazo corto del cromosoma 6, y es el más importante en determinar la susceptibilidad genética a la DM1, atribuyéndosele hasta un 50% de la misma (inicialmente se le creyó responsable de un 60-70%, pero su importancia se ha visto menor al irse descubriendo otros loci implicados). En este locus se encuentran los genes que codifican la síntesis de las moléculas del sistema HLA de clase II (DQ, DR y DP principalmente).

El IDDM2 le sigue en importancia, y se corresponde con la región donde se encuentra el responsable de codificar la molécula de insulina. En este caso el riesgo se asocia a los polimorfismos encontrados en una secuencia VNTR (repeticiones en tándem de número variable) localizada próximamente al extremo 5' del gen de la insulina³⁶⁻³⁸. Se han descrito alelos de diferente longitud en función del número de repeticiones en la secuencia VNTR, de forma que los alelos con un número reducido de copias predispondrían a la diabetes, mientras que aquellos con elevado número de copias tendrían un papel protector. Esto se explicaría por un papel regulador de esta secuencia sobre la expresión del gen en diversos tejidos (mayor expresión a mayor número de repeticiones), especialmente en el timo³⁷, de modo que una expresión aumentada del gen en el tejido tímico favorecería la tolerancia inmunológica hacia la insulina. Sin embargo, también se han encontrado variantes de alelos cortos con efecto protector, lo que hace suponer que influyan otros factores, como la estructura nucleotídica presente en la repetición³⁹.

2.4.2. Susceptibilidad ligada al HLA de clase II:

El sistema HLA (Human Leukocyte Antigen o Antígeno Leucocitario Humano) o CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) es un sistema de moléculas antigénicas que están presentes en casi todas las células de nuestro organismo. Es el principal responsable del reconocimiento inmunológico y la señalización dentro del sistema inmunitario, y está determinado por un complejo conjunto de genes que se transmiten de padres a hijos y determinan la identidad inmunológica de cada individuo. Cada uno de estos genes presenta un elevado polimorfismo, de forma que puede presentar múltiples formas alternativas o alelos. Cada individuo hereda dos haplotipos (combinaciones de alelos), uno paterno y uno materno, que se expresan conjuntamente.

Se identifican antígenos HLA de clase I (A, B y C); de clase II (DP, DM, DOA, DOB, DQ y DR) y de clase III (sistema del complemento y otras moléculas). Además de su importancia en los procesos inmunitarios (defensa y tolerancia inmunológica, como en el caso de los trasplantes), determinan el riesgo a diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo entre ellas a la DM1.

Los genes que regulan la síntesis de las moléculas del sistema HLA de clase II se localizan en la legión 21.3 del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), y se corresponden con el locus IDDM1. Existen multitud de alelos que codifican diferentes subtipos de antígenos DR, DQ y DP, algunos de los cuales han demostrado conferir susceptibilidad para la DM1 mientras que otros confieren protección frente a ella.

Los antígenos DR3 y DR4 de clase II del sistema HLA son los marcadores genéticos más clásicos, y están presentes en aproximadamente el 95% de las personas caucásicas diabéticas, porcentaje superior al de la población general (40-50%). El DR3 es predominante en el norte de Europa y el DR4 en el sur de Europa. El mayor riesgo que supone poseer estos antígenos se conserva en el ámbito familiar; así el riesgo de los hermanos de un niño diabético de padecer también la enfermedad depende de si comparten o no los mismos antígenos del sistema HLA que el enfermo, y de si estos son DR3 o DR4 u otros distintos. Las asociaciones de estos haplotipos con la enfermedad no son absolutas y existen subtipos de los haplotipos DR4 que se asocian a diabetes (Dw4, Dw14, Dw10) y otros subtipos que no se asocian (Dw13, Dw15).

Más recientemente se ha demostrado que hay una asociación mucho más notoria con determinados alelos DQ, especialmente con algunos alelos DQB1, hasta el punto que se ha pensado que la asociación entre los alelos DR y diabetes se debe a la existencia de un desequilibrio de ligamiento con determinados alelos DQ que serían los que realmente conferirían predisposición o protección.

El mecanismo de actuación de los genes del sistema HLA en la diabetes parece estar relacionado con la síntesis de las proteínas que presentan los autoantígenos al sistema inmune. El análisis de la secuencia de ADN de distintas variantes polimórficas del gen DQB1 ha demostrado que la secuencia de aminoácidos en las cadenas α y β de la molécula DQ está altamente relacionada con la predisposición a la diabetes. La ausencia del ácido aspártico en la posición 57 de la cadena β y su sustitución por otro aminoácido, como serina, alanina o valina confiere un riesgo elevado.

A nivel mundial se ha descrito una correlación lineal entre la frecuencia del gen DQB 57 no aspártico y la incidencia anual de diabetes. De hecho, los alelos DQB que confieren mayor susceptibilidad a la diabetes (DQB1*0302 ligado a DR4 y DQB1*0201 ligado a DR3) presentan aminoácido no aspártico en la posición 57, mientras que el alelo protector DQB*0602 ligado a DR2 presenta ácido aspártico en esta posición.

También se ha comprobado que el aminoácido existente en la posición 52 de la cadena α desempeña una función crítica en la susceptibilidad / protección, de modo que la presencia de arginina predispondría a diabetes mientras que la de otros aminoácidos, como serina o alanina, tendría un papel protector. Las moléculas DQ son responsables presentar los autoantígenos a los linfocitos T auxiliares, y por ello, la presencia o ausencia de un aminoácido en posiciones críticas de las cadenas α o β de estas moléculas podría modificar la estructura terciaria de estas moléculas alterando su capacidad para presentar adecuadamente los antígenos al sistema inmune.

La herencia asociada al los genes situados en el locus IDDM1 ha sido y es objeto de múltiples estudios, que han identificado alelos y haplotipos de riesgo y/o protección en diferentes poblaciones, así como implicaciones clínicas de los mismos (mayor agresividad de la enfermedad, debut más precoz, presencia de determinados autoanticuerpos, etc.) y su interacción con otros genes implicados en la patogenia de la diabetes. La investigación de la relación HLA/diabetes está especialmente desarrollada

en zonas de alta incidencia de DM1 (por ejemplo, en los países escandinavos), así como en países en que su incidencia varía mucho entre unas regiones y otras (Italia).

Los estudios muestran la presencia de alelos y haplotipos HLA que son comunes a múltiples poblaciones en todo el mundo, y que tienen un claro efecto predisponente o protector frente a la DM1. Sin embargo, se pueden identificar variaciones en las distintas poblaciones que afectan directamente a las diferencias en cuanto a incidencia y forma de presentación de la enfermedad entre las mismas⁴⁰.

2.4.3. Factores desencadenantes:

Desde las primeras descripciones históricas de la diabetes, antes de las clasificaciones actuales, se ha pensado en la posible influencia de factores exógenos en su origen, que actuarían sobre el componente genético predisponente.

Diversos motivos llevan a creer en la existencia de estos factores. Uno de ellos es la falta de concordancia para la presencia de la enfermedad en gemelos dizigóticos, ya que sólo en un 50% de los casos de gemelos diagnosticados de DM1 se produce la enfermedad en el otro gemelo. Si bien algunos estudios señalan que a largo plazo esta concordancia podría ser de hasta el 70%, se entiende la necesidad de que actúe algún factor externo responsable de que uno de los hermanos desarrolle la enfermedad y el otro no.

También la variabilidad de la incidencia de DM1 en diversas regiones geográficas hace suponer la existencia de factores externos⁴¹⁻⁴⁴, ya que en ocasiones encontramos poblaciones genéticamente idénticas con una diferente incidencia de diabetes. Así, entre los países del norte de Europa, encontramos algunos de alta incidencia, como Finlandia y Suecia, pero en Islandia la incidencia es hasta 3 veces menor⁴⁵. En el área mediterránea, Cerdeña presenta una incidencia próxima a la observada en Finlandia, y sin embargo Macedonia muestra una incidencia baja, similar a la encontrada en países asiáticos. Además, las observaciones a partir de estudios del HLA sugieren que es improbable que las diferencias de incidencia entre diversas regiones de Europa, sean debidas exclusivamente a diferencias genéticas.

Otro hecho que demuestra la existencia de factores ambientales es el aumento de la incidencia de DM1 en diversas poblaciones, que no puede justificarse únicamente en base a factores genéticos, ya que las variaciones genéticas en las poblaciones son muy lentas, requiriendo múltiples generaciones para producirse cambios objetivables.

Los estudios en poblaciones inmigrantes también sugieren los factores ambientales en la patogenia de la DM1⁴⁶. Cuando una población procedente de un área de baja incidencia de DM1 se traslada a un área de alta incidencia, su incidencia de DM1 aumenta y en ocasiones se equipara a la de esa área. Así se comprobó al estudiar la incidencia de la DM1 en inmigrantes asiáticos en el Reino Unido⁴⁷, o al comparar la incidencia de DM1 en niños polinesios que vivían en su zona de origen con niños de la misma etnia que habían emigrado a Nueva Zelanda⁴⁸.

Además, los estudios experimentales en animales han demostrado múltiples ejemplos del potencial diabetogénico de diversos componentes nutricionales, infecciosos y tóxicos, bien por acción directa, bien desencadenando una respuesta autoinmune sobre las células beta pancreáticas⁴⁹.

Se han implicado factores ambientales de diversa naturaleza (nutricionales, tóxicos, climatológicos, infecciosos, inmunológicos, etc.) que podrían desencadenar la respuesta inmune contra la célula beta pancreática en personas predispuestas. El papel de muchos de ellos es aún controvertido, existiendo para casi todos los factores implicados estudios que los identifican como factores de riesgo aumentado pero también otros que no demuestran ese incremento de riesgo. Lo mismo sucede con algunos factores que se han identificado como protectores.

La historia natural de la diabetes, en la que existe una fase previa a las manifestaciones clínicas más o menos prolongada en el tiempo, hace más difícil su identificación, ya que la existencia de un periodo de tiempo más o menos largo entre la exposición al factor sospechoso y el inicio de los síntomas puede hacer que esta asociación sea difícil de establecer. Además, los factores estudiados son relativamente frecuentes, siendo común encontrar exposición a los mismos en individuos no diabéticos. Probablemente varios de estos factores pueden interactuar, iniciando el proceso autoinmune, contribuyendo a su progresión o acelerando el paso a una fase sintomática. Además, se ha descrito que el papel de algunos de estos factores podría ser

incluso prenatal, siendo en estos casos la exposición durante la gestación la que iniciaría el proceso, a través de la alimentación materna, infecciones de la gestante, etc.

En los últimos años se han puesto en marcha estudios prospectivos para intentar aclarar el papel de los posibles factores desencadenantes de DM1, entre ellos el estudio DAISY en Estados Unidos, BABYDIAB en Alemania o DIPP en Finlandia. El estudio TEDDY se inició en 2005 en varios centros de Estados Unidos y Europa, y se basa en el seguimiento de una cohorte de niños desde el nacimiento hasta los 15 años de edad.

2.4.3.1. Factores climatológicos.

Las variaciones geográficas en la incidencia de la DM1, así como la existencia de patrones de estacionalidad en el diagnóstico de la enfermedad y en el nacimiento de los pacientes han hecho sospechar la influencia de factores climatológicos en la incidencia de la misma, como la temperatura, la pluviometría o la exposición a la luz solar. El papel de los factores climatológicos se ha explicado por la influencia de estos sobre otros factores como los niveles de vitamina D, relacionados con la exposición a la luz solar, o la circulación de agentes infecciosos en determinados meses del año⁴²⁻⁴⁴.

2.4.3.2. Factores nutricionales:

El interés en su conocimiento surgió cuando se diferenció la DM1 y la DM2 en los años 70. Rápidamente se identificaron factores de riesgo para la DM2 (excesivo consumo de azúcares refinados, grasas, etc.) y se pensó que podían también tener un papel en la DM1. Entonces se empezó a investigar la influencia que determinados nutrientes, aditivos y tóxicos alimentarios pudieran tener en la génesis de la DM1. En los años 80, muchos de los datos disponibles procedían de estudios ecológicos o de extrapolar resultados de estudios en animales, por lo que la fuerza de la evidencia era escasa. En general, los resultados fueron poco concluyentes, existiendo estudios que apoyaban la existencia de un efecto predisponente/protector a la vez que otros lo negaban. Posteriormente se iniciaron estudios retrospectivos, y en los últimos años se han realizado estudios prospectivos e incluso los primeros ensayos de intervención con el objetivo de prevenir el desarrollo de la DM1 en personas de riesgo.

Los primeros estudios acerca de factores dietéticos en animales se realizaron con ratas BB (*BioBreeding rats*) y ratones NOD (*Non-Obese Diabetic mice*), que tienen una elevada predisposición genética a la diabetes que puede interactuar con diversos factores dietéticos, existiendo variaciones de la incidencia de diabetes en distintos grupos de ratas en función de la dieta suministrada. Así se identificaron como posibles factores de riesgo las proteínas del trigo, de la soja, y especialmente las proteínas de la leche de vaca, sobre todo cuando se introducen precozmente en la alimentación⁵⁰⁻⁵⁶.

Compuestos nitrogenados: Si bien los nitritos y nitratos presentes en los alimentos no han demostrado ser factores de riesgo para la DM1, desde los años 70 se conoce la potencial toxicidad pancreática desencadenada por nitrosaminas y nitrosamidas, compuestos nitrogenados formados por reacción de los nitritos a nivel intestinal. Los primeros estudios acerca de posibles factores nutricionales surgieron en 1981, cuando Helgason y Jonasson observaron en Islandia que la DM1 parecía presentarse con mayor frecuencia en niños nacidos en el mes de octubre, y lo asociaron a una ingesta elevada de compuestos nitrogenados por sus padres en la época preconcepcional, al consumirse en las fiestas de Navidad grandes cantidades de cordero ahumado y curado, que contiene niveles elevados de nitrosaminas y nitrosamidas⁵⁷. Posteriormente confirmaron esta hipótesis experimentando con ratones alimentados con cordero ahumado y comprobando en las crías de estos un aumento de las alteraciones de la regulación de la glucosa acompañado de daño de las células beta⁵⁸. Estos compuestos nitrogenados también han demostrado un papel patogénico en procesos relacionados con insulinorresistencia, como la diabetes mellitus tipo 2, la esteatohepatitis no alcohólica y la enfermedad de Alzheimer⁵⁹.

Lactancia materna y exposición temprana a las proteínas de leche de vaca: A pesar de que la mayoría de los estudios hablan de un efecto protector de la lactancia materna contra la DM1, éste es un tema controvertido, encontrando algunos estudios que encuentran un efecto neutro o incluso predisponente. La exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca está además relacionada con una menor duración de la lactancia materna, encontrando con frecuencia estos dos factores asociados en los estudios realizados sobre el tema⁶⁰⁻⁸¹.

Las primeras hipótesis fueron publicadas por Borch-Johnsen en 1984, en un estudio caso-control en el que observó que los niños afectados de DM1 habían sido

amamantados durante menor tiempo que otros niños libres de la enfermedad. Otros estudios posteriores han confirmado estas hipótesis, si bien las diferencias metodológicas entre ellos dificultan la comparación y generalización de sus resultados. La mayoría de estos estudios concluyen que la lactancia materna mantenida durante un tiempo superior (3, 4, 6 meses según los distintos estudios) tendría un efecto protector en cuanto a la incidencia de DM1⁶⁰. En 1993, Gerstein realizó un metaanálisis a partir de estudios retrospectivos caso-control que encontraba un riesgo aumentado de DM1 en el caso de una finalización precoz de la lactancia materna (antes de los 3 meses) y de una introducción precoz de la leche de vaca (también antes de los 3 meses)⁶¹.

Otros autores han estudiado de forma prospectiva los efectos de la duración lactancia materna sobre la aparición de autoinmunidad dirigida contra la célula beta, sin encontrar una relación. Sin embargo, algunos estudios si han encontrado una corta duración de la lactancia materna como un factor de riesgo de aparición de dicha autoinmunidad. Las diferencias entre estos estudios podrían deberse a la consideración de lactancia materna exclusiva ó suplementada, o a las variaciones en las prácticas de lactancia materna en diferentes países.

Los mecanismos por los que la lactancia materna podría tener un efecto protector sobre la DM1 son:

- Una mayor disminución de la permeabilidad intestinal en los lactantes alimentados al pecho durante los primeros meses, que se produce de forma más rápida que cuando se alimentan con leche de fórmula convencional⁸².
- Una mejor protección inmunitaria frente a infecciones intestinales (incluyendo las causadas por enterovirus) en los niños alimentados al pecho, que vendría mediada por diversos factores presentes en la leche materna (IgA, citoquinas, lactoferrina, etc.)^{84,85}.
- El mantenimiento de la lactancia materna supone a menudo evitar en los primeros meses la introducción precoz de otros alimentos con potencial antigénico (proteínas de leche de vaca, cereales, soja, etc.)^{75,86}.

La relación entre las proteínas de leche de vaca y la DM1 se ha observado desde 1984, cuando Elliot y Martin observaron un aumento de incidencia de DM1 en ratas BB

al introducir precozmente leche de vaca en su alimentación⁵³. Posteriormente diversos estudios epidemiológicos en humanos confirmaron un mayor riesgo de DM1 asociado a la introducción de la leche de vaca en la alimentación, especialmente cuando esta se realiza de forma precoz (en los primeros 6 meses de vida), así como un mayor riesgo de desarrollar autoinmunidad pancreática aún en ausencia de síntomas de diabetes.

Algunos estudios han intentado aislar el efecto la duración de la lactancia materna de la edad de introducción de la leche de vaca, encontrando que el riesgo se debe mayoritariamente a la exposición precoz a proteínas de leche de vaca⁷⁶.

El metaanálisis de Gerstein en 1994 confirmó un riesgo aumentado de padecer diabetes cuando la introducción de las proteínas de leche de vaca se realizaba antes de los 3 meses de vida, con una Odds ratio de 1,63⁷³.

Un estudio realizado en 2006, sugiere que el bajo consumo de leche de vaca en Islandia quizás esté relacionado con la baja incidencia de DM1 en el país, a diferencia de Finlandia, donde la alta incidencia de DM 1 está asociada con un elevado consumo de leche de vaca⁸⁷.

El proyecto TRIGR (Trial to Reduce Insulin-dependent-diabetes in the Genetic at Risk) ha sido el único estudio de intervención dietética iniciado hasta la fecha para comprobar el papel de la introducción de proteínas de leche de vaca en la génesis de la DM1. En el estudio piloto, realizado en Finlandia entre 1995 y 1999 y publicado en 2005, se comprobó una disminución de la autoinmunidad contra la célula B pancreática cuando a los niños con susceptibilidad genética para la DM1 se les administraba una fórmula hidrolizada en los primeros 6-8 meses de vida en lugar de una fórmula convencional, retrasando así el contacto con las proteínas de leche de vaca⁸⁸. El proyecto definitivo se inició en 2002 y finalizará en 2017, incluyendo a 2800 niños de Europa, Australia y Norteamérica, que serán controlados hasta los 10 años de edad. Recientemente se ha publicado un artículo de seguimiento del estudio piloto que muestra que los beneficios descritos se mantienen en el tiempo⁸⁹.

Exposición a la leche de vaca en la inmunopatogenia de la DM1: La introducción precoz de proteínas de leche de vaca es capaz de inducir una respuesta inflamatoria y aumento de la permeabilidad a nivel intestinal, con presencia de infiltrados inflamatorios y aumento de citoquinas a nivel intestinal.

Además, el consumo de proteínas de leche de vaca puede inducir una respuesta inmune humoral (mediada por IgG e IgA) frente a las mismas, incluyendo la betalactoglobulina, la seroalbúmina bovina (BSA), la caseína y la insulina bovina⁹⁰⁻¹⁰⁸. Esta respuesta humoral es mayor cuanto más precoz es el contacto con las proteínas de leche de vaca, y es especialmente patente en niños con diagnóstico reciente de DM1, que presentan niveles de estos anticuerpos muy superiores a los que presentan los niños no diabéticos⁹⁰⁻⁹³. Las diferencias observadas pueden deberse probablemente a variaciones en los genes del sistema HLA, siendo los alelos de riesgo de DM1 los que favorecerían esta respuesta inmune exagerada frente a los antígenos presentes en las proteínas de leche de vaca^{94, 97, 105}.

La insulina humana es uno de los principales autoantígenos implicados en la patogenia de la DM1, ya que los anticuerpos antiinsulina humana (IAA), son de los primeros en aparecer en fases iniciales de la enfermedad. La insulina bovina difiere de la humana únicamente en 3 aminoácidos, y los anticuerpos frente a la misma presentan reactividad cruzada con la insulina humana, pudiendo estar implicados en el desarrollo de autoinmunidad frente al páncreas⁴³. En los niños no diabéticos los niveles de estos anticuerpos antiinsulina bovina disminuyen a lo largo del primer y segundo año de vida, sugiriendo una evolución natural hacia la tolerancia inmunológica, pero en los diabéticos parecen mantenerse elevados durante más tiempo, sugiriendo este hecho una disminución de la capacidad de tolerancia para la insulina bovina, que más tarde evolucionaría hacia una respuesta contra la insulina humana y las células beta que la producen⁶⁴.

Por otra parte, los anticuerpos contra la BSA presentan una reacción cruzada con el antígeno humano 69kDa (ICA69), presente en las células de los islotes pancreáticos, debido a una similitud estructural entre las mismas (localizada en un fragmento peptídico de 17 aminoácidos de la BSA denominado péptido ABBOS)⁹⁵, y se ha sugerido que la autoinmunidad contra los islotes pudiera iniciarse por un mecanismo de mimetismo molecular. También se han descrito reacciones cruzadas para los anticuerpos frente a beta caseína y el transportador de glucosa 4 y de los anticuerpos contra insulina humana y la caseína^{97, 104, 107}.

Algunos estudios han reportado que riesgo de DM1 podría estar vinculado con la proporción de los subtipos de beta caseína en la leche de vaca, siendo el riesgo mayor

cuando fuese el contenido en beta caseína A1 y B, y menor en caso de predominar la beta caseína A2. Esto podría explicar algunas diferencias geográficas en cuanto a la incidencia de DM1, ya que la proporción de beta caseínas viene determinada por las razas del ganado vacuno, cuya distribución es variable según las áreas geográficas¹⁰¹⁻¹⁰³.

Cereales y gluten: Desde hace años se conoce la asociación relativamente frecuente entre enfermedad celiaca y diabetes, en parte explicada al compartir ambas enfermedades riesgo asociado al sistema HLA^{109, 110}. La exposición al gluten también se identificó como un posible factor de riesgo de diabetes en los estudios con ratas BB de Elliot y Martin de 1984⁵³, confirmados posteriormente por Scott en 1988⁵¹ y por Coleman en ratones NOD en 1990⁵⁶. También se comprobó que una dieta exenta en gluten podía disminuir el riesgo de diabetes en ratones NOD¹¹¹.

En los humanos también se ha observado una respuesta inmune al gluten elevada en diabéticos de reciente diagnóstico, medida por anticuerpos antigliadina (AGA) y respuesta al gluten de linfocitos T. Esta respuesta se reduciría a lo largo de la evolución de la diabetes en los pacientes que no desarrollan enfermedad celiaca.

El estudio prospectivo DAISY llevado a cabo en Estados Unidos encontró asociación entre la edad de introducción de los cereales en la alimentación complementaria y la aparición de autoinmunidad frente a la célula beta, de modo que la introducción precoz de los mismos (antes de los 4 meses de vida) o tardía (más allá de los 7 meses) se asociaba con un riesgo aumentado⁷⁴. El estudio BABYDIAB en Alemania obtuvo resultados similares cuando se introducían los cereales con gluten antes de los 3 meses de edad⁷⁹. El estudio finlandés DIPP no encontró asociación entre la edad de introducción de los cereales y la autoinmunidad contra la célula beta, si bien encontró cierto riesgo asociado a la introducción de frutas y otros vegetales.

Los autores de estos estudios sugieren que la introducción de proteínas extrañas como la gliadina pudiera iniciar una respuesta inmune específica que desencadenase por sí misma el proceso autoinmune contra la célula beta, o bien que favoreciese un proceso de inflamación intestinal con aumento de la permeabilidad para otras proteínas que estuviesen implicadas de forma más directa en la génesis de la diabetes.

Vitamina D: La vitamina D tiene múltiples funciones en el organismo, además de la tradicionalmente conocida como reguladora del metabolismo fosfocálcico. Así,

también regula el crecimiento y diferenciación celular, la función neuromuscular e inmunológica y tiene efectos antiinflamatorios. Estas funciones se deben a que muchos genes que regulan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis están modulados en parte por la vitamina D, a través de receptores celulares.

En cuanto a su función inmunomoduladora, se ha comprobado que inhibe la proliferación de linfocitos T y disminuye la producción de citoquinas favorecedoras de respuesta celular Th1 (IL-2 e interferón- γ principalmente) implicadas en la destrucción autoinmune del páncreas¹¹²⁻¹¹⁸.

Además se conocen diversos genes implicados en el metabolismo y la señalización de la vitamina D que están asociados a la DM1, tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina. Así, los polimorfismos del gen del Receptor de Vitamina D (VDR) han mostrado influencia en el riesgo de padecer DM1¹¹⁹⁻¹²¹.

Algunos estudios han encontrado niveles disminuidos de vitamina D en pacientes diabéticos, tanto al diagnóstico como a lo largo de su evolución¹²². La experimentación con ratones NOD encontró un riesgo aumentado de DM1 en el caso de someterlos a una dieta deficitaria en vitamina D, y un riesgo disminuido en el caso de una dieta suplementada en la misma¹²³⁻¹²⁶.

El estudio EURODIAB encontró un riesgo disminuido de DM1 en poblaciones que reciben suplementos orales de Vitamina D¹²⁷, y un estudio finlandés comprobó que utilizando suplementos con altas dosis (2.000 UI/día comparadas con las dosis habituales de 400 UI/día), el riesgo de DM1 era aún menor¹²⁸. En 2008 se publicó un metaanálisis que confirma esta disminución del riesgo¹²⁹. Diversos países (Canadá, Finlandia) han puesto en marcha estudios de intervención que intentan disminuir el riesgo de DM1 a partir de la suplementación oral con altas dosis de Vitamina D^{130, 131}.

En un reciente estudio en China se ha comprobado que en pacientes diagnosticados de LADA (Diabetes Autoinmune Latente del Adulto), la suplementación con vitamina D3 tiene un efecto protector en la preservación de la función de célula beta residual¹³².

Ácidos grasos omega 3: En 2003 se publicó un estudio realizado en Noruega que demostró que una suplementación con aceite de hígado de bacalao durante el primer

año de vida se asociaba a un riesgo disminuido de iniciar DM1¹³³. Previamente el mismo grupo había observado beneficios también al administrarlo en las madres gestantes¹³⁴. El aceite de hígado de bacalao es rico en vitamina D y también en ácidos grasos omega-3 (docosahexaenoico y eicosapentaenoico), que han demostrado tener también efectos antiinflamatorios. Los autores concluyen que probablemente estos ácidos grasos, más que la vitamina D, son los responsables de la disminución del riesgo, y que tal vez el efecto protector de la lactancia materna sobre la DM1 esté relacionado con estos ácidos grasos, presentes en la leche materna.

Posteriormente el grupo de trabajo del estudio DAISY encontró también un riesgo disminuido de encontrar autoinmunidad contra la célula beta en niños que habían recibido suplementos de ácidos grasos omega 3 en la infancia¹³⁵. Actualmente hay en marcha estudios de intervención que intentan comprobar el posible efecto protector de los suplementos con ácidos grasos omega 3 en niños con riesgo aumentado de padecer DM1¹³⁶.

Ganancia ponderal. Hipótesis del acelerador: En 2001 Wilkins propuso la “*Hipótesis del Acelerador*”: la ganancia ponderal excesiva tendría un papel en la génesis de la DM, de modo que, provocando una resistencia aumentada a la insulina, actuaría como factor desencadenante inicial del daño de la célula beta. Los niveles aumentados de glucosa acelerarían la destrucción de la célula beta induciendo su apoptosis (glucotoxicidad) o induciendo la autoinmunidad en sujetos genéticamente predispuestos. Los tres factores (ganancia ponderal-insulinorresistencia, apoptosis de células beta y autoinmunidad) supondrían “aceleradores” independientes de la progresión hacia la DM, estableciendo además un nexo de unión entre la DM1 y la DM2¹³⁷.

Esta teoría ha sido apoyada por varios estudios de cohortes, que encuentran una mayor incidencia de DM1 en niños nacidos con un peso elevado, o estudios de casos-controles que encuentran un peso y talla más elevados en niños recientemente diagnosticados de diabetes con respecto a sus controles¹³⁸⁻¹⁴⁰. Además esta hipótesis podría explicar la tendencia al aumento en la incidencia mundial de DM1 en los últimos años, así como ciertas diferencias geográficas en la distribución mundial de la enfermedad.

Otros factores nutricionales: Otros factores nutricionales, entre ellos la ingesta de azúcar y de café se han intentado relacionar con la DM1. El siguiente esquema cronológico, tomado de una publicación de Virtanen en el año 2003⁶⁷, muestra diversos factores nutricionales que se han descrito como posibles desencadenantes de DM1.

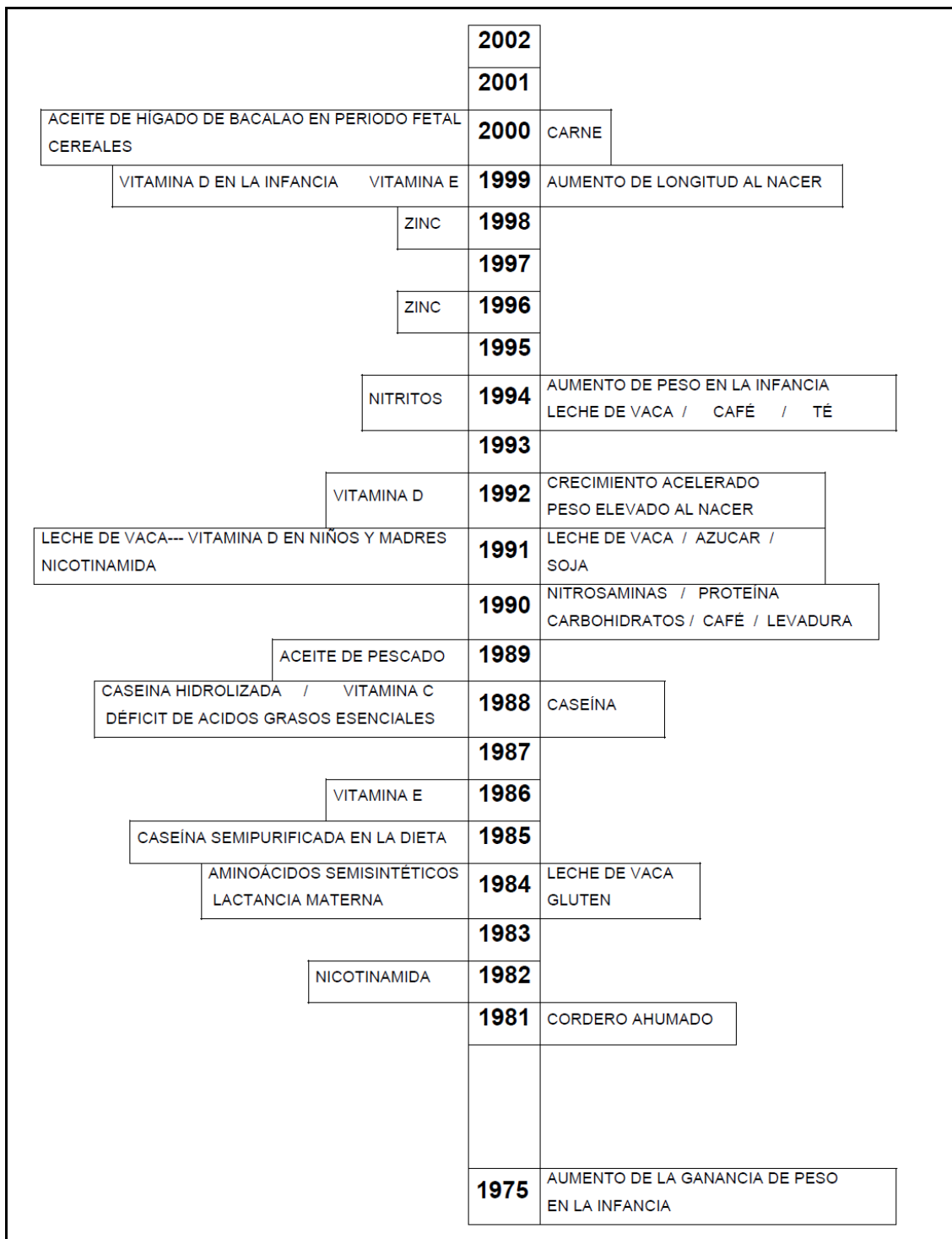


Figura 3. Esquema cronológico de los posibles factores nutricionales relacionados con la etiopatogenia de la DM1 (adaptación de Virtanen⁶⁷ realizada por Borrás¹⁴¹).

2.4.3.3. Factores infecciosos.

Diversos hallazgos epidemiológicos y experimentales apoyan la idea de que los virus pueden ser factores causantes de diabetes. Entre ellos destacan el hallazgo en muchos estudios de un mayor número de casos nuevos de diabetes en los meses fríos del año (coincidiendo con los periodos de mayor incidencia de infecciones virales), la mayor incidencia de diabetes en países fríos o la identificación de antígenos virales en pacientes recientemente diagnosticados de DM1. También se han desarrollado modelos animales de diabetes obtenidos a partir de inoculación viral (diabetes inducida por virus de la encefalomiелitis en ratones y conejos).

Desde finales de los años 60 se ha sugerido que las infecciones virales podrían tener un papel importante en la génesis de la DM1. El ejemplo más clásico de inducción de diabetes por infección viral es el del virus de la rubeola¹⁴². Entre 1969 y 1971 se describió una alta incidencia de DM en adultos que habían sido diagnosticados de rubeola congénita, que llegaba a ser de un 20%, y posteriormente se demostraron en estos pacientes signos de insulinitis y autoinmunidad pancreática, así como una incidencia aumentada de otras enfermedades autoinmunes¹⁴³. En 1978 Menser demostró el daño pancreático al producir experimentalmente rubeola congénita en conejos¹⁴⁴.

Posteriormente han sido los enterovirus los agentes infecciosos más estudiados como posibles desencadenantes de DM1. Los enterovirus son un género de virus RNA, pertenecientes a la familia de los picornavirus, de distribución mundial. Se diferencian en la actualidad más de 60 serotipos de enterovirus humanos, clasificándose tradicionalmente entre los subgéneros Poliovirus, Coxsackie (A y B), Echovirus y Enterovirus (los de más reciente identificación). Actualmente se ha creado una taxonomía más específica que los clasifica en Enterovirus Humanos A, B, C y D y Poliovirus en función de sus características moleculares. Además de la poliomielitis, los enterovirus producen con frecuencia infecciones en niños, con una gran variabilidad de cuadros clínicos (síndrome febril sin foco, infecciones respiratorias, gastroenteritis aguda, herpangina, síndrome mano-pie-boca, pleurodinia, exantemas, meningitis aséptica, etc.).

Las primeras evidencias sobre la posible asociación entre infección por enterovirus y la DM1 provienen de los estudios serológicos de Gamble en 1969¹⁴⁵, 146. Posteriormente, diversas investigaciones han demostrado una mayor frecuencia de

anticuerpos frente a enterovirus en pacientes diabéticos de tipo 1 con relación a controles sanos. Los hallazgos serológicos más consistentes asociaban la presencia de una infección reciente por enterovirus (con detección de IgM positiva), especialmente para los Coxsackie B1-B5, en niños recientemente diagnosticados de DM1¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Otros estudios han demostrado la infección por enterovirus mediante técnicas más sensibles como la detección de genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa. Así, se ha comprobado una mayor presencia de ARN de enterovirus en suero o sangre de individuos recientemente diagnosticados de DM1 frente a individuos sanos, y también en individuos sanos que presentaban autoanticuerpos propios de la DM1 frente a individuos que no los presentaban. En algunos casos se ha aislado ARN o antígenos de enterovirus en islotes pancreáticos de niños fallecidos por formas graves de infección por enterovirus¹⁵⁰⁻¹⁵³.

También hay evidencias epidemiológicas que apoyan que los enterovirus puedan asociarse al desarrollo de DM1. Así, los picos anuales de infecciones por enterovirus preceden en diversos estudios a periodos de mayor incidencia de DM1¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

El estudio prospectivo DIME encontró que la infección por enterovirus durante el embarazo se asociaba a una posterior aparición de DM1 antes de los 3 años de edad, y que las infecciones por enterovirus se asocian a mayores niveles de autoanticuerpos propios de la DM1¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. También el estudio prospectivo DIPP encontró una asociación temporal entre infección por enterovirus y aparición de autoanticuerpos propios de la DM1, y el estudio DAISY observó que la infección por enterovirus podría preceder y acelerar la progresión de autoinmunidad pancreática latente a DM1¹⁶⁰.

En 2011 se publicó un metaanálisis que investigaba la relación entre infección por enterovirus y desarrollo de DM1, incluyendo 26 publicaciones (con un total de 4448 pacientes incluidos en las mismas) que utilizaban estudios moleculares para detectar presencia de enterovirus en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y prediabetes²⁴. A pesar de observar una gran heterogeneidad en los métodos científicos utilizados en dichos estudios, el metaanálisis encontró asociación significativa entre infección por enterovirus y DM1 (con una Odds Ratio de 9,8 y un intervalo de confianza al 95% de 5,5-17,4). Las evidencias encontradas no permiten afirmar que los enterovirus causen diabetes, sino que las infecciones por enterovirus están asociadas a la

DM1, sin que se haya establecido claramente el mecanismo de esta asociación. Probablemente este mecanismo sea el resultado de la interrelación entre la infección viral, las células beta, el sistema inmune y el genotipo del paciente, pero serán necesarios estudios prospectivos para conocer mejor estos mecanismos y poder desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en estos hallazgos¹⁶¹.

Se han descrito diversos mecanismos mediante los cuales la infección viral podría inducir DM1:

- a) **Destrucción directa de las células beta pancreáticas por citolisis aguda sin respuesta autoinmune:** Este mecanismo explicaría únicamente algunos casos de DM1 que progresan rápidamente sin presentar fenómenos de autoinmunidad demostrables. Así, determinados virus tendrían un tropismo por la célula beta pancreática y producirían citolisis con rápida reducción de la masa de células beta y de la producción de insulina¹⁶².
- b) **Reactividad cruzada:** Este mecanismo supone la existencia de similitud o mimetismo molecular entre algunas secuencias o estructuras virales y determinantes antigénicos propios del paciente, que desencadenarían reactividad cruzada a nivel inmunológico, iniciando y perpetuando la respuesta autoinmune a partir de la respuesta a la infección viral^{163, 164}. Esta similitud molecular se ha comprobado para la proteína 2C del virus Coxsackie B4 y el autoantígeno pancreático GAD65¹⁶⁵. Recientemente se ha comprobado que la secuencia codificadora de la proteína 2C se encuentra altamente conservada en los diferentes enterovirus Humanos de tipo B, que incluyen a los virus Coxsackie B1, B3, B4 y B5 entre otros¹⁶⁶. También se ha sugerido mimetismo molecular de otras proteínas de los enterovirus con autoantígenos pancreáticos como el IA2¹⁶⁷ y la proteína HSP60 (Heat Shock Protein)¹⁶⁸.
- c) **Activación inespecífica:** Mecanismo por el cual los virus producirían una infección persistente, no lítica, activando la respuesta inmune frente a la célula beta^{169, 170}. En este caso se desencadenaría autoinmunidad sin participar la reactividad cruzada: la respuesta inmune se iniciaría contra los antígenos víricos expresados en la superficie de membrana de las células beta, produciéndose citolisis de las mismas y exponiendo así al sistema inmune antígenos

pancreáticos previamente ocultos. Además, las partículas virales podrían también tener un papel activando y potenciando el fenómeno autoinmune a través de citoquinas, entre ellas el interferón- α ¹⁷¹.

Además de estos mecanismos se ha considerado que las infecciones virales pueden actuar como factor precipitante de diabetes en pacientes con un proceso autoinmune y destrucción pancreática que ya estuviesen previamente en marcha, de modo que en estos pacientes la infección viral supondría un estrés metabólico que incrementaría las necesidades de insulina llevando a la aparición de la clínica inicial de la enfermedad¹⁷.

Otros virus como el de la parotiditis epidémica, el Virus de Epstein Barr y el Citomegalovirus, se han asociado en diferentes estudios al desarrollo de DM1. También algunos estudios recientes describen que algunos tipos de virus, como el de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) podrían resultar protectores frente a la DM1¹⁷³, o incluso que algunos serotipos de enterovirus pudiesen comportarse como desencadenantes y otros como protectores¹⁷⁴. Del mismo modo se investiga en la actualidad el posible papel de algunos parásitos como desencadenantes o protectores frente a la DM1, que podría explicar las diferencias existentes en la variabilidad geográfica de la enfermedad¹⁷⁵.

2.4.3.3. Inmunizaciones.

Desde los años 90 se ha sugerido que las inmunizaciones en la infancia puedan tener un papel en la génesis de la DM1. Estas hipótesis se basaron en el aumento de la incidencia de DM1 en los países desarrollados coincidiendo con la introducción de las vacunaciones sistemáticas en la infancia, en modelos experimentales de diabetes producidos en ratones a partir de la inoculación de vacunas y en los hallazgos que asocian el desarrollo de DM1 a algunas infecciones.

Los primeros estudios que apoyaron esta teoría fueron estudios ecológicos publicados por Classen entre 1996 y 1999¹⁷⁶⁻¹⁷⁸, que encontraban un aumento de la incidencia de DM1 en Nueva Zelanda tras la introducción de la vacunación sistemática contra la Hepatitis B y contra el Haemophilus Influenza B, extendiendo después estos

hallazgos para otras vacunas contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis, la tos ferina y la tuberculosis, basándose también en estudios experimentales con ratones. Classen explicó que este riesgo aumentado de DM1 se producía especialmente si las vacunaciones se iniciaban después de las 8 semanas de edad, y se manifestaba entre los 3 y 4 años siguientes a su administración. Estudios ecológicos realizados en diversos países con metodología similar no encontraron asociación entre vacunaciones y DM1.

Posteriormente se han realizado estudios de casos-contróles y de cohortes que no encuentran asociación entre las vacunaciones de la infancia y la DM1¹⁷⁹⁻¹⁸². Entre ellos encontramos el de DeStefano, publicado en 1991, un estudio casos-contróles realizado en Estados Unidos por las CDC, que no encontró asociación entre ninguna de las vacunaciones sistemáticas y el desarrollo de DM1, ni con el momento de administración de la vacuna contra la Hepatitis B¹⁸³. Tampoco el estudio BABYDIAB en Alemania encontró asociación en este sentido¹⁸⁴. Karvonen et al. realizaron un estudio de cohortes en Finlandia que no encontró asociación entre la DM1 y la vacuna contra el Haemophilus influenza B¹⁸⁵.

En 2004 se publicó un estudio de cohortes realizado en Dinamarca que incluía a todos los niños del país nacidos entre los años 1990 y 2000, un total de 739.694 niños, de los cuales 681 desarrollaron DM1, sin encontrar asociación entre ninguna de las vacunaciones administradas y el riesgo de DM1 en los años posteriores a la inmunización, ni siquiera en los niños con antecedentes de hermanos afectados de DM1¹⁸⁶. Este estudio es probablemente el más exhaustivo realizado hasta el momento sobre la materia, basado en un excelente registro de inmunizaciones y de casos de DM1, si bien se ha señalado como posible limitación que la población danesa es muy homogénea desde el punto de vista genético, y sus resultados no serían extrapolables a otras poblaciones a nivel mundial en el caso de que el mecanismo de asociación entre las inmunizaciones y la diabetes estuviese modulado por factores genéticos¹⁸⁷.

2.4.4. Historia natural de la enfermedad.

Como se ha descrito, la patogénesis de la DM1 es complejo proceso marcado por la interacción de diversos factores genéticos y ambientales, que a través de mecanismos no bien conocidos inician un proceso autoinmune que lleva a la destrucción de las células beta pancreáticas, manifestándose la enfermedad a través de los signos y síntomas secundarios al déficit de insulina cuando ya se ha producido una destrucción de gran parte de la masa de células beta.

Los factores genéticos descritos (genes del sistema HLA, gen de la insulina, etc.) tienen un papel predisponente, que determina que solamente determinados individuos, tras estar expuestos a un factor desencadenante (o un conjunto de ellos), inicien la respuesta autoinmune que lleva a la DM1. Dicha respuesta inmune es específica contra la célula pancreática, y tiene un componente celular y humoral. Esta respuesta inmune da lugar a un infiltrado inflamatorio en los islotes (insulinitis), produciéndose la destrucción progresiva de las células beta con la consiguiente disminución de la capacidad de síntesis de insulina. Esta destrucción se produce de forma silente, constituyendo una fase presintomática de duración variable o prediabetes, en la que las células beta intactas pueden producir todavía suficiente cantidad de insulina para mantener los niveles de glucemia dentro de la normalidad.

En estadios avanzados de la fase prediabética, es posible encontrar alteraciones de laboratorio (hiperglucemia de estrés, tolerancia alterada a los hidratos de carbono, niveles disminuidos de insulina y péptido C), que reflejan la disminución de la capacidad de síntesis de insulina aún en ausencia de síntomas.

Cuando la destrucción pancreática progresa (se estima que cuando se ha perdido entre un 70 y un 90% de la capacidad de secreción de insulina) se produce el fracaso de las células beta, apareciendo la hiperglucemia y los síntomas clínicos de la diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, astenia, etc.). Estos síntomas pueden manifestarse de forma más o menos paulatina (generalmente unas pocas semanas) con un empeoramiento progresivo que puede llevar a una situación de cetoacidosis diabética (CAD) en caso de no iniciarse la administración de insulina exógena. En esta fase aún queda una pequeña proporción de células beta funcionantes, que son responsables de la presencia de insulina endógena y péptido C detectables y de la fase de remisión parcial

(“luna de miel”) que se produce en muchos pacientes tras iniciar la terapia insulínica. A pesar de ello, el proceso autoinmune continúa hasta la destrucción completa de la reserva de células beta pancreáticas, y la desaparición del péptido C circulante.

El modelo de patogenia de la diabetes se ha desarrollado en mayor profundidad en los últimos años, y actualmente se piensa que el papel de los factores desencadenantes no se limitaría a iniciar el proceso de autoinmunidad, sino que estos podrían actuar a lo largo de toda la fase presintomática, modulando la respuesta inmune en uno u otro sentido y pudiendo acelerar o retrasar la evolución de la enfermedad hacia la fase sintomática¹⁸⁸.

Así, la velocidad de progresión es variable en distintos pacientes, habiéndose descrito formas de progresión muy rápida (especialmente en edades tempranas), y otras de progresión muy lenta, lo que se ha denominado diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), con un patrón de inmunidad humoral y evolución diferente a la DM1 clásica, y que debuta en adultos mayores de 35 años¹⁸⁹⁻¹⁹⁰.

2.4.4.1. Pérdida de la tolerancia inmunológica.

Las células beta pancreáticas, al igual que otras líneas celulares del organismo, expresan en su superficie glicoproteínas más o menos específicas que pueden ser reconocidas por el sistema inmune, comportándose como autoantígenos (insulina, ICA, GAD65, IA2- α , IA2- β , o el recientemente conocido ZnT8). En condiciones normales existe un mecanismo de tolerancia inmunológica que mantiene inhibidos a los linfocitos T autorreactivos, evitando los fenómenos de autoinmunidad. Los linfocitos T reguladores juegan un papel primordial en esta inhibición. En la diabetes mellitus se pierde esta tolerancia inmunológica, iniciándose un proceso de autoinmunidad celular y humoral que lleva a la destrucción de la célula beta¹⁹¹⁻¹⁹².

Esta respuesta autoinmune se produciría de forma primaria (se perdería la tolerancia inmunológica a estos antígenos pancreáticos en la fase inicial de la enfermedad) o a través de un proceso de inmunidad cruzada, por tener estos antígenos características estructurales similares a antígenos exógenos (mimetismo molecular), de modo que sufrirían la respuesta inmunológica iniciada primariamente contra éstos. Algunos datos sugieren que las fases iniciales de alteración de la inmunidad en la DM1 pudieran producirse a nivel intestinal¹⁹³.

2.4.4.2. Autoinmunidad celular.

En el paciente afecto de DM1 se produce una respuesta inmune celular mediada por linfocitos T (CD8 y CD4), linfocitos B y macrófagos, con un predominio de los linfocitos T CD8. En las fases iniciales de la enfermedad se ha descrito una expresión aumentada de proteínas del CMH de clase I y de interferón- α a nivel de los islotes pancreáticos, junto a una función disminuida de los linfocitos T reguladores (responsables de controlar la respuesta autoinmune). Estas alteraciones serían probablemente iniciadas por la acción de los factores desencadenantes, e irían acompañadas de una sobreexpresión de antígenos pancreáticos.

A partir de ese momento las células presentadoras de antígeno (CPA) comenzarían a captar esos antígenos, presentándolos a linfocitos T CD4, que en ese ambiente proinflamatorio iniciarían la cascada de activación de la autoinmunidad, activando a los linfocitos B hacia células plasmáticas, que producirán la respuesta inmune humoral inicial (anticuerpos antiinsulina), y a los linfocitos T CD8. En esta respuesta de linfocitos T CD4 (T helper), parece existir un desequilibrio entre los subtipos Th1 y Th2, con predominio de los Th1 (productores de interleucina 2, interferón- γ y Factor de Necrosis Tumoral- α) sobre los Th2 (productores de interleucinas 4, 5 y 10, con funciones reguladoras).

En una segunda fase los linfocitos T CD8 activados proliferan y migran hacia los islotes pancreáticos, amplificando el daño de las células beta, que se hace más severo. En esta fase se produce un aumento local de interferón- γ y Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), comenzando a disminuir la producción de insulina, y liberándose nuevos antígenos pancreáticos que inducen de nuevo activación de linfocitos B y aparición de otros autoanticuerpos (Anti-IA2, anti-GAD65, etc.). El ataque inmunológico y las exigencias metabólicas producen un estrés sobre las células beta que tiene un papel importante en la rapidez de progresión del daño pancreático, añadiéndose al proceso inmunológico fenómenos de apoptosis de la célula beta.

Cuando el daño de la masa de células beta progresa se produce el fracaso pancreático, aparecen los síntomas y suele suceder el diagnóstico de la enfermedad. Tras iniciarse el tratamiento, el estrés de las células disminuye y aparecen fenómenos

regenerativos de la célula beta, que junto a una mejoría transitoria de la función de los linfocitos T reguladores parece ser responsable de la fase de remisión transitoria.

Algunas citoquinas (principalmente IL-1, IL-2, IFN- γ y TNF- α) parecen jugar un papel importante en el proceso de autoinmunidad y destrucción de la célula beta, por lo que actualmente se les considera como una posible diana terapéutica para detener la progresión de la enfermedad si ésta se detectase en fases iniciales.

2.4.4.3. Autoinmunidad humoral.

La existencia de anticuerpos frente a antígenos pancreáticos se conoce desde los años 70¹⁹⁴. Los antígenos contra los que van dirigidos son propios, pero no siempre exclusivos de los islotes pancreáticos, ya que algunos de ellos pueden expresarse en otras líneas celulares. No existen evidencias claras sobre el papel que juegan en la destrucción de la célula beta, pero son marcadores precoces del proceso de autoinmunidad pancreática.

Pueden estar presentes en individuos no diabéticos (en un 1% de la población general), aunque es más frecuente encontrar positividad para estos autoanticuerpos en familiares de pacientes diagnosticados de DM1 y en pacientes afectados de otras enfermedades autoinmunes^{195, 196}.

Su positividad en personas no diabéticas se considera un marcador de riesgo de la DM1, especialmente cuando se presentan títulos elevados y/o coexisten varios de ellos. Por ello sirven para identificar a los pacientes prediabéticos, especialmente cuando se utilizan estrategias de screening basadas en la detección combinada de varios de ellos¹⁹⁷.

La presencia de los distintos autoanticuerpos es variable a lo largo de la evolución de la enfermedad, a menudo (en el 85-90% de los pacientes) uno o varios de ellos están presentes al diagnóstico¹⁹⁸, y sus niveles tienden a disminuir posteriormente, negativizándose con frecuencia al cabo de muchos años, cuando se han destruido totalmente los islotes pancreáticos.

Se ha sugerido que distintas formas de evolución de la enfermedad podrían presentar patrones de anticuerpos diferentes (así, en los pacientes con LADA es

frecuente encontrar niveles de antiGAD elevados con niveles bajos o negativos de otros autoanticuerpos)¹⁹⁰.

Los principales autoanticuerpos descritos en la DM1 son:

Anticuerpos contra las células de los islotes (ICA, islet-cell antibodies). Descritos por Botazzo en 1974¹⁹⁵, son detectables en un 80% de los pacientes de reciente diagnóstico, disminuyendo rápidamente en los años posteriores. No se trata de un único anticuerpo, sino de un grupo de inmunoglobulinas de tipo IgG frente a diversas moléculas antigénicas de las células de los islotes pancreáticos.

Anticuerpos antiinsulina (IAA): Identificados por Palmer en 1993 en pacientes no tratados con insulina exógena, son positivos en un 50% de los niños al diagnóstico de DM1 (porcentaje mayor en los de menor edad), y raramente son positivos en los adultos de reciente diagnóstico. Son específicos de la célula beta, y pueden también aparecer como respuesta inmunológica a la administración de insulina exógena.

Anticuerpos anti-GAD (GADA, anticuerpos anti glutamato descarboxilasa): Identificados en 1982 como anticuerpos contra una proteína de 64KDa, que en posteriormente se identificó como enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), de la que existen dos isoformas (GAD67, expresada en el sistema nervioso e implicada en la síntesis del ácido γ -amino-butírico, y GAD65, expresada en diversos órganos, incluido el páncreas, e identificada con la proteína de 64KDa)¹⁹⁹.

Los anticuerpos antiGAD están dirigidos contra GAD65. Están presentes en un 70-90% de los diabéticos de tipo 1 al diagnóstico, y persisten generalmente mucho tiempo después.

El análisis de la secuencia de aminoácidos de GAD65 ha mostrado una región central altamente homóloga con la proteína 2C del virus Coxsackie B4²⁰⁰.

Anticuerpos antitirosina fosfatasa (anti-IA2): Actúan frente a un antígeno de 40KDa identificado como proteína similar a la tirosina fosfatasa (proteína asociada al insulinoma tipo 2 o proteína IA2, identificada también como ICA512) y a un antígeno de 37 KDa identificado como fgrina ó proteína IA2 β . La proteína IA2 se expresa en tejido nervioso y diversos órganos endocrinos, así como en las células alfa y beta de los islotes pancreáticos.

Los anticuerpos antiIA2 predominantes en los individuos diabéticos son los antiIA2 (frente al antígeno de 40 KDa), y se encuentran en un 70-80% de los niños al diagnóstico de DM1, siendo rara su presencia en pacientes adultos.

Anticuerpos AntiZnT8 (ZNT8A): Descritos recientemente²⁰¹, son anticuerpos frente a la proteína transportadora de Zinc 8, que es específica de la membrana de las células beta pancreáticas y tiene un papel clave en el proceso de síntesis y almacenamiento de insulina²⁰². Se ha sugerido que determinados polimorfismos en el gen que la codifica pueden dar lugar a un riesgo aumentado de DM1²⁰³.

La positividad de los anticuerpos anti ZnT8 se ha mostrado útil para identificar la autoinmunidad pancreática cuando otros autoanticuerpos son negativos, especialmente en la edad adulta²⁰⁴.

2.5. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1.

La importancia sociosanitaria de la DM1 a nivel mundial se debe principalmente a su frecuencia y su carácter de cronicidad, que condicionan una elevada morbimortalidad y generan un notable gasto sanitario. Los estudios epidemiológicos sirven para conocer la distribución de la enfermedad en un área geográfica durante un determinado periodo de tiempo, y así planificar los recursos asistenciales dedicados a la misma. Además, la enfermedad está causada por una interacción de factores genéticos y ambientales aún no bien conocidos. Los estudios epidemiológicos permiten también el estudio de los posibles factores etiológicos, al analizar la influencia que éstos pueden tener en la incidencia de la enfermedad y su distribución geográfica en la población estudiada.

Ronald Laporte, pionero en los estudios de incidencia de DM1 a nivel mundial y coordinador del proyecto DIAMOND, definía en 1988 a la DM1 como “*el sueño de los epidemiólogos*”, al darse en ella ciertas características que la hacen idónea para la investigación epidemiológica²⁰⁵:

- Es de diagnóstico fácil e inequívoco, al existir una definición exacta de caso.
- Se trata de una enfermedad crónica, prevalente y sin tratamiento curativo.
- Precisa de un tratamiento específico (insulina).
- Incide sobre un grupo de edad en que son poco frecuentes otras patologías.
- En su etiología se implican factores genéticos y ambientales todavía no bien conocidos.

Hasta los años 70, fueron escasos los estudios de incidencia de DM1, de metodología heterogénea y generalmente limitados a áreas geográficas de alta o media incidencia de diabetes en Europa y Norteamérica. Los estudios de la primera mitad del siglo XX reflejaban tasas de incidencia y prevalencia falsamente bajas, debido a la elevada mortalidad de la DM1 en los niños antes del descubrimiento de la insulina y la generalización de su manejo, así como la dificultad para el acceso a la atención médica. Entre los años 50 y 70 se realizaron estudios principalmente en el Norte de Europa y Estados Unidos, que sugieren un incremento de la incidencia de la enfermedad a lo largo de ese periodo²⁰⁶.

A partir de 1972 se comenzaron a desarrollar los registros estandarizados de incidencia, que permitieron la comparación entre diferentes áreas geográficas, y es entonces cuando comenzó a observarse la gran variabilidad geográfica en la distribución mundial de la enfermedad. Los primeros registros de DM1 que se pusieron en marcha fueron el de la República Democrática Alemana (1960), el de Finlandia (1965), el de Leicestershire en el Reino Unido (1965) y el del condado de Allegheny en Pensilvania, Estados Unidos (1965), coordinado por Laporte²⁰⁷. Posteriormente se pusieron en marcha registros estandarizados de DM1 en Suecia, Noruega y Dinamarca, y más tarde en otros países principalmente en Europa, Norteamérica y Oceanía^{208, 209}.

En 1983 se reunió en Philadelphia un grupo de expertos para sentar las bases de los registros estandarizados de incidencia de DM1²¹⁰: utilización de criterios claros para definir los casos, aplicación sobre una población de estudio bien definida y utilización de fuentes secundarias para conocer el grado de exhaustividad del registro. De esta reunión nació el Diabetes Epidemiology Research International (DERI) group, primer grupo internacional de estudio epidemiológico de la DM1. Se definieron los Registros de DM1 de base poblacional como proceso de recogida sistemática y continuada de información sobre los casos nuevos de DM1 que se producen en un área de población bien definida, sea natural o administrativa, en un periodo de tiempo determinado. En 1985 tuvo lugar en Madrid una segunda reunión para debatir las dificultades surgidas en los registros que ya estaban en funcionamiento y consensuar las líneas de acción para el futuro. Además, se describió la aplicabilidad del método captura-recaptura, utilizado en zoología, al estudio de la incidencia de la DM a través de los registros estandarizados²¹¹.

La Declaración de Saint Vincent en 1989 supuso un impulso para la creación y el mantenimiento de los registros de DM1 en los países europeos al considerar la investigación epidemiológica de la enfermedad como una prioridad de cara a avanzar en el conocimiento de sus factores etiológicos y poder desarrollar estrategias de prevención¹. A finales de los años 80 se pusieron en marcha estudios multicéntricos para conocer la distribución mundial de la DM1, destacando los desarrollados por el propio DERI group, el proyecto EURODIAB a nivel Europeo²¹³ y el proyecto DIAMOND de la OMS²¹⁴.

2.5.1. Proyecto EURODIAB (*Europe And Diabetes*).

El proyecto EURODIAB se inició en 1988 como un estudio cooperativo incluido en el IV Programa de Investigación Médica de la Unión Europea. Dentro del mismo se estableció una red colaborativa para investigar la epidemiología y la etiopatogenia de la DM1, con la participación de diversos centros coordinados inicialmente en Odense (Dinamarca) y actualmente en Budapest (Hungría). La recogida de datos se realiza a través de registros estandarizados y protocolizados para los casos nuevos de DM1 en menores de 15 años en áreas geográficamente bien definidas y con un nivel de exhaustividad superior al 90%.

La fase inicial se denominó EURODIAB Sub-área A, entre 1988 y 1991. Entre 1992 y 1996 se denominó EURODIAB-ACE (*Aetiological Contribution to Type I Diabetes on an Epidemiological basis*), con la participación de 24 centros de diversos países Europeos e Israel. La fase correspondiente al periodo 1996-1999 constituye el Eurodiab TIGER (*Type 1 Genetic Epidemiology Resource*) entre 1996 y 1999. En esta fase participaron 44 centros de 28 países europeos, recogiendo información de una población de unos 30 millones de niños, con unos 30.000 casos registrados, permitiendo estudiar la distribución geográfica de la DM1 en Europa y la tendencia en la incidencia de la enfermedad²¹⁵. El proyecto continúa con la recogida de información adicional sobre posibles factores genéticos, ambientales, características clínicas y patología asociada, realizando diversas publicaciones obtenidas a partir de los datos registrados. España participa en el proyecto desde su creación, a través del registro de DM1 existente en Cataluña.

En 1992 se publicaron los primeros resultados correspondientes a un periodo inicial de 2 años, que mostraban una gran variabilidad geográfica en las tasas de incidencia de DM1, a veces incluso dentro del mismo país²¹⁶. En el año 2000 se publicaron los resultados correspondientes al periodo 1989-1994, basados en los datos aportados por los 44 centros para ese periodo, que confirmaron los datos previos de incidencia por países y mostraron por primera vez la tendencia al incremento en las tasas de incidencia²¹⁵. Las tasas estandarizadas de incidencia variaron desde los 3,2 casos/100.000 habitantes-año ($c/10^5h-a$) de la República de Macedonia hasta los 40,2 $c/10^5h-a$ en Finlandia. Las tasas de incidencia fueron mayores en el norte y noroeste de Europa y más bajas en el centro, sur y este de Europa, confirmándose el gradiente

Norte-Sur en la incidencia de la enfermedad que se había sugerido en estudios previos, con la excepción de Cerdeña (36,6 c/10⁵h-a a pesar de estar en el sur de Europa, una incidencia muy superior a la de otras regiones de Italia, que oscilaban entre 7,0 y 11,4 c/10⁵h-a). El incremento medio de la incidencia para toda Europa se estimó en un 3,4% anual, siendo este incremento mayor en el grupo de menor edad (0-4 años)²¹⁷.

En 2009 se publicó un artículo del grupo de trabajo EURODIAB que recogía la tendencia de la DM1 en Europa entre 1989 y 2003 y una predicción de la evolución de la incidencia para el periodo 2005-2020²¹⁸. Este artículo se basó en los datos de 20 centros pertenecientes a 17 países que habían mantenido el registro durante todo el periodo estudiado (15 años). El aumento anual de la incidencia se mostró en un 3,9% (IC95%: 3,6-4,2%), siendo este aumento mayor en los grupos de menor edad: 5,4% para los de 0-4 años (IC95%: 4,8-6,1%); 4,3% para los de 5-9 años (IC95%: 3,8-4,8%) y 2,9% para los de 10-14 años (IC95%: 2,5-3,3%). Este incremento fue significativamente mayor en los países de baja incidencia (países de Europa oriental principalmente) y menor en los países de muy alta incidencia (Suecia, Finlandia, Noruega) y España.

La predicción para los años 2005-2020 se obtuvo mediante un modelo de extrapolación de las tasas de incidencia aplicado a las poblaciones europeas estimadas para los años 2010, 2015 y 2020. Según este modelo, el número previsto de nuevos casos de DM1 en Europa para el año 2020 sería de 24.400 (frente a 15.000 en 2005), con un aumento de casos especialmente alarmante en el grupo de 0-4 años (incremento desde el 24% en 2005 hasta el 29% en 2009, que supondría duplicar el número de nuevos casos anuales de 3.500 en 2005 a más de 7.000 en 2020). Además, el número previsto de casos prevalentes de DM1 en Europa pasaría de 94.000 casos estimados en 2005 a 160.000 en 2020, lo que supondría un incremento del 70% en la prevalencia de la enfermedad. Las diferencias en el aumento de la incidencia anual observadas en los distintos centros participantes hacen pensar que las tasas de incidencia de DM1 de las diferentes regiones tenderán a igualarse en el futuro.

En 2012 el grupo ha publicado un nuevo análisis de las tendencias en la incidencia a partir de los datos registrados en el periodo 1989-2008 para 23 centros de 19 países²¹⁹. Este análisis confirma el incremento registrado en las publicaciones anteriores, que fue observado en todos los centros participantes a excepción de Cataluña, donde la incidencia se ha mantenido constante a lo largo del estudio.

2.5.2. Proyecto DIAMOND (*Multinacional Project for Childhood Diabetes*).

También denominado como *Diabetes Mondiale*, fue iniciado por la OMS en 1990 con el objetivo de estudiar los patrones de incidencia de DM1 en el mundo y su evolución hacia el año 2000. Recogió datos de niños de hasta 14 años de edad a través de registros de base poblacional en todo el mundo, realizando diversas publicaciones a lo largo del desarrollo del estudio.

En la publicación más reciente (2006) participaron 112 centros de 57 países, recogiendo datos correspondientes al periodo 1990-1999, con una población de referencia de 84 millones de niños/año, diagnosticándose un total de 43.013 casos de DM1 en el periodo estudiado²¹⁴. La población de niños menores de 15 años correspondiente a los países participantes en el proyecto en 1996 era de unos 740 millones de niños, lo que supone un 41% de la población infantil mundial. Los centros participaron a través de registros prospectivos, retrospectivos ó mixtos, con una duración variable dentro del periodo estudiado, utilizando siempre que fue posible el método captura-recaptura para garantizar la exhaustividad en la declaración de los casos. En el caso de algunos centros esto no fue necesario por tener una excelente cobertura a través de las fuentes primarias, en otros casos no fue posible debido a problemas de asistencia sanitaria en países poco desarrollados.

La mayoría de centros europeos participantes en el proyecto DIAMOND son miembros del grupo EURODIAB. Los centros europeos y norteamericanos incluyen los registros con mayor grado de exhaustividad y duración. Los formularios de declaración incluyeron datos de género, grupo étnico, fecha de nacimiento y de insulinización, antecedentes familiares de diabetes (padres, hermanos y gemelos diabéticos en caso de haberlos) y fuente de declaración, siendo obligatorio incluir al menos el género, la fecha de nacimiento y la fecha de insulinización. España participa en el proyecto DIAMOND desde 1990 a través del Registro de DM1 de Cataluña.

Las tasas de incidencia se calcularon a través de ajuste directo utilizando una población estandarizada consistente en un número igual de niños para cada grupo de edad (0-4 años, 5-9 años y 10-14 años) y sexo, calculando los intervalos de confianza al 95% según la distribución de Poisson. Se propuso clasificar las tasas de incidencia en 5 grupos, que permiten agrupar los distintos países y regiones en función de su incidencia,

y son utilizados actualmente en casi todas las publicaciones sobre epidemiología de la DM1 a nivel mundial:

- Incidencia muy baja: $<1/100.000/\text{habitantes-año}$.
- Incidencia baja: $1-4,99/100.000/\text{habitantes-año}$.
- Incidencia intermedia: $5-9,99/100.000/\text{habitantes-año}$.
- Incidencia alta: $10-19,99/100.000/\text{habitantes-año}$.
- Incidencia muy alta: $\geq 20/100.000/\text{habitantes-año}$.

Los resultados del proyecto muestran una enorme variabilidad geográfica en la incidencia de la enfermedad, desde los $0,1 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en algunas regiones de China y Venezuela hasta los $40,9 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ habitantes-año en Finlandia y los $37,8 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Cerdeña (figura 4). Las tasas de incidencia más altas de la enfermedad se encontraron en Europa y Norteamérica. Estas tasas suponen un rango de variabilidad de la incidencia de DM1 de hasta 400 veces a nivel mundial. Además se comprobó también una gran variabilidad entre distintas regiones de algunos países cuando estos contaban con más de un centro participante.

La incidencia encontrada fue muy baja en la mayoría de países asiáticos (el 70% de ellos con tasas $<1 \text{ c}/10^5\text{h-a}$), con la excepción de Kuwait (incidencia muy alta, $22 \text{ c}/10^5\text{h-a}$). En África la incidencia varió entre baja e intermedia ($1 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Isla Mauricio a $9 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Libia). En Sudamérica se encontraron desde incidencias muy bajas ($0,1 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Venezuela) hasta altas ($10 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en algunas regiones de Argentina). En Centroamérica y el Caribe las incidencias variaron entre muy bajas ($0,5 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en República Dominicana, posiblemente influidas por infradeclaración), bajas ($1,5 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en México; $2,3 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Cuba) y altas ($17,8 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Puerto Rico). En Norteamérica las incidencias fueron desde altas ($11 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en la población hispana de Chicago) a muy altas ($25 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en algunas zonas de Canadá). En Europa existen zonas de incidencia baja ($4 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en la República de Macedonia), intermedia (Rumanía, Hungría, Austria, Francia, Italia continental), alta (Portugal, Bélgica, España, Alemania y Holanda) y muy alta (Suecia, Noruega, Finlandia y Cerdeña), encontrando en estas regiones las más altas tasas de incidencia de DM1 a nivel mundial. En Oceanía las incidencias fueron altas ($14,5 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en Australia) a muy altas ($22,3 \text{ c}/10^5\text{h-a}$ en la región de Canterbury en Nueva Zelanda).

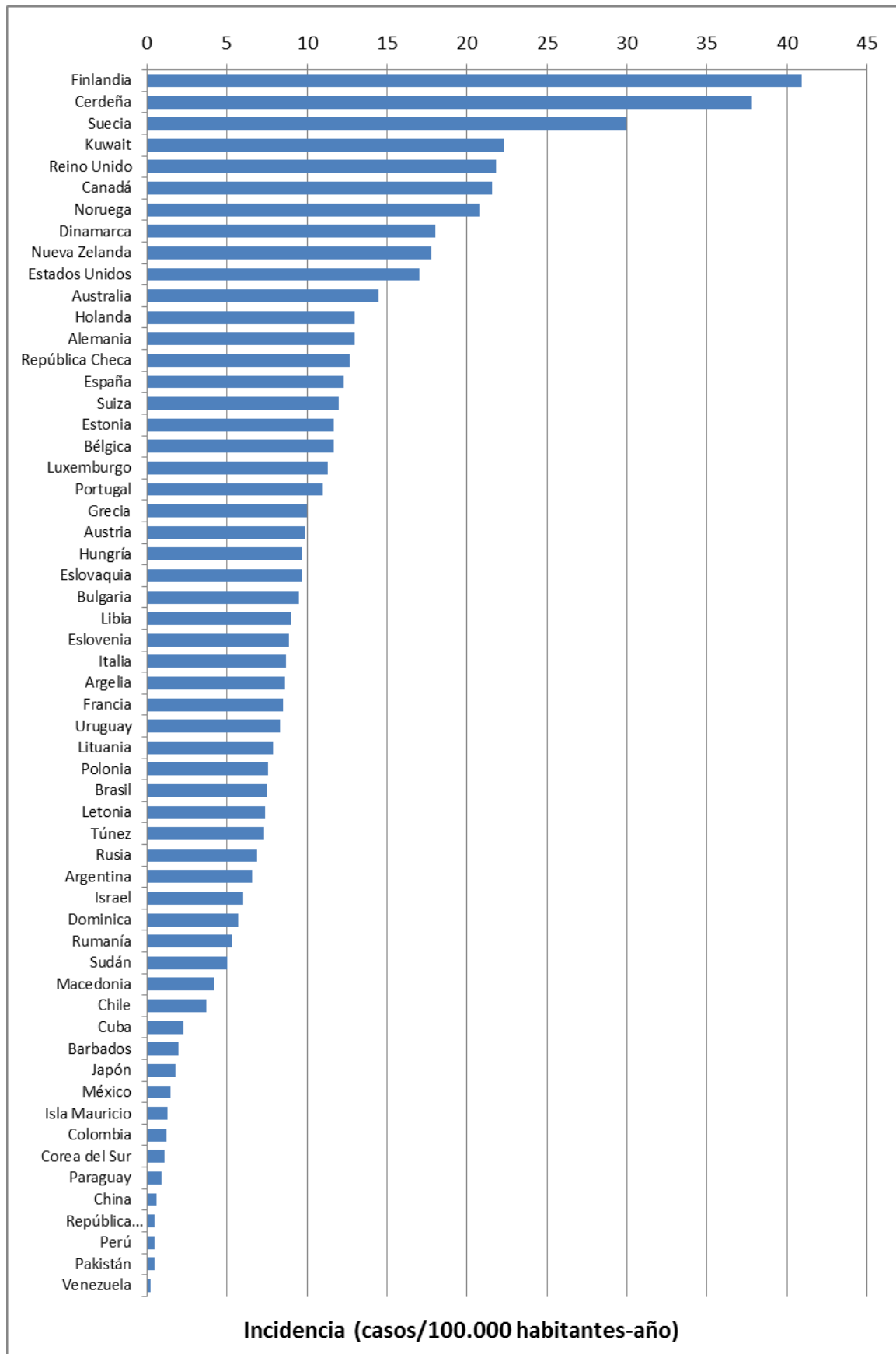


Figura 4. Tasas estandarizadas de incidencia de DM1 en niños menores de 15 años (casos/100.000 habitantes/año). Países ordenados de forma descendente en función de la incidencia²¹⁴.

Al estudiar los datos por grupos de edad, se comprobó un aumento de la incidencia con la edad, de modo que los niños de 5 a 9 años muestran un riesgo 1,62 veces superior (IC 95%: 1,57-1,66) y los de 10-14 años un riesgo 1,94 (1,89-1,98) veces superior que los de 0-4 años de edad, sin encontrar diferencias significativas entre los dos sexos al analizar este efecto de la edad en la incidencia.

Se calculó el aumento anual en las tasas de incidencia a partir de los datos de 103 centros que habían aportado datos de al menos 3 años, encontrando un incremento global de un 2,8% anual (IC95%: 2,4-3,2%), siendo este aumento de 2,4% (IC95%: 1,3-3,4%) en el periodo 1990-1994 y de 3,4% (IC95%: 2,7-4,3%) en el periodo 1995-1999, si bien esta diferencia entre periodos no fue estadísticamente significativa. Este incremento fue significativamente mayor en niñas que en niños en Kuwait y mayor en niños que en niñas en Bulgaria. Por continentes se comprobó un mayor aumento de las tasas de incidencia para Asia, Europa y Norteamérica. En Centroamérica y el Caribe se constató una tendencia descendente, especialmente en Cuba, tendencia que fue mayor para las niñas que para los niños. En general los aumentos de incidencia fueron más significativos en áreas de incidencia muy alta a intermedia, y no fueron significativos en las áreas de incidencia baja o muy baja. El aumento de las tasas de incidencia fue mayor en los grupos de menor edad (4,0% para los de 0-4 años; 3,0% para los de 5-9 años y 2,1% para los de 10-14 años). Este dato fue confirmado principalmente en poblaciones europeas.

En base a los resultados iniciales del proyecto DIAMOND se pensó que algunas zonas de incidencia muy alta como Finlandia estaban alcanzando una fase de estabilización o meseta, pero en 2008 el grupo de trabajo finlandés publicó los datos registrados en el periodo 1980-2005²²⁰, con una incidencia media anual de 42,9 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 42·6-44·3), encontrando un incremento aún más rápido en los últimos años, con un aumento de la tasa de incidencia desde 31,4 casos/100.000 habitantes-año en 1980 hasta 64,2 casos/100.000 habitantes-año en 2005, especialmente acusado en el grupo de 0-4 años de edad, estimado en un 4,7% anual.

El grupo de trabajo del proyecto DIAMOND es consciente de que los datos de países de baja incidencia, en especial en Asia, África, Sudamérica y Centroamérica, son mejorables, pero que no suponen un inconveniente a los resultados encontrados, y que se desconocen datos de otros países poco desarrollados (principalmente en el Sudeste

asiático y África) que suponen también un gran porcentaje de la población infantil mundial.

En definitiva, el Proyecto DIAMOND ha aportado una visión global de la incidencia de DM1 y sus variaciones a lo largo del mundo, y ha confirmado el aumento de la incidencia de DM1 en las últimas décadas como un fenómeno global. Además, de los resultados del proyecto se concluye que el aumento de incidencia no ha alcanzado unas tasas máximas, que el aumento de la incidencia no puede deberse únicamente a cambios genéticos, sino a factores ambientales que probablemente interaccionan con los factores genéticos, y que es preciso mantener la monitorización de la DM1 mediante registros estandarizados y los esfuerzos orientados a identificar los factores etiológicos de la misma para poder adoptar en el futuro estrategias de prevención.

2.5.3. Estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España:

El primer estudio epidemiológico de DM1 en España fue llevado a cabo por Serrano-Ríos en la Comunidad de Madrid, con los datos obtenidos a través de un registro estandarizado entre 1985 y 1988²²¹. Posteriormente Goday y Castell iniciaron el Registro de Diabetes Mellitus de Cataluña entre 1987 y 1990, publicando en 1992 los datos recogidos retrospectivamente²²². La Conferencia Nacional de Diabetes celebrada en 1991 dio las recomendaciones para aplicar la Declaración de Saint Vincent en España, que fueron seguidas para la puesta en marcha de los diversos registros a nivel nacional²²³.

En 1996 el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes publicó las recomendaciones metodológicas para la realización de estudios de incidencia de DM1 en España mediante registros estandarizados de DM1²²⁴.

A continuación se ofrece una descripción de los principales estudios de incidencia de DM1 en menores de 15 años realizados en España hasta la fecha, agrupados según las comunidades autónomas estudiadas.

Andalucía.

El Grupo Andaluz para el Estudio de la Diabetes ha realizado diversos estudios basados en el registro prospectivo de nuevos casos en niños menores de 14 años. Destacan los estudios de López Sigüero en la provincia de Málaga, con datos de incidencia desde 1982, mediante un registro estandarizado, utilizando como fuente primaria los datos de los hospitales de la provincia y como fuente secundaria los datos de la Asociación de Diabetes²²⁵. El grado de exhaustividad fue del 98,8%, encontrando para el periodo 1982-2000 una incidencia global de 16,3 c/10⁵h-a (IC95%: 15,1-17,4), siendo esta incidencia más baja en el quinquenio inicial (11,8 c/10⁵h-a), ascendiendo en el periodo intermedio del estudio (16,85 c/10⁵h-a) y más aún en los últimos 5 años (20,8 c/10⁵h-a). Se estimó un incremento de la incidencia superior al 3% anual. Los datos comunicados posteriormente para el periodo 1982-2002 muestran una incidencia media anual de 16,5 c/10⁵h-a, con un incremento medio anual del 3,19%²²⁶.

Un estudio retrospectivo transversal realizado en las provincias de Sevilla, Granada y Málaga entre los años 1998 y 2000 encontró una incidencia de 20,7 c/10⁵h-a, confirmando la incidencia muy alta de DM1 en Andalucía al igual que el estudio anterior^{227, 228}.

En la provincia de Huelva se han comunicado datos de incidencia de DM1 en niños de hasta 14 años, obtenidos a partir de registros hospitalarios en los años 1998-2000, con una incidencia estimada de 16,5 c/10⁵h-a (1998); 16,01 c/10⁵h-a (1999) y 13,06 c/10⁵h-a (2000)²²⁹.

En la provincia de Almería se realizó un estudio prospectivo entre 2001 y 2005, a través del método captura-recaptura, encontrando una incidencia media anual de 26,1 c/10⁵h-a, una de las más altas comunicadas en nuestro país²³⁰.

Desde el año 2000 está en marcha el registro de DM1 en menores de 14 años para toda la comunidad autónoma de Andalucía, habiendo encontrado para el periodo 2000-2009 una incidencia de 20,76 c/10⁵h-a²³¹. La incidencia por grupos de edad fue de 14,34 c/10⁵h-a (0-4 años); 23,46 c/10⁵h-a (5-9 años) y 25,15 (c/10⁵h-a 10-13,99 años). El 30,29% de los casos debutaron en CAD.

Aragón.

Los datos obtenidos a partir del Registro de DM1 en menores de 15 años en Aragón, que son objeto del presente estudio, fueron publicados por primera vez para el periodo 1991-1999, con una incidencia media anual de 16,4 c/10⁵h-a^{2, 232}. Los últimos datos comunicados muestran una incidencia de 17,05 c/10⁵h-a en el periodo 1991-2010, con un 36,6% de CAD al debut²³³.

Asturias.

El estudio publicado por el Grupo de Diabetes de Asturias en 1998 recogió entre 1991 y 1995 los nuevos casos de DM1 en niños de hasta 14 años en esa comunidad, encontrando una incidencia de 11,5 c/10⁵h-a²³⁴.

Baleares.

Al realizar la revisión bibliográfica no se han encontrado comunicaciones referentes a estudios de incidencia o registros de DM1 en las Islas Baleares.

Canarias.

El Grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición publicó en el año 2000 un estudio prospectivo realizado entre 1995 y 1996²³⁵, registrando todos los nuevos casos de DM1 en menores de 30 años a través del método de captura-recaptura, con un grado de exhaustividad global del 90,1%. La incidencia para el grupo de 0-14 años fue de 23,2 c/10⁵h-a (0-4 años: 14,4/100.000; 5-9 años: 24,2 c/10⁵h-a; 10-14 años: 33,5 c/10⁵h-a).

Cantabria.

Una ponencia publicada en 2002 resumió datos de dos estudios epidemiológicos recogidos en Cantabria²³⁶. El primero recogía datos de niños menores de 15 años nacidos en Cantabria y diagnosticados de DM1 entre 1990 y 1996, utilizando como fuente primaria los registros hospitalarios, así como informes de pediatras y endocrinólogos de la provincia, y como fuente secundaria los datos de la Asociación Cántabra de Diabéticos. La incidencia media anual fue de 15,2 c/10⁵h-a. El segundo estudio comunicado recogía datos de los nuevos casos de DM1 diagnosticados en niños

menores de 15 años entre 1977 y 2001, recogiendo de forma retrospectiva los datos desde 1977 a 1989 y de forma prospectiva a partir de 1990. Se utilizaron como fuente primaria los registros hospitalarios y como fuente secundaria los datos de la Asociación Cantabra de Diabéticos. La incidencia media anual para el periodo 1990-2001 fue de 16,14 c/10⁵h-a, con una tendencia al incremento de la incidencia a lo largo de todo el periodo estudiado.

En el año 2009 se comunicó un estudio retrospectivo de los niños menores de 14 años diagnosticados de DM1 en Cantabria durante el periodo 1998-2008, estimando una incidencia de 24,9 c/10⁵h-a para el último año del estudio²³⁷.

Castilla La Mancha.

Los primeros datos de incidencia de DM1 en Castilla La Mancha se obtuvieron a través de un estudio retrospectivo publicado en el año 2001²³⁸, que incluyó los pacientes menores de 16 años diagnosticados de DM1 en 1999 en la provincia de Ciudad Real, utilizando como fuente primaria los archivos de los hospitales de la provincia y como fuente secundaria los datos de las Asociaciones de Diabéticos de la provincia. La incidencia para ese año fue de 26 casos c/10⁵h-a y la exhaustividad global del registro fue de un 88,5%. También se hizo un cálculo de la prevalencia, resultando 0,88 pacientes/1.000 habitantes menores de 16 años.

En 2012 el Grupo de Epidemiología de Diabetes Pediátrica de Castilla La Mancha ha publicado el primer estudio de toda la comunidad autónoma²³⁹, realizado de forma prospectiva entre el 1 de Junio de 2007 y el 31 de Mayo de 2008, registrando los nuevos casos de DM1 menores de 15 años diagnosticados en ese periodo y residentes en la comunidad. Se utilizaron como fuente primaria los registros de los hospitales públicos de la comunidad y de la Comunidad de Madrid (por la posibilidad de ser atendidos en ellos pacientes pertenecientes a Castilla La Mancha), y como fuente secundaria la base de datos informatizada del Servicio de Salud de Castilla La Mancha. La exhaustividad global del registro fue del 98%. La incidencia encontrada fue de 27,6 c/10⁵h-a. Por provincias, la mayor incidencia fue la encontrada en Ciudad Real (34,15 c/10⁵h-a), seguida de Albacete (28,19 c/10⁵h-a), Toledo (26,57 c/10⁵h-a), Guadalajara (20,3 c/10⁵h-a) y Cuenca (17,6 c/10⁵h-a). Se estimó la prevalencia a 31 de Mayo de 2008 en 1,44 casos/1.000 habitantes menores de 15 años.

En el año 2010 se creó el Registro poblacional de diabetes en la infancia de Castilla La Mancha, con el objetivo de monitorizar la incidencia de la enfermedad a lo largo del tiempo en la comunidad autónoma²⁴⁰.

Castilla y León.

El primer estudio de la comunidad fue publicado por Calle-Pascual^{241,242} con datos de los nuevos casos en menores de 15 años diagnosticados en la provincia de Ávila entre 1987 y 1990, utilizando dos fuentes (registros hospitalarios y médicos extrahospitalarios), con un grado de exhaustividad del 100%, encontrando una incidencia de 14,9 c/10⁵h-a (IC95%: 8.6-23.7).

En 2001 se publicó un trabajo²⁴³ con datos obtenidos en la provincia de Salamanca entre 1989 y 2000, encontrando una incidencia de 14,89 c/10⁵h-a en niños menores de 15 años (IC95%: 10,86-19,96). La mayor incidencia se encontró en los grupos de 5-9 y 10-14 años de edad (17,7 c/10⁵h-a y 17,4 c/10⁵h-a respectivamente). La prevalencia estimada en la provincia en Diciembre del año 2000, fue de 1,2 casos/1.000 niños menores de 14 años. El 33,3% de los niños debutó en forma de CAD. Este estudio fue ampliado posteriormente al periodo 1989-2003, con una incidencia media anual de 16,78 c/10⁵h-a en menores de 15 años, un incremento de la incidencia de un 6,72% anual y una prevalencia estimada de 1,28 casos/1.000 habitantes al final del periodo estudiado²⁴⁴.

En 2006 se publicaron los resultados del estudio realizado por el Grupo de Estudio de epidemiología de la Diabetes tipo 1 Infantil en Castilla y León^{244, 245}, que recogió los datos de todos los nuevos casos de DM1 en menores de 15 años en 2003 y 2004, utilizando como fuente primaria los servicios de pediatría y endocrinología pediátrica y las unidades de endocrinología de los hospitales públicos de Castilla y León y las provincias limítrofes, y como fuente secundaria los datos obtenidos de las asociaciones de diabéticos, hospitales privados y pediatras de atención primaria. El grado de exhaustividad global del registro fue del 99,6%. La incidencia media estimada en Castilla y León fue de 22,22 c/10⁵h-a. La incidencia media anual por provincias presentó una gran variabilidad, siendo ésta de 38,47 c/10⁵h-a para Segovia; 32,09 c/10⁵h-a para Valladolid; 24,61 c/10⁵h-a para Ávila; 19,86/ c/10⁵h-a para Burgos; 19,23 c/10⁵h-a para Palencia; 18,52 c/10⁵h-a para Soria; 17,54 c/10⁵h-a para León; 16,73

c/10⁵h-a para Salamanca y de 9,11 c/10⁵h-a para Zamora. La prevalencia a 31 de diciembre de 2004 se cifró en 1,18 casos/1.000 habitantes menores de 15 años.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en la provincia de Palencia con los datos hospitalarios de los nuevos casos de pacientes de DM1 menores de 15 años registrados entre 1991 y 2011 a través del sistema de conjunto mínimo básico de datos (CMBD)²⁴⁶. La incidencia media anual se estimó en 18,8 c/10⁵h-a, sin constatarse una modificación de la misma a lo largo del periodo estudiado. El 54,3% de los pacientes presentaron CAD al debut.

Cataluña.

El primer estudio epidemiológico de DM1 en Cataluña fue publicado en 1991 por Verdaguer y colaboradores, utilizando únicamente la población de referencia del Hospital de Tarrasa²⁴⁷. Fue realizado a través de encuesta epidemiológica, incluyendo a los pacientes diagnosticados de DM1 con una edad inferior a 30 años en el periodo 1986-1990, encontrando una incidencia media anual de 16,2 c/10⁵h-a.

El registro catalán de DM1 lleva en funcionamiento desde 1987, participando en los proyectos EURODIAB y DIAMOND desde su creación. Dicho registro recoge los datos de los nuevos casos de DM1 diagnosticados en Cataluña en pacientes menores de 30 años. La fuente primaria la constituyen los archivos hospitalarios y las notificaciones de los médicos incluidos en el Grupo Catalán de Estudio Epidemiológico de la Diabetes, y la fuente secundaria se compone a partir de los datos de los campamentos de verano para pacientes diabéticos, las asociaciones de pacientes y los datos de prescripción de insulina.

Los primeros datos del registro fueron publicados por en 1992 por Goday, Castell, Tresserras y colaboradores²²², encontrando para el periodo 1987-1990 una incidencia de 11,3 c/10⁵h-a en menores de 15 años y una exhaustividad del 90,1%, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia según provincias²²³.

En 2009 se publicaron los datos correspondientes al periodo 1989-1998²⁴⁹, con una exhaustividad del 90% y una incidencia media anual de 14,4 c/10⁵h-a en menores de 15 años (IC95%: 13,61-15,20), sin encontrar variaciones significativas en la

evolución de la incidencia a lo largo del periodo estudiado ni presentar un patrón geográfico significativo.

En 2006 se publicó una tesis doctoral¹⁴¹ basada en los datos del Registro catalán de DM1 entre 1989 y 2002. La incidencia media anual del periodo para menores de 15 años fue de 13,35 c/10⁵h-a (IC95%: 12,74-13,98), siendo de 6,28/ c/10⁵h-a para el grupo de 0 a 4 años; 13,64/ c/10⁵h-a para el grupo de 5 a 9 años y 18,62 c/10⁵h-a para el grupo de 10 a 14 años. El 36,7% de los casos debutó con CAD.

De los resultados de la publicación del proyecto EURODIAB para el periodo 1998-2008²¹⁹ se obtienen las tasas estandarizadas de incidencia media anual de DM1 en menores de 15 años en Cataluña a lo largo de ese periodo, calculadas por quinquenios, siendo éstas: 1989-1993: 12,4 c/10⁵h-a; 1994-1998: 13,6 c/10⁵h-a; 1999-2003: 12,9 c/10⁵h-a; y 2004-2008: c/10⁵h-a. Cataluña es el único centro del proyecto EURODIAB donde no se ha observado un aumento de la incidencia de DM1 a lo largo del tiempo.

Comunidad Valenciana.

En 1994 se publicó un estudio realizado sobre el área de atención del Hospital de Elda (Alicante) entre los años 1988 y 1992²⁵⁰, que encontró una incidencia media anual de DM1 en menores de 15 años de 16,7 c/10⁵h-a, existiendo CAD al diagnóstico en el 77% de los casos. Al realizar la revisión bibliográfica no se han encontrado referencias de otros estudios epidemiológicos sobre DM1 en esta comunidad.

Extremadura.

El primer estudio de esta comunidad fue publicado por el Grupo de Epidemiología de la DMID de Badajoz en el año 2000²⁵¹, con datos de 1992 a 1996 (recogidos de forma retrospectiva para el periodo 1992-1995 y prospectiva en 1996), utilizando como fuente primaria los datos procedentes de registros hospitalarios y notificación por parte de endocrinólogos, internistas y pediatras de todos los hospitales y centros de especialidades de la provincia, y como fuente secundaria los datos de asociaciones de diabéticos, campamentos y fichas de garantía de los glucómetros. Se recogieron datos de todos los casos de DM1 diagnosticados en menores de 29 años, con un grado de exhaustividad global del 99,5%. La incidencia media anual en el grupo de edad de 0-14 años fue de 17.6 c/10⁵h-a (IC95%: 14.5–21.2), y la tasa de incidencia

ajustada a la población mundial fue de 16,4 c/10⁵h-a. La incidencia fue más elevada en el grupo de edad de 10-14 años (23,4 c/10⁵h-a) que en el de 0-4 años (9,0 c/10⁵h-a) y el de 5-9 años (19,3 c/10⁵h-a). No se observó variación anual de la incidencia. Los resultados preliminares de este estudio habían sido comunicados previamente²⁵², notificado entonces una incidencia media anual estimada de 16,5 c/10⁵h-a en menores de 15 años y una exhaustividad del 98%. El 34,8% de los pacientes debutó en CAD²⁵³.

En 2005 se publicó un trabajo con los datos recogidos en la provincia de Cáceres en menores de 14 años entre 1988 y 1999²⁵⁴, de metodología similar a la utilizada en Badajoz, con un 99,2% de exhaustividad global. La incidencia media anual fue de 16,8 c/10⁵h-a (IC95%: 14,1-19,8; 12,7 c/10⁵h-a para 0-4 años; 18,2 c/10⁵h-a para 5-9 años y 19,1 c/10⁵h-a para 10-13 años). La incidencia ajustada a la población mundial fue de 16,5 c/10⁵h-a (IC95%: 13,9-19,6). Las tasas de incidencia anual no mostraron una variación significativa.

Otro estudio retrospectivo realizado en el área de influencia del Hospital de Mérida (Badajoz) con los datos correspondientes al periodo 2006-2008²⁵⁵ encontró, en pacientes de edad inferior a 14 años, una incidencia media anual de 22 c/10⁵h-a y una prevalencia al final del periodo de 0,95 casos/1.000 habitantes. El 34,6% de los pacientes presentó CAD al debut.

Galicia.

En el año 2004 se comunicó un estudio del área sur de la provincia de Pontevedra, realizado a partir los datos de los pacientes menores de 14 años diagnosticados de DM1 en el Hospital de Vigo en el periodo 1999-2003, con una incidencia estimada de 21,4 c/10⁵h-a y un 26,3% de CAD al diagnóstico²⁵⁶.

El primer estudio realizado en toda Galicia fue publicado por el Grupo de Diabetes Infantil de Galicia en 2005²⁵⁷, incluyendo los datos de todos los niños menores de 14 años diagnosticados de DM1 en el periodo 2001-2002 en los Hospitales del Servicio Gallego de Salud, que atienden más de un 99% de la población pediátrica de la comunidad. La incidencia media anual fue de 17,6 c/10⁵h-a, y el 31,7% de los niños fueron diagnosticados con CAD.

En 2011 se comunicó otro estudio de toda la comunidad autónoma²⁵⁸, realizado entre los años 2001 y 2010 incluyendo a todos los pacientes menores de 14 años diagnosticados de DM1 en los hospitales del Servicio Gallego de Salud en ese periodo. La incidencia media anual estimada fue de 17,2 c/10⁵h-a, manteniéndose estable a lo largo de los 10 años. El 28,44% de los pacientes debutó en CAD.

La Rioja.

No se han encontrado comunicaciones ni publicaciones referentes a estudios de incidencia o registros de DM1 en la Comunidad de La Rioja.

Madrid.

El trabajo realizado por Serrano-Ríos y colaboradores en la Comunidad de Madrid²²¹ fue el primer estudio epidemiológico de la DM1 basado en un registro que se publicó en España, en el año 1990. Utilizó el método de captura-recaptura, registrando todos los nuevos casos de DM1 en menores de 15 años entre 1985 y 1988. La exhaustividad fue del 90% y la incidencia media anual estimada de 11,3 c/10⁵h-a (IC95%: 10,3-12,4).

En 2009 se publicó el estudio de incidencia de DM1 en la Comunidad de Madrid entre 1997 y 2005²⁵⁹, realizado a través de un registro que incluía los casos de DM1 diagnosticados en menores de 14 años en la comunidad autónoma. Se utilizaron como fuente primaria los datos procedentes de los hospitales de la comunidad, y como fuente secundaria los datos procedentes de la Asociación de Diabéticos de España. La exhaustividad global fue del 82,8%, y la incidencia media anual de 15,9 c/10⁵h-a (IC95%: 15,0-16,8). No se observaron variaciones significativas de la incidencia a lo largo del periodo estudiado. Si bien la incidencia media fue superior a la comunicada para el periodo 1985-1988, las diferencias metodológicas podrían explicar al menos parcialmente esta diferencia.

Navarra.

El primer estudio epidemiológico de DM1 en Navarra fue publicado en 1997 por Chueca, Oyarzabal y colaboradores²⁶⁰. Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes menores de 17 años diagnosticados de DM1 entre 1975 y 1991, utilizando como fuente primaria los datos procedentes de los endocrinólogos

hospitalarios y de los consultorios de especialidades y como fuente secundaria los datos procedentes de médicos de atención primaria y la Asociación Navarra de Padres de niños diabéticos. El grado de exhaustividad global fue del 97,8%. La incidencia media anual estimada fue de 9,0 c/10⁵h-a en menores de 17 años y de 9,54 casos c/10⁵h-a en menores de 14 años (IC95%: 8,2-11,1)²⁶¹.

En 2012 se ha comunicado un estudio retrospectivo realizado con la misma metodología²⁶², recogiendo los casos de DM1 diagnosticados entre 1990 y 2011, comunicando una incidencia global de 16,48 c/10⁵h-a y la incidencia media anual por quinquenios, siendo ésta: 13,5/ c/10⁵h-a para 1990-1995; 13,12 c/10⁵h-a para 1996-2000; 15,7 c/10⁵h-a para 2001-2005 y 20,5 c/10⁵h-a para 2006-2011. El estudio subraya el aumento de la incidencia observado, especialmente en el último quinquenio. El 33,8% de los pacientes debutó en CAD.

Otras comunicaciones del mismo grupo realizadas en 2006 (periodo 1996-2005)²⁶³ y 2009 (periodo 1996-2007)²⁶⁴ aportan datos similares, subrayando la el incremento en las tasas de incidencia observado al comparar los estudios recientes con el del periodo 1975-1991. En Enero de 2010 se creó institucionalmente el Registro de Diabetes Tipo 1 de Navarra²⁶⁵.

País Vasco.

Sólo se han encontrado referencias a estudios epidemiológicos de DM1 realizados en la provincia de Vizcaya. El primero de ellos, comunicado por Gutiérrez, Martul y colaboradores en 1990²⁶⁶, recogió de forma retrospectiva los datos de los pacientes menores de 15 años diagnosticados de DM1 en el periodo 1977-1988, dando una incidencia estimada de 4,7 c/10⁵h-a (IC95%: 3,1-7,1), con una posible subestimación de los casos debida a la metodología del estudio²⁶⁷. Posteriormente se comunicaron, en el año 1999, los datos correspondientes al periodo 1977-1997²⁶⁸, con una incidencia estimada de 7,8 c/10⁵h-a (IC 95%: 7,00-8,71), observando un progresivo aumento de la incidencia desde 3,58/ c/10⁵h-a en 1977-1979 hasta 12,36 c/10⁵h-a en el período 1995-1997.

En 2010 se comunicó un estudio realizado con los datos de los pacientes menores de 15 años diagnosticados de DM1 entre 1990 y 2009 en la provincia de Vizcaya²⁶⁹, de forma ambispectiva, utilizando como fuente primaria los registros de las

unidades hospitalarias de pediatría y endocrinología y como fuentes secundarias los datos procedentes de de consultas privadas, asociación de diabéticos y sistema de codificación de diagnósticos. El grado de exhaustividad fue del 92%. La incidencia media anual fue comunicada por periodos: 1990-1994: 8, c/10⁵h-a; 1995-1999: 14,34 c/10⁵h-a; 2000-2004: 13,22 c/10⁵h-a; 2005-2009: 12,9 c/10⁵h-a. El estudio concluyó que no se ha observado un incremento significativo de la incidencia en los últimos 20 años.

Otro estudio comunicado por el mismo equipo en 2011 y realizado con la misma metodología encuentra una incidencia media anual de 12,43 c/10⁵h-a para el periodo 2001-2010, sin observar un incremento significativo de la incidencia a lo largo del periodo 1990-2010²⁷⁰. La comunicación más reciente de este grupo de trabajo²⁷¹ notifica una incidencia media anual para el periodo 1990-2011 de 11,6 c/10⁵h-a en menores de 15 años, con una exhaustividad del 99%.

Región de Murcia.

En 2008 se comunicó un estudio retrospectivo realizado a partir de los registros del Hospital Virgen de la Arrixaca (centro de referencia pediátrico de la provincia)²⁷², que recogió datos de los pacientes menores de 11 años diagnosticados de DM1 en el periodo 2003-2007, encontrando a lo largo del periodo un incremento de la incidencia desde 18,5 c/10⁵h-a hasta 30,3 c/10⁵h-a. El 31,2% de los pacientes debutó en CAD. Este estudio debe ser interpretado con cautela debido a su metodología y al límite de edad pediátrica en el hospital, fijado en 11 años.

2.5.4. Resumen de los estudios epidemiológicos en España.

La tabla VII muestra un resumen de los estudios epidemiológicos realizados en cada comunidad autónoma, reflejando los datos más recientes de los que se dispone.

| Comunidad autónoma | Área estudiada ¹ | Periodo estudiado | Grupo de edad | Metodología del estudio | Incidencia comunicada (casos/10 ⁵ h-a) | Prevalencia estimada (casos/1.000 habitantes) | CAD (%) | Exhaustividad estimada (%) |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------------|---|---|---------|----------------------------|
| Andalucía | | 2000-2009 | <14 años | Registro. | 20,76 | | 30,29 | |
| Aragón | | 1991-2010 | <15 años | Registro. | 17,05 | 1,1 | 36,6 | 98,65 |
| Asturias | | 1991-1995 | <14 años | Retrospectivo. | 11,5 | | | |
| Canarias | | 1995-1996 | <15 años | Prospectivo. Captura-recaptura. | 23,2 | | | 90,1 |
| Cantabria | | 1990-2001 | <15 años | Prospectivo. Captura-recaptura. | 16,4 | 1,53 ² | | |
| | | 1998-2008 | <14 años | Retrospectivo. | 24,9 (2008) ³ | | 29,8 | |
| Castilla La Mancha | | Junio de 2007- Mayo de 2008 | <15 años | Prospectivo. Captura-recaptura. | 27,6 | 1,44 | | 98 |
| Castilla y León | | 2003-2004 | <15 años | Prospectivo. Captura-recaptura. | 22,22 | 1,18 | | 99,6 |
| Cataluña | | 1989-2002 | <15 años | Registro. | 13,35 | | | > 90 |
| Comunidad Valenciana | Elda | 1988-1992 | <15 años | Retrospectivo. | 16,7 | | 77 | |
| Extremadura | Badajoz | 1992-1996 | <15 años | Ambispectivo. Captura-recaptura. | 17,6 | | 34,8 | 99,5 |
| | Cáceres | 1988-1999 | <14 años | Ambispectivo. Captura-recaptura. | 16,8 | | | 99,2 |
| | Mérida | 2006-2008 | <14 años | Retrospectivo. | 22 | 0,95 | 34,6 | |
| Galicia | | 2001-2010 | <14 años | Prospectivo. | 17,2 | | 28,44 | >99 ⁴ |
| Madrid | | 1997-2005 | <14 años | Registro. | 15,9 | | | 82,8 |
| Navarra | | 1990-2011 | <15 años | Retrospectivo. Captura-recaptura. | 16,48 | | 33,8 | 99,9 |
| País Vasco | Vizcaya | 1990-2011 | <15 años | Ambispectivo. Captura-Recaptura. | 11,6 | | | 99 |
| Región de Murcia | Hospital Virgen de la Arrixaca | 2003-2007 | <11 años | Retrospectivo. | 25,41 ⁵ | | 31,2 | |

Tabla VII. Resumen de los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años realizados en España en los últimos años. Notas: No se han encontrado referencias sobre estudios realizados en Baleares ni La Rioja. 1: Se señala el ámbito del estudio cuando éste no corresponde a toda la comunidad autónoma. 2: Prevalencia estimada para el periodo 1990-1996. En la comunicación se cita únicamente la incidencia en el año 2008. 4: Estimación basada en la cobertura asistencial de los hospitales del Servicio Gallego de Salud. 5: La referencia utilizada describe la incidencia anual y su incremento a lo largo del periodo estudiado (De 18,5 a 30,3 casos/100.000 habitantes menores de 11 años en el periodo 2003 a 2007) sin citar la incidencia media anual, que se ha estimado calculando la media de las incidencias comunicadas para cada año del periodo.

La figura 5 ofrece una estimación de las tasas de incidencia de DM1 de las diversas comunidades autónomas ordenadas de mayor a menor incidencia, realizada a partir de los estudios revisados.

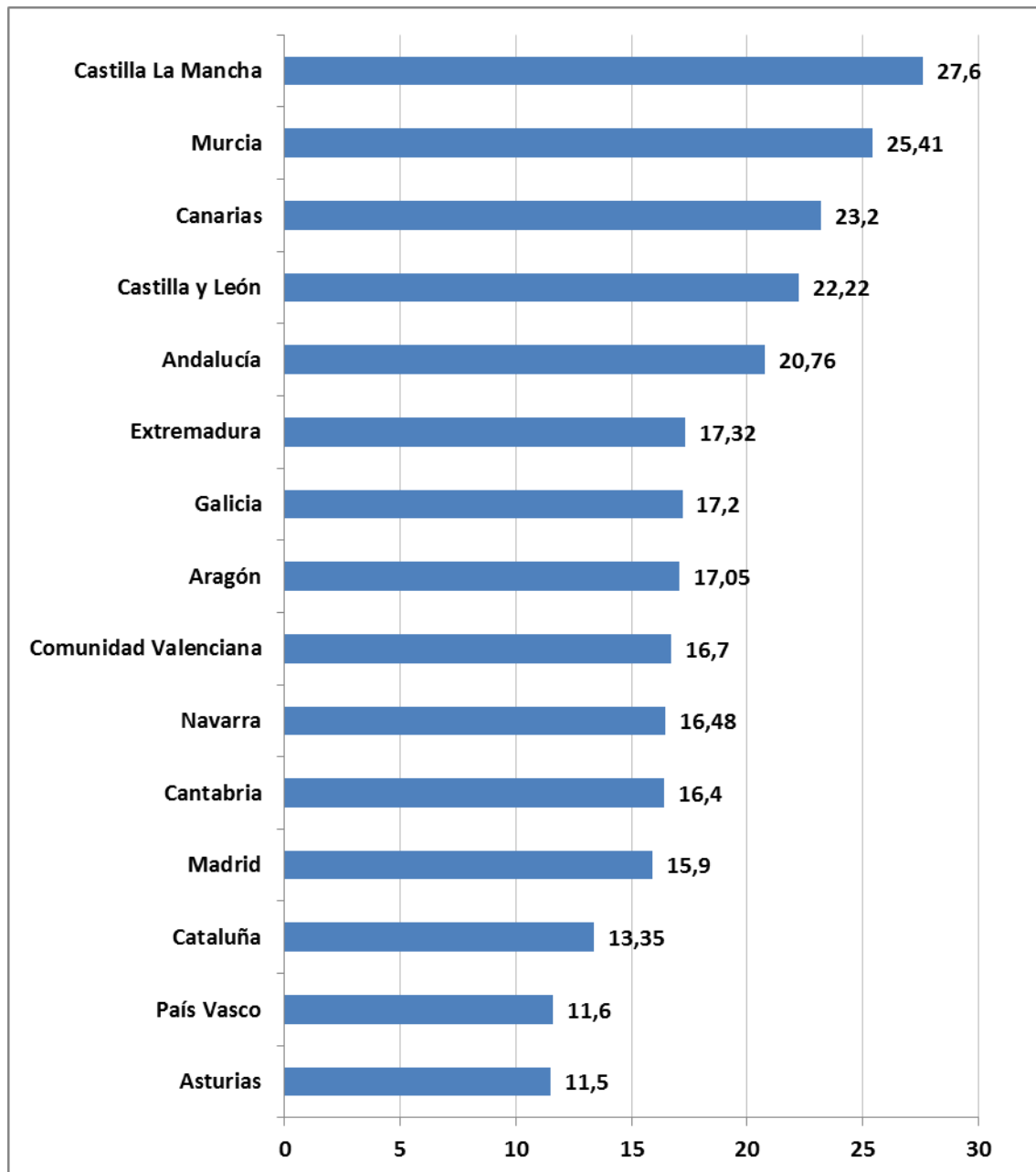


Figura 5. Tasas de incidencia de DM1 en niños menores de 15 años (casos/100.000 habitantes/año). Estimación por comunidades autónomas realizada a partir de los estudios disponibles.

La figura 6 muestra un mapa de las comunidades autónomas españolas según la incidencia de DM1 estimada a partir de los estudios revisados. Se observa que las menores tasas de incidencia de DM1 se han comunicado en comunidades situadas en el norte, mientras que las tasas más altas se dan en el sur y centro del país.

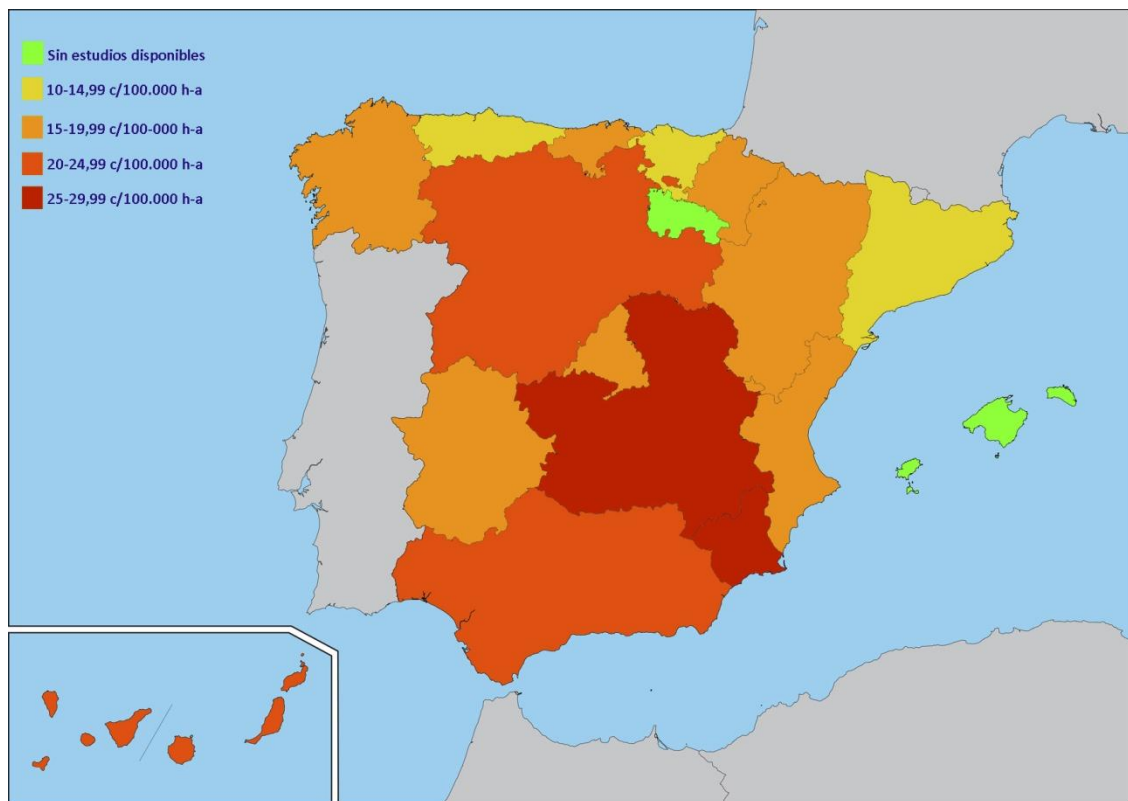


Figura 6. Mapa de la incidencia de DM1 estimada en las comunidades autónomas españolas.

2.6. Fundamentos de los registros de diabetes mellitus tipo 1.

La epidemiología humana es la disciplina científica que estudia la distribución y frecuencia de los fenómenos relacionados con la salud en las personas en los aspectos temporal y espacial. Según los epidemiólogos actuales, es *“el estudio de la ocurrencia y distribución de los estados o sucesos relacionados con la salud en poblaciones específicas, incluyendo el estudio de los determinantes que influyen en dichos estados, y la aplicación de este conocimiento al control de los problemas de salud”*²⁷³.

A través de la epidemiología se puede conocer la frecuencia de los problemas de salud en una población, la historia natural de una enfermedad, su evolución a lo largo del tiempo, su tendencia y los factores que influyen en el riesgo de contraerla, así como determinar posibles estrategias de prevención y evaluar la eficacia de las mismas.

La evaluación de la frecuencia de la enfermedad tiene como medidas básicas la incidencia (número de nuevos casos de la enfermedad que se producen en una población definida durante un periodo de tiempo determinado) y la prevalencia (número de personas que presentan la enfermedad en una población definida en un momento determinado). Para conocer el número de casos nuevos de una enfermedad (o de una condición relacionada con la salud) en una población, es necesario que exista un registro de los casos.

Un registro se define como el archivo que recoge los datos referidos a los casos de la enfermedad que aparecen en esa población. También se utiliza la palabra registro para referirse al sistema y proceso de obtención de los datos que se incluyen en el archivo.

El mantenimiento de un registro a lo largo del tiempo permite observar la evolución de las medidas de frecuencia de la enfermedad en la población. Los datos introducidos en el registro permiten estudiar los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, y el seguimiento de los pacientes incluidos en el registro permite también obtener datos acerca de la remisión, exacerbación, prevalencia y supervivencia de la enfermedad.

Los registros pueden utilizarse también para monitorizar cualquier evento relacionado con la salud, de modo que existen registros de natalidad y mortalidad, de anomalías congénitas, de enfermedades específicas, de tratamientos, etc.

Los registros pueden desarrollarse a un ámbito restringido (registros hospitalarios, registros de base clínica, etc.) o ser de base poblacional (cuando los datos incluidos en los mismos proceden de todos los centros en los que se diagnostican o tratan los pacientes de una determinada enfermedad en un área geográfica concreta). Los registros de base poblacional son los más útiles para la investigación epidemiológica.

Los registros de DM1 de base poblacional se definen como el proceso de recogida sistemática y continuada de información sobre los casos de DM1 que se producen en un área de población bien definida, sea natural o administrativa, durante un periodo de tiempo establecido. A partir de las reuniones de Philadelphia en 1983 y Madrid en 1985 se difundió la metodología para la puesta en marcha de los registros estandarizados de DM1^{210, 211}. En 1993 se publicaron las primeras recomendaciones metodológicas para el desarrollo de registros de DM1 en España, de acuerdo a las recomendaciones internacionales previamente consensuadas²⁷⁴. En 1996 se publicó una revisión de los trabajos realizados hasta la fecha y se difundió un nuevo documento de consenso realizado por el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes²²⁴. La utilización de esta metodología permite disponer de datos fiables y comparables a nivel nacional e internacional.

Los objetivos de un registro de DM1 son:

- **Describir la frecuencia de la enfermedad en una determinada población y su evolución en el tiempo.** El registro suministra los datos para calcular la incidencia de la enfermedad (casos nuevos/100.000 habitantes-año) y características clínicas y epidemiológicas de los pacientes. Para el cálculo de la incidencia será imprescindible un exacto conocimiento de los casos nuevos (numerador) y de la población de riesgo (denominador).
- **Investigar la etiología de la enfermedad:** Los registros de DM1 permiten comparar las características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado la enfermedad y los que no lo han hecho. Tras una primera fase de

epidemiología descriptiva, se pueden poner en marcha estudios epidemiológicos de tipo analítico, generando hipótesis a partir de la monitorización y comparación de índices descriptivos o de las cifras de incidencia planteando estudios prospectivos. Además, los casos de la enfermedad identificados a través del registro sirven como base para realizar estudios de casos y controles.

- **Estudiar la historia natural de la enfermedad:** En el caso de la DM1, esto es especialmente importante para definir los factores de riesgo implicados en el desarrollo de las distintas complicaciones crónicas y la gravedad de las mismas, así como plantear su prevención secundaria.
- **Proporcionar datos para la planificación y evaluación de los servicios sanitarios** (medidas asistenciales necesarias, posibles intervenciones preventivas y evaluación de su efectividad). En el caso de la DM1, el establecimiento de registros se plantea como una necesidad por las características propias de la enfermedad: cronicidad, gravedad, existencia de complicaciones, necesidad de un tratamiento específico y de controles médicos regulares. El conocimiento de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad es fundamental en el proceso de planificación.
- Al aportar datos acerca de la dimensión del problema en la comunidad y las características de los grupos de alto riesgo, constituyen una valiosa herramienta de cara a **elaborar programas de control, de detección precoz y de prevención primaria.**

2.6.1. Metodología de los registros de diabetes mellitus tipo 1:

Los aspectos básicos para la creación y mantenimiento de un Registro Estandarizado de DM1 son los siguientes:

2.6.1.1. Criterios de inclusión.

Es fundamental en los registros epidemiológicos la definición exacta de los casos, es decir, los criterios de inclusión de los mismos. El estudio de la DM1 no plantea problemas en este sentido ya que el diagnóstico es relativamente fácil de establecer. Los criterios de inclusión para un registro de DM1, de acuerdo con los modelos consensuados para la mayoría de los estudios son:

- 1) Diagnóstico de diabetes mellitus**, según los criterios de la ADA.
- 2) Exclusión de otros tipos de diabetes:** secundaria a otras enfermedades, tipo 2 o MODY. Los criterios de diferenciación de la DM1 son principalmente clínicos y bioquímicos, pudiendo utilizarse también test de función beta-pancreática (test de glucagón) y marcadores autoinmunes o genéticos.
- 3) Edad en el momento del diagnóstico inferior al límite fijado para el estudio.** En general se establece en 15 años (incluyendo a todos los pacientes de 0 a 14,99 años), si bien algunos registros incluyen límites superiores (20 ó 30 años de edad). Es útil que el límite de edad sea múltiplo de 5 para poder calcular las tasas de incidencia en base a los datos censales publicados por grupos de edad (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, etc.).
- 4) Residencia en el área geográfica definida en el estudio como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.** Este requisito sirve para poder estudiar factores ambientales que puedan influir en la aparición de la enfermedad, ya que evita incluir en el registro a pacientes que hayan podido no estar expuestos a los factores ambientales existentes en el área del estudio.

2.6.1.2. Fuentes de información:

Las fuentes que declaran los casos pueden ser muy variadas en función de la infraestructura del sistema sanitario y de atención al diabético en la zona de estudio. Se recomienda utilizar varias fuentes de información, generalmente una fuente principal y otras fuentes secundarias independientes de la primera. La independencia de las fuentes es probablemente el aspecto más difícil de conseguir. La colaboración mantenida de todas las fuentes de declaración es de vital importancia para garantizar la exhaustividad del registro a lo largo del tiempo.

La fuente principal está constituida generalmente por la declaración de los casos por parte de los médicos especialistas que atienden al paciente diabético (unidades de endocrinología, diabetes y endocrinología pediátrica de los hospitales y centros de atención especializada). Esta fuente de información es especialmente útil en el caso de la DM1 ya que el diagnóstico y seguimiento de los nuevos casos suele realizarse en unidades especializadas.

Otras fuentes de información pueden ser:

- Declaración por parte de los médicos de atención primaria de los pacientes diagnosticados de DM1 correspondientes a su zona básica de salud.
- Registros de diagnósticos realizados a partir de los informes de alta de las historias clínicas hospitalarias. En la mayoría de las ocasiones la situación metabólica en el momento del diagnóstico obliga al ingreso hospitalario para resolver la situación de cetosis o cetoacidosis e iniciar la insulinización y educación diabetológica. Así, los nuevos casos que se diagnostican son registrados a través del informe de alta. La informatización de estos registros mediante sistemas como CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos), implantado en los hospitales españoles a partir de la década de 1990, constituye una herramienta de gran valor de cara a mejorar la exhaustividad de los registros de DM1.
- Asociaciones de personas afectadas de diabetes.
- Campamentos y colonias de verano para niños y adolescentes diabéticos.

- Registros farmacéuticos de prescripción de insulina. Constituyen una buena fuente de información, dada la especificidad del tratamiento y la cobertura a cargo del Ministerio de Sanidad. También pueden ser utilizados registros de dispensación de jeringas, tiras reactivas de glucosa, plumas inyectoras y glucómetros.
- En algunos países se utilizan como fuentes de información los registros centralizados del sistema nacional de salud, las compañías de cobertura sanitaria o incluso las exclusiones del servicio militar obligatorio.

La utilización de unas u otras fuentes depende de su disponibilidad en el área estudiada, así como su accesibilidad y fiabilidad.

2.6.1.3. Población de referencia.

Es conveniente que el ámbito territorial del estudio coincida con un área de asistencia sanitaria bien definida (zona básica de salud, comarca, sector sanitario, provincia o comunidad autónoma). Como la DM1 no es una enfermedad excesivamente frecuente, la población de referencia del estudio debe ser lo suficientemente grande como para obtener resultados precisos. A su vez, esta población debe ser acotada para garantizar la exhaustividad y evitar la pérdida de casos, teniendo en cuenta que la DM1 no es una enfermedad de declaración obligatoria. Es preciso disponer de un censo actualizado con la población de riesgo de los grupos de edad incluidos.

2.6.1.4. Periodo de estudio.

El mínimo deseable es de un año. En estudios con una base poblacional relativamente pequeña es especialmente importante la inclusión de un período de varios años para obtener resultados precisos. El mantenimiento de un registro a lo largo del tiempo permite además observar si existen variaciones significativas en la incidencia de la enfermedad a lo largo del tiempo.

2.6.1.5. Tipo de estudio.

Es preferible la realización de estudios de tipo prospectivo, que permiten obtener datos más fiables que los de tipo retrospectivo. Algunos registros utilizan el método prospectivo a partir de la fecha de creación del registro, recogiendo también de forma

retrospectiva datos correspondientes a años anteriores (estudios de tipo mixto o ambispectivos).

2.6.1.6. Información recogida en el registro.

Dado que el objetivo principal de un registro es obtener datos de incidencia, referida a un periodo de tiempo y una población determinada, para cada caso incluido en el registro deben figurar los datos elementales de filiación, el lugar de residencia en el momento del diagnóstico, la fecha de nacimiento, el sexo y la fecha de diagnóstico.

También es preciso indicar la fuente de información que ha declarado el caso para calcular la exhaustividad del registro mediante el método de captura-recaptura. Estos son los datos imprescindibles que deben constar para evitar la repetición de los casos, situarlos en el área de estudio, establecer cálculos de incidencia en función de la edad y el sexo y conocer el periodo en el que se diagnostica el caso.

Además se pueden incluir otras variables que puedan contribuir al estudio de la epidemiología, la etiología y la patogenia de la DM1 (antecedentes familiares, determinaciones bioquímicas y genéticas, posibles factores desencadenantes, etc.). También los datos referentes a la raza y nacionalidad pueden ser interesantes en el caso de áreas con gran diversidad étnica o con un elevado porcentaje de población inmigrante.

Una lista de variables demasiado extensa y laboriosa de cumplimentar puede originar una disminución del número de declaraciones, y por ello condicionar un menor grado de exhaustividad del registro. La tabla VIII muestra un resumen de la información a incluir en un registro de DM1.

INFORMACION A INCLUIR EN UN REGISTRO DE DIABETES TIPO 1

A. Información imprescindible para un registro:

- Datos de identificación (confidenciales y protegidos).
- Siglas de identificación codificadas.
- Lugar de residencia.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Fecha de diagnóstico y primera dosis de insulina.
- Fuente por la que se ha obtenido la información.

B. Información complementaria que puede incluirse:

- Situación metabólica al diagnóstico:
 - Glucemia, cetosis, acidosis.
 - Duración de la clínica previa al diagnóstico.
 - Pérdida de peso sufrida.
- Hospitalización al diagnóstico.
- Peso, talla, estadio puberal al diagnóstico.
- Historia familiar de diabetes:
 - Diabetes tipo 1, tipo 2, parentesco, otras patologías.
 - Número de hermanos. Gemelaridad.
 - Edad de los padres.
- Desencadenante previo al diagnóstico:
 - Infección, estrés psíquico, dieta, fármacos.
- Vacunaciones.
- Hábitos dietéticos.
- Test de función beta-pancreática al diagnóstico.
- Marcadores inmunológicos:
 - ICA. Anticuerpos antiinsulina. Anticuerpos 64k, GAD, otros.
- Tipificación del HLA.

Tabla VIII. Información que se debe incluir en un registro de DM1 (tomada de Goday²⁷⁴).

2.6.1.7. Metodología estadística.

Al ser la DM1 una enfermedad con una incidencia relativamente baja, el método recomendado para el cálculo de los intervalos de confianza de las tasas de incidencia es la distribución de Poisson. Estos intervalos serán tanto más estrechos cuanto mayor sea la población de riesgo incluida en el estudio.

El método aconsejable para poder comparar los resultados obtenidos en diferentes poblaciones es el ajuste directo de tasas según grupos de edad, utilizando una población de referencia. En los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país se suele utilizar la Población de Referencia Mundial propuesta por la OMS o la Población de Referencia Europea. Los principales estudios internacionales de DM1 en menores de 15 años (EURODIAB y DIAMOND) utilizan una población de referencia constituida por seis subpoblaciones iguales para cada grupo de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años) y sexo^{214, 218}.

El punto clave de los estudios de incidencia y los registros poblacionales es el grado de exhaustividad que se alcanza al recoger los casos, ya que éste determina la validez de dichos estudios. El grado de exhaustividad se define como el porcentaje total de casos que ha sido identificado. Un estudio de incidencia o un registro se considerará válido cuando el grado de exhaustividad alcance o supere el 90%, siendo sus resultados más exactos cuanto mayor sea el mismo²¹².

El método para el cálculo de la exhaustividad recomendado es el de captura-recaptura. Este método, utilizado inicialmente en zoología, se basa en la identificación de los casos a partir de dos fuentes independientes, y permite calcular el número real de casos existente en una población a partir del número de casos identificados por una, otra o ambas fuentes (método de Lincoln-Petersen). También se han desarrollado fórmulas que permiten estimar el número de casos totales en el caso de que no se pueda asumir la total independencia de las fuentes de declaración o no exista solapamiento entre las mismas (correcciones de Chapman, Bishop, Seber, etc.)²⁷⁵⁻²⁷⁷. La aplicación del método de captura-recaptura a los estudios epidemiológicos de DM1 fue propuesta por Ronald Laporte en 1985²⁰⁹.

2.6.2. Organización de los registros de DM1:

Dado que la DM1 no es una enfermedad de declaración obligatoria, el establecimiento de un registro específico de la enfermedad precisa de una búsqueda activa de los casos en el área geográfica estudiada. Para esta búsqueda es necesaria la participación de los especialistas que diagnostican y tratan a los pacientes, ya que son los que tienen un acceso más fácil a los datos, así como la colaboración de todas las fuentes utilizadas y la existencia de un sistema centralizado de recogida, introducción y análisis de los datos.

La difusión de los resultados a la comunidad científica permite orientar las investigaciones sobre la etiología y la patogenia de la enfermedad, y la comunicación de los mismos a la administración sanitaria sirve para realizar un control epidemiológico y planificar los recursos destinados al manejo de la enfermedad. Las administraciones públicas deben promover el desarrollo de los registros y sufragar sus costes, al formar parte de sus competencias la promoción de la salud en todos sus aspectos.

2.6.3. Aspectos éticos:

Dado que un registro de DM1 debe incluir todos los datos necesarios para la identificación de los casos, así como otros referentes a la salud de los individuos, debe mantenerse la más estricta confidencialidad. Los datos referentes a la salud se consideran especialmente sensibles, por lo que están sujetos a una protección especial²⁷⁸⁻²⁸⁰.

En general, la información recogida sólo debe ser utilizada con fines epidemiológicos (estudiar cifras de incidencia, prevalencia, detectar epidemias, plantear ensayos de prevención de complicaciones, etc.). La información sólo puede ser accesible a los facultativos autorizados con el consiguiente control y por ello se precisa de la oficialidad, estandarización e institucionalización de los registros.

En España, la protección de datos fue regulada inicialmente por la LORTAD (Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal). El Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, aprobó el reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados de datos personales²⁸¹. En 1999 se publicó la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de

Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), para adaptar la legislación a la normativa europea²⁸². Sin embargo, seguía vigente el reglamento que regulaba la ley anterior. El Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre²⁸³, aprobó el reglamento de desarrollo de la LOPD, garantizando la protección de los datos incluidos en los registros de carácter personal y su tratamiento en base a la legislación actual.

Los registros de DM1 en España deben cumplir esta legislación. Debe asignarse un responsable del fichero y un encargado del tratamiento de los datos. También se exigen medidas de protección técnica y organizativa que garanticen la seguridad de los datos y se definen las condiciones para el acceso de terceros o la cesión de datos. Los ficheros automatizados con datos de salud de carácter personal deben tener medidas de seguridad de nivel alto, además de las medidas de nivel medio y básico²⁸³.

De forma genérica, la creación y el uso de registros con fines de investigación que contienen datos de carácter personal requiere del consentimiento informado y expreso de los sujetos. Según la legislación, los registros epidemiológicos no precisan del consentimiento de los afectados, siempre y cuando los datos se recojan en el ejercicio de las funciones propias de las administraciones públicas. Sin embargo, a partir del Real Decreto 1720/2007 se hace recomendable en determinadas circunstancias la inclusión de un documento de Consentimiento Informado a través del cual el paciente otorgue su consentimiento para ser incluido en el registro. En el caso de los menores de edad este consentimiento deberá ser otorgado por sus padres o tutores, permitiendo la participación del menor en el mismo en función de su grado de madurez²⁸⁰.

La creación y uso de los registros con fines de investigación debe ser convenientemente avalada por los correspondientes Comités de Investigación y Ética. Los ficheros deben inscribirse en el Registro General de Protección de Datos, órgano integrado en la Agencia de Protección de Datos²⁸⁴.

Los ficheros constituidos por datos anonimizados o disociados, en los que se ha desligado la identidad del sujeto eliminando los datos de carácter personal, quedan fuera de los requerimientos establecidos por la LOPD, y no precisan de consentimiento informado ni de medidas especiales de seguridad²⁸⁰.

3.- OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2010.
2. Determinar si han existido variaciones en la incidencia de la enfermedad en Aragón entre los años 1991 y 2010.
3. Conocer las variaciones de la incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón en función de las áreas geográficas estudiadas.
4. Determinar la prevalencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón a fecha 31 de diciembre de 2010.
5. Comparar las cifras de incidencia y prevalencia de DM1 en Aragón con las encontradas en otros estudios nacionales e internacionales.
6. Contribuir al conocimiento de la epidemiología de la DM1 en España.
7. Describir las características de los nuevos casos de DM1 en Aragón en el momento del diagnóstico (edad al diagnóstico, existencia de CAD, valor de HbA1c, antecedentes familiares de DM y nacionalidad).
8. Valorar la estacionalidad en la incidencia de la DM1 en Aragón y la influencia de posibles factores desencadenantes (clima e infecciones por enterovirus).
9. Actualizar y completar el archivo del Registro de DM1 en menores de 15 años de Aragón y mantenerlo en funcionamiento más allá del periodo estudiado.
10. Colaborar con la Administración Pública en la planificación de los recursos sanitarios destinados a la atención de los niños diagnosticados de DM1.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional descriptivo, ambispectivo (retrospectivo en los cuatro primeros años y prospectivo en los siguientes), dirigido a estudiar la incidencia de DM1 en la población menor de 15 años de Aragón en el periodo 1991-2010. Así mismo se realiza el análisis de los factores geográficos, las características de los nuevos casos (edad al diagnóstico, existencia de CAD, valor de HbA1c, antecedentes familiares de DM y nacionalidad), la estacionalidad del diagnóstico y del nacimiento y la relación de la incidencia con factores climatológicos y virológicos.

4.2. Ámbito geográfico.

Aragón es una comunidad autónoma de España, situada al noreste de la península ibérica, en Europa Occidental. Está localizada entre los 42 ° 56' y los 39 ° 51' de latitud norte y entre los 2° 10' de longitud oeste y los 0° 46' de longitud este. Está formada por las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel, que engloban un total de 731 municipios distribuidos en 33 comarcas (Figuras 7 y 8).

Su superficie es de 47.719 km², de los cuales 17.274,3 km² (36,2%) pertenecen a la a la provincia de Zaragoza, 15.636,2 km² (32,8%) a la de Huesca y 14.808,7 km² (31%) a la provincia de Teruel. El total representa un 9,43% de la superficie de España, siendo la cuarta comunidad autónoma en tamaño por detrás de Castilla y León, Andalucía y Castilla La Mancha.

Sus límites y fronteras son: por el norte con Francia; por el oeste con las comunidades autónomas de Navarra, La rioja, Castilla y León (provincia de Soria) y Castilla La Mancha (provincias de Guadalajara y Cuenca) y por el este con Cataluña (provincias de Lérida y Tarragona) y Comunidad Valenciana (provincias de Castellón y Valencia).

La orografía de la comunidad tiene como eje central el valle del Ebro, el cual transita entre dos somontanos que preceden a dos grandes formaciones montañosas, el Pirineo al norte y el Sistema Ibérico al sur.

El clima de Aragón puede considerarse como mediterráneo continentalizado. Sin embargo, su orografía irregular origina varios climas o microclimas, desde el de alta montaña de los Pirineos al norte, con hielos perpetuos (glaciares), hasta el de zonas esteparias o semidesérticas, como los Monegros, pasando por el clima continental intenso de la provincia de Teruel.

El clima aragonés se caracteriza por la aridez, producto de su orografía encajada entre cordilleras al norte y al sur, que descarga las lluvias en las zonas elevadas (efecto Foehn), originando un área central de clima predominantemente continental, marcado por la ausencia de precipitaciones y los contrastes térmicos, con inviernos muy fríos y veranos calurosos, y estaciones de transición (primaveras y otoños) cortas y variables. Además, el componente mediterráneo origina un patrón irregular de lluvias con alternancia de años secos y húmedos.

En el valle del Ebro se producen corrientes de aire de noroeste a sureste (denominado cierzo, frío e intenso), y de sureste a noroeste (llamado bochorno, cálido e irregular). La niebla es un fenómeno atmosférico frecuente en el valle y los somontanos durante el otoño y el invierno, produciendo en ocasiones temperaturas más bajas en el valle que en la montaña (fenómeno de inversión térmica)²⁸⁵.

Las temperaturas medias varían en función de la altitud. En el valle del Ebro los inviernos son relativamente moderados, aunque el cierzo disminuye mucho la sensación térmica y las heladas son frecuentes. En verano las temperaturas superan en ocasiones los 40 °C. En las zonas de montaña los inviernos son largos y rigurosos, y las temperaturas medias pueden ser hasta 10 °C más bajas que en el valle.

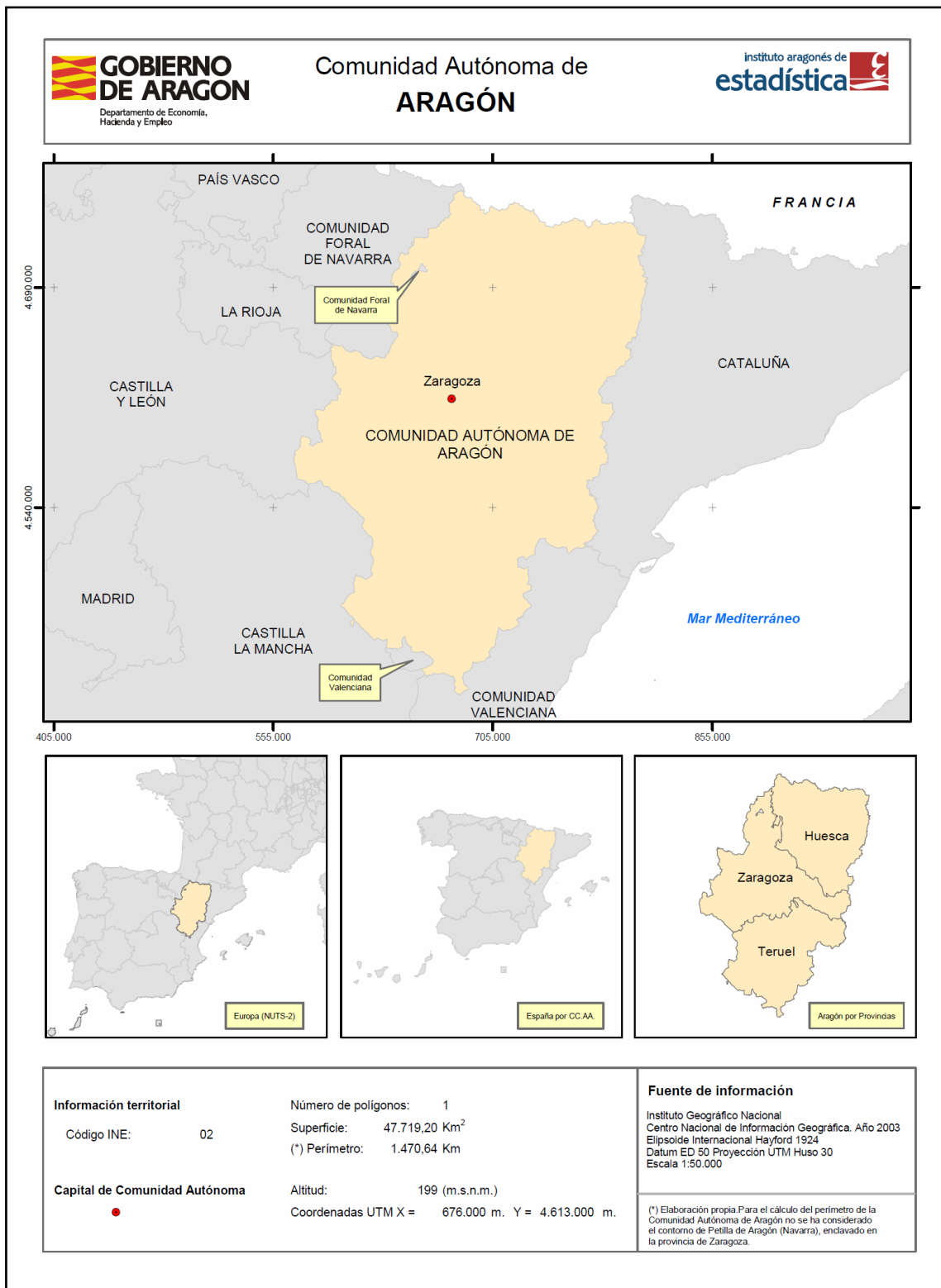


Figura 7. Mapa de Aragón, con sus límites, localización y provincias (tomado del Instituto Aragonés de Estadística).

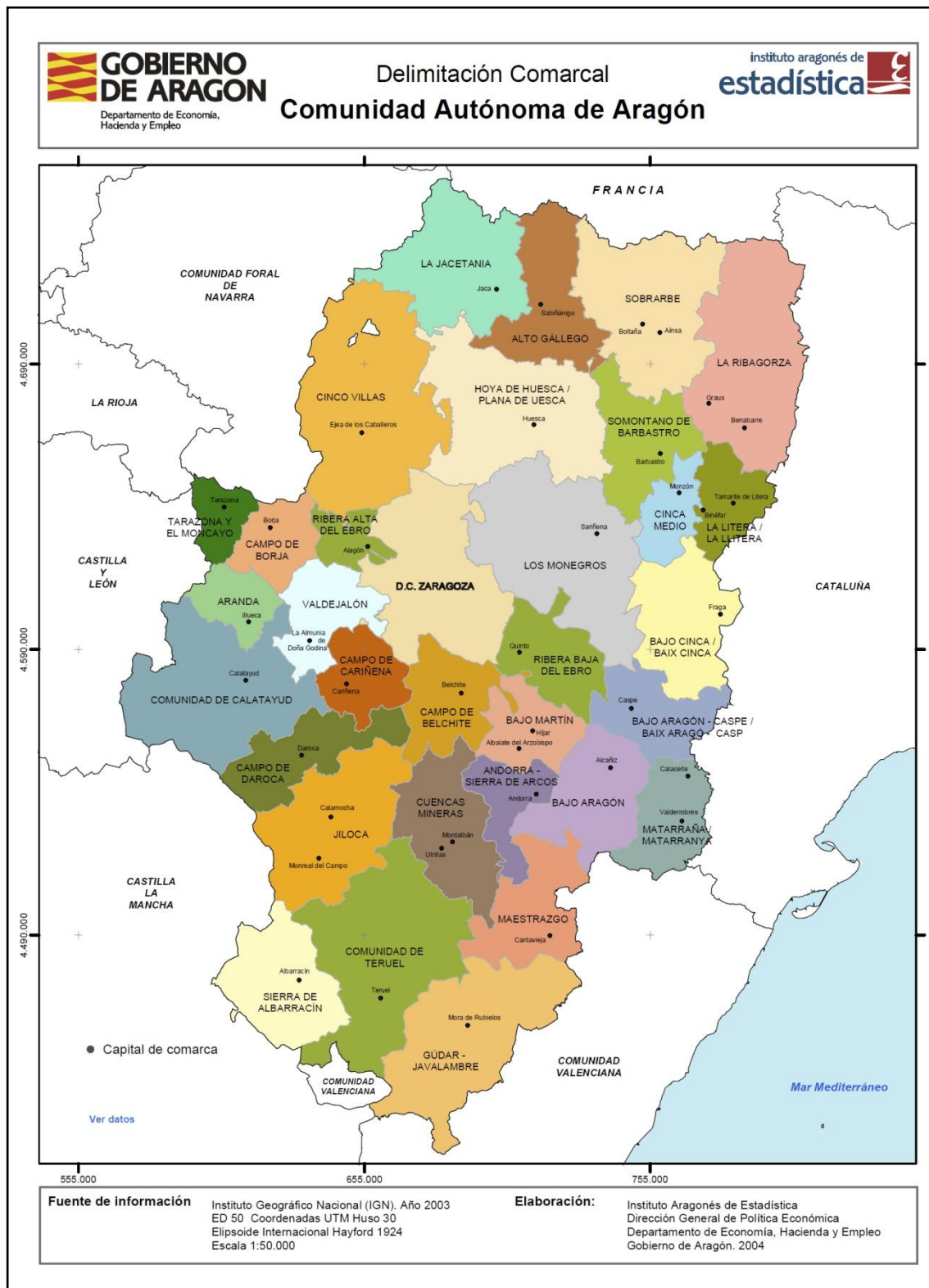


Figura 8. Mapa de las comarcas de Aragón (tomado del Instituto Aragonés de Estadística).

4.3. Ámbito demográfico.

Aragón cuenta con 1.346.293 habitantes a fecha 1 de enero 2011. La población de Zaragoza es de 973.325 (72,29%), la de Huesca de 228.361 habitantes (16,96%) y la de Teruel de 144.607 (10,74%).

La evolución demográfica de Aragón durante el siglo XX se caracterizó por un escaso crecimiento de la población, mientras que la población española casi se duplicó. Las migraciones en la década de 1970 hacia otras regiones españolas más industrializadas y el descenso de la natalidad en las décadas siguientes explicaron el retroceso demográfico de la comunidad, más acusado en las provincias de Huesca y Teruel.

En 2011, el 50,1% de la población aragonesa se concentra en la ciudad de Zaragoza, que es la capital autonómica, con 674.425 habitantes. En 1950 su población suponía el 24% de la población total. Esta variación se ha producido como consecuencia del despoblamiento rural, debido a la escasez de infraestructuras e inversiones públicas en gran parte del territorio. En 1991 Aragón contaba con 1.221.546 habitantes, un 3,10% de la población nacional, con una densidad de población de 25,6 habitantes/km². Desde entonces la población ha crecido casi exclusivamente en las principales ciudades, a un ritmo inferior al de la media española. En 2011 la población aragonesa constituye un 2,85% de la población española. Aragón, con una densidad de población de 28,21 hab/km², es la cuarta comunidad autónoma de España con menor densidad de población, siendo sólo superior a la de Castilla La Mancha, Extremadura y Castilla y León.

En 1991 la proporción de extranjeros residentes en Aragón era de un 0,31% de la población, frente a un 0,91% de media nacional. Esta proporción aumentó hasta un 12,71% de población extranjera en 2011 (ligeramente superior al 12,18% de media nacional). Este gran incremento de población inmigrante se produjo a partir de los años 90, principalmente en el grupo de edad de 15 a 44 años, que constituía más del 75% de la población extranjera censada. Sin embargo, en la última década el porcentaje de población infantil extranjera también ha aumentado considerablemente, y en el año 2011 corresponde a un 15,49% de la población de 0 a 14 años de la comunidad autónoma.

La tabla IX muestra la evolución de la población de Aragón y sus provincias desde el año 1900 a la actualidad. La tabla X muestra la evolución de la densidad de población en Aragón y en España a lo largo del mismo periodo.

| | 1900 | 1950 | 1991 | 2001 | 2011 |
|-----------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Zaragoza | 421.843 | 621.768 | 831.885 | 857.565 | 973.325 |
| Huesca | 244.867 | 236.232 | 210.195 | 205.955 | 228.361 |
| Teruel | 246.001 | 236.002 | 146.737 | 136.233 | 144.607 |
| Aragón | 912.711 | 1.094.002 | 1.188.817 | 1.199.753 | 1.346.293 |

Tabla IX. Evolución de la población aragonesa desde el año 1900. Fuentes: Instituto Aragonés de Estadística. Instituto Nacional de Estadística.

| | 1900 | 1950 | 1991 | 2001 | 2011 |
|---------------|------|------|-------|-------|-------|
| Aragón | 19,1 | 22,9 | 25,6 | 25,14 | 28,21 |
| España | 36,8 | 55,7 | 77,03 | 81,47 | 93,51 |

Tabla X. Evolución de la densidad de población en Aragón y España desde 1900 (habitantes/km²). Fuentes: Instituto Aragonés de Estadística. Instituto Nacional de Estadística.

4.4. Población de estudio.

La población de riesgo correspondiente al estudio es la población aragonesa menor de 15 años a lo largo del periodo 1991-2010.

En el año 1991 la población aragonesa menor de 15 años era de 192.655 personas, que representaban el 16,2% de la población total. Desde ese año fue disminuyendo hasta llegar a un mínimo en 2001, con 148.321 personas (12,36% de la población aragonesa) e iniciar un nuevo aumento, hasta ser en 2010 de 182.608 (13,56% de la población aragonesa). La figura 9 muestra la estructura poblacional de Aragón en 2010 y su comparación con la de 1991.

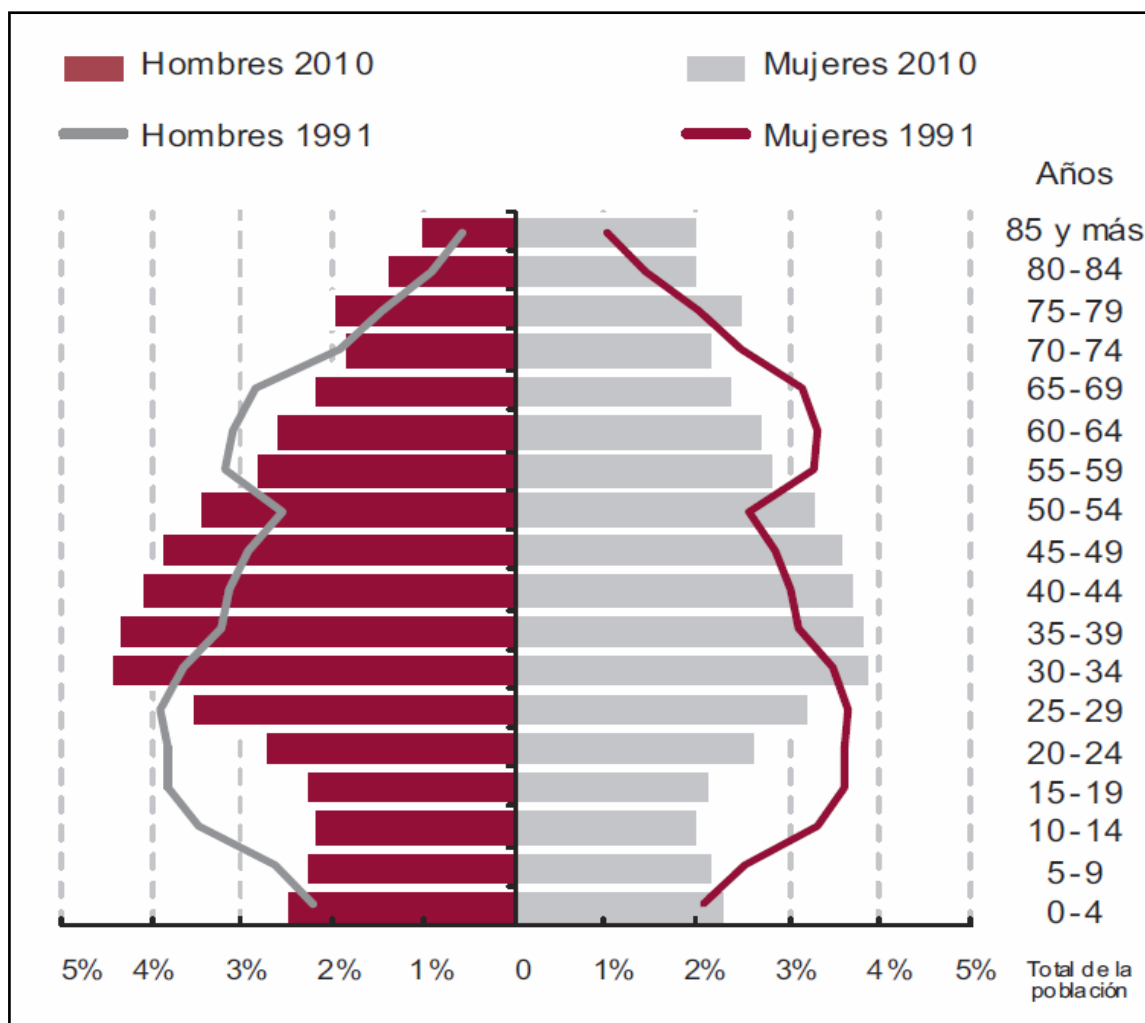


Figura 9. Pirámide de Población de Aragón en 1991 y 2010 (tomada del Instituto Aragonés de Estadística).

Para el presente estudio se han utilizado los datos poblacionales disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE), procedentes del Censo de Población y Viviendas de 1991 para ese año y de la explotación estadística del Padrón Municipal para el año 1996 y para los años 1998-2010²⁸⁶.

Las cifras de población para el periodo 1992-1995 y para el año 1997 se han estimado por interpolación lineal, al no existir cifras poblacionales oficiales publicadas para esos años.

Los datos de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 fueron proporcionados por el Instituto Aragonés de Estadística (IAEST).

Para los cálculos de las tasas de incidencia se ha tenido en cuenta la distribución de la población según sexo, provincia de residencia y grupo de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años) para cada año.

Para analizar la evolución temporal de las tasas de incidencia y otras variables recogidas en el estudio se han establecido cuatro periodos quinquenales a lo largo del periodo estudiado (1991-1995; 1996-2000; 2001-2005; 2006-2010).

Para el cálculo de la tasa de prevalencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón en el momento de finalización del estudio (31/12/2010) se ha utilizado la población aragonesa menor de 15 años a 1 de enero de 2011 (184.688 personas), por ser el dato poblacional más próximo al momento de la estimación.

En el Anexo 1 se muestran las tablas de distribución de la población para cada año del periodo de estudio.

4.5. Identificación de los casos. Criterios de inclusión.

Para conocer la incidencia de DM1 es necesario identificar todos los nuevos casos de la enfermedad que aparecen en la población de riesgo, es decir, todos los nuevos casos diagnosticados en personas menores de 15 años residentes en Aragón.

Por ello se han incluido en el estudio todos los pacientes diagnosticados de DM1 entre el 1 de enero de 1991 el 31 de diciembre de 2010, menores de 15 años de edad en el momento del diagnóstico y residentes en Aragón como mínimo durante los seis meses previos al diagnóstico. Se han excluido los casos de población transeúnte y los pacientes residentes en provincias limítrofes que son controlados en hospitales de Aragón. Se han incluido los pacientes extranjeros siempre que hubiesen residido en la comunidad autónoma durante al menos los seis meses previos al diagnóstico.

Se han incluido los casos que cumplen los siguientes criterios:

- Diagnóstico de diabetes según los criterios internacionales progresivamente establecidos (criterios OMS 1985 para el periodo 1991-1996 y criterios de la ADA a partir de 1997). Todos los casos incluidos en el periodo 1991-1996 cumplen también los criterios de la ADA de 1997.
- Criterios diagnósticos de DM1: dependencia de la insulina, tendencia a la cetosis, exclusión de diabetes secundaria a otras enfermedades (fibrosis quística, etc.) o diabetes tipo MODY.
- Edad inferior a 15 años en el momento del diagnóstico.
- Residencia en la comunidad autónoma de Aragón al menos en los seis meses previos al diagnóstico de la enfermedad.

4.6. Aspectos éticos.

La investigación médica debe garantizar el respeto a los derechos individuales de las personas y cumplir la legislación vigente. El hecho de existir en el registro datos de filiación, necesarios para poder identificar a los pacientes de cara a evitar duplicidades, así como permitir la localización geográfica de los casos, obliga a cumplir

los requisitos relativos a la protección de datos de carácter personal (regulada por la LORTAD y posteriormente por la LOPD).

Por ello, el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en menores de 15 años se creó en 1994 por acuerdo firmado entre el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet y la Dirección General de Salud Pública de Aragón. Dicho registro está incluido como fichero de titularidad pública en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD)²⁸⁴ y su estructura y regulación actualizada se encuentran publicados en el Boletín Oficial de Aragón (DECRETO 114/2010, de 22 de junio de 2010)²⁸⁷.

El órgano responsable del fichero es la Dirección General de Salud Pública del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón. Al contener datos relacionados con la salud de las personas, el fichero está sujeto a las medidas de seguridad de nivel alto exigidas por la AEPD.

Para el análisis estadístico se procedió a la anonimización de los datos contenidos en el fichero mediante la disociación de los datos de filiación personal, a excepción de la provincia de residencia. El análisis de la variabilidad geográfica fue realizado íntegramente en la Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Aragón.

Antes de iniciar las encuestas para la recogida de los casos se informó a los médicos responsables de los pacientes (endocrinólogos pediátricos y de adultos) de los objetivos del estudio, solicitando su formal consentimiento y colaboración.

4.7. Recogida de los datos.

Para poder validar internacionalmente el estudio y comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios internacionales, se ha seguido la metodología propuesta por el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes²²⁴. También se han tenido en cuenta las consideraciones de los estudios multicéntricos DERI, EURODIAB y DIAMOND.

Previamente a iniciar la recogida de datos se invitó a participar en el estudio a todos los profesionales médicos endocrinólogos (pediátricos y de adultos) de los

hospitales y centros médicos de especialidades de la sanidad pública y privada de Aragón, así como del Hospital Militar (actualmente Hospital de la Defensa). Al inicio del periodo de estudio la sanidad pública tenía una cobertura de más del 99% de la población pediátrica de Aragón.

La recogida de los casos comenzó en Junio de 1995, enviándose una carta informativa del estudio con una hoja de declaración de los casos a los centros citados, a todos los pediatras de atención primaria de la comunidad autónoma de Aragón, a las asociaciones de diabéticos y a los servicios de pediatría y endocrinología de los hospitales de las provincias limítrofes al área de estudio (Navarra, La Rioja, Soria, Guadalajara, Valencia, Tarragona y Lérida). Se solicitaba la notificación de todos los casos de DM1 diagnosticados en niños menores de 15 años de edad residentes en Aragón entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1994, para conocer la incidencia de la enfermedad en esta comunidad autónoma².

Posteriormente y desde 1996 se envía a los mismos receptores, con una periodicidad anual, la hoja de declaración de casos junto con una carta informativa del estudio. En la carta se solicita la declaración de los casos diagnosticados en el año anterior, y de años previos en caso de no haber sido declarados en su momento. La hoja de declaración contempla la posibilidad de declaración negativa (cero casos).

La Dirección General de Salud Pública actualiza los listados de los receptores en función de los cambios en la organización del sistema sanitario de la comunidad autónoma y organiza el envío, adjuntando un sobre previamente sellado para facilitar la respuesta con las hojas de declaración cumplimentadas. Habitualmente el envío se realiza en el primer trimestre de cada año, de cara a recibir las declaraciones en los meses siguientes e introducir posteriormente los datos de los nuevos casos.

El fichero se actualiza de nuevo cada año, pudiendo incluir en el mismo a pacientes que no fueron declarados en su momento, o excluirlos cuando se ha comprobado a posteriori que no cumplían los criterios de inclusión (por ejemplo, si se hubiera identificado una diabetes tipo MODY en un paciente diagnosticado inicialmente de DM1).

El registro sigue en funcionamiento en el momento actual. A partir de 2012 (para los casos diagnosticados en 2011) se incluye con el envío una hoja de

consentimiento informado para la participación en el registro para ser cumplimentada por los tutores de los pacientes, y por los propios pacientes en caso de considerarse su madurez legal.

En el anexo 2 se presenta un modelo de carta informativa y de solicitud de notificación de casos. En el anexo 3 se muestra un modelo de hoja de declaración de casos.

4.7.1. Notificación de los casos.

A continuación se describen la fuente principal y las fuentes secundarias utilizadas para la notificación de los casos de DM1 incluidos en el registro. El sistema de notificación anual explicado se ha utilizado para todas las fuentes de declaración excepto el sistema CMBD y las colonias y campamentos de niños diabéticos.

4.7.1.1. Fuente principal.

La fuente principal de información ha sido la declaración de los casos nuevos de DM1 por parte de los equipos sanitarios responsables de la atención a los pacientes diabéticos de Aragón, mediante el sistema de notificación anual descrito. En total han participado 24 centros:

- Servicios de endocrinología hospitalarios (pediátricos, de adultos y Hospital Militar): 9 hospitales.
- Hospitales públicos de las provincias limítrofes con Aragón. 8 hospitales.
- Centros Médicos de Especialidades: 7 centros.

4.7.1.2. Fuentes secundarias.

Las fuentes secundarias de declaración de los casos, independientes de la principal, utilizadas en el registro han sido:

- Pediatras de atención primaria: Para poder utilizar esta fuente, se solicitó a las Direcciones de Atención Primaria de cada provincia los listados de los pediatras (o en su caso de los médicos de familia o puericultores) que

ocupaban las plazas de pediatría de los centros de salud de la comunidad autónoma. Posteriormente la dirección General de Salud Pública actualiza estos listados en base a la organización de la asistencia sanitaria, incluyendo además a los coordinadores de los equipos de atención primaria.

- Consultas privadas de endocrinólogos: Para ello se envía la hoja de notificación a los endocrinólogos que forman parte de la Sociedad Aragonesa de Endocrinología.
- Centros privados de asistencia médica (mutuas y clínicas).
- Asociaciones de Diabéticos en Aragón: Desde el inicio del estudio se incluyeron 4 asociaciones de pacientes, siendo informadas de la metodología del estudio y consultadas anualmente para remitir el listado de los nuevos miembros de la asociación que cumplen criterios para ser incluidos en el registro. Estas asociaciones están formadas por pacientes residentes en la comunidad autónoma que voluntariamente acceden a pertenecer a ellas. El listado de asociaciones se ha ido actualizando, consultándose 6 asociaciones para los debuts correspondientes al año 2010.
- Colonias y campamentos de niños diabéticos: Desde el año 1983 y hasta el año 2008 se han realizado en la comunidad autónoma campamentos de verano y colonias para niños diabéticos de 8 a 15 años de edad, organizados por la Unidad de Diabetes del Hospital Infantil Miguel Servet y la Asociación para la Educación de Niños y Jóvenes Diabéticos en el Tiempo Libre. Los listados de asistentes a estas actividades se han utilizado también como fuente de notificación de casos.
- Conjunto mínimo básico de datos: a partir del año 2005 se añadió como fuente secundaria la revisión del sistema Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), de forma que anualmente se revisan todas las altas codificadas como “Diabetes Mellitus” (código diagnóstico 250) en menores de 15 años en hospitales pertenecientes al Servicio Aragonés de Salud. Se comprueba si los casos así identificados están incorporados al registro, y en caso de no estarlo se investigan las historias clínicas hospitalarias para comprobar si cumplen criterios de inclusión. La mayoría de los pacientes investigados a

partir de esta fuente no cumplen los criterios (pacientes residentes en otras comunidades autónomas, otros tipos de diabetes, etc.), pero su utilización permite identificar algunos pacientes que sí los cumplen pero no han sido notificados por otras fuentes de declaración, mejorando así la exhaustividad del registro. Algunos registros estandarizados de enfermedades incorporan el sistema CMBD a la fuente principal, pero en este caso se ha considerado fuente secundaria al no haberse utilizado a lo largo de todo el periodo estudiado. La revisión del sistema CMBD se realizó para los diagnósticos registrados desde 1997, año de implantación definitiva del sistema.

Al diseñar el registro se consideró también utilizar otras fuentes de información referidas en otros estudios (registros de laboratorios farmacéuticos, prescripciones de insulina, datos de pacientes excluidos del servicio militar obligatorio, etc.), desestimándose por aportar información escasa o de dudosa validación.

4.7.2. Revisión de historias clínicas.

Se ha recurrido a la revisión de historias clínicas hospitalarias para completar datos ausentes en las hojas de declaración, y también en caso de existir discrepancias entre los datos notificados por dos fuentes distintas para un mismo paciente.

4.7.3. Datos recogidos en el registro.

La ficha de declaración de los casos para su inclusión en el registro incluye la siguiente información:

Datos de filiación personal: Nombre y apellidos, sexo, fecha y localidad de nacimiento (país de nacimiento en caso de no haber nacido en España), municipio y provincia de residencia, nacionalidad de los padres del paciente.

Antecedentes familiares: Existencia de antecedentes familiares de DM1 y DM2 de primer orden (padres o hermanos) o segundo orden (abuelos, tíos o primos), con su edad actual y edad del diagnóstico.

Datos del diagnóstico: Fecha del diagnóstico y del inicio de tratamiento con insulina, existencia de CAD al diagnóstico (definida por un pH igual o inferior a 7,30 y/o por un HCO_3^- igual o inferior a 15 mEq/L en la analítica inicial), necesidad de hospitalización al diagnóstico y valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al diagnóstico (este dato estaba recogido en los pacientes diagnosticados a partir del 1 de enero de 1996).

Además, la hoja incluye la identificación del notificador (nombre completo y centro de trabajo), la fecha de notificación y un apartado para comunicar la declaración negativa si no se ha identificado ningún caso nuevo en el año correspondiente. El anexo 3 muestra un modelo actualizado de la hoja de notificación.

De cara al análisis de los datos se ha diferenciado a los pacientes entre origen español e inmigrante, asignándose el origen inmigrante cuando uno o ambos progenitores del paciente son de nacionalidad extranjera, independientemente del país de nacimiento del niño.

4.7.4. Recogida de datos meteorológicos.

Para estudiar la posible influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1 se han utilizado los datos de temperatura y pluviometría registrados en Aragón para cada mes del periodo 1991-2010, obtenidos a partir de las mediciones de las estaciones meteorológicas de la Agencia Estatal de Meteorología y suministrados por el Instituto Aragonés de Estadística. Se seleccionaron como representativos de cada provincia los correspondientes a las estaciones meteorológicas del Aeropuerto de Zaragoza, Aeropuerto de Monflorite (Huesca) y Teruel capital, por ser los utilizados habitualmente por el IAEST para los informes anuales de la comunidad autónoma. Se obtuvieron las temperaturas y pluviometrías medias (mensuales y anuales) de Aragón calculando los promedios de las tres provincias. El anexo 4 muestra las tablas de temperatura y pluviometría utilizadas en el estudio, así como las gráficas que las resumen.

4.7.5. Recogida de datos virológicos.

Para estudiar la posible influencia de factores infecciosos en la incidencia de DM1 se utilizaron los datos de los aislamientos de enterovirus realizados en el periodo 1996-2010 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Miguel Servet, centro de referencia en Aragón. Se seleccionaron los aislamientos realizados por técnica de cultivo, desechando los aislamientos realizados por PCR por realizarse ésta en pocos casos y únicamente en los años más recientes del periodo estudiado. Los datos se analizaron en función de la fecha del aislamiento y la muestra de origen.

4.8. Análisis estadístico de los datos.

La metodología empleada es la utilizada en los estudios internacionales y recomendada por el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de diabetes²²⁴.

4.8.1. Método captura-recaptura.

Para poder calcular el grado de exhaustividad del registro en la identificación de los casos y estimar el número real de casos incidentes en la población se ha utilizado el método captura-recaptura.

Este método no es perfecto, ya que no puede dar una estimación con absoluta exactitud, pero permite realizar una aproximación a la incidencia y prevalencia reales en la población estudiada. En función de los casos identificados simultáneamente por ambas fuentes, los notificados por la fuente principal pero no por la secundaria y los identificados por la secundaria pero no por la principal, se puede calcular, en términos de probabilidad, el número de casos no identificados por ninguna de las dos y el número estimado de casos en la población estudiada, con un intervalo de confianza del 95%.

A partir de estos datos podemos conocer también el grado de exhaustividad de cada una de las fuentes (proporción de los casos estimados que ha detectado cada fuente), el grado de exhaustividad global del registro (proporción de los casos estimados que se han detectado) y la probabilidad de que un caso no sea notificado por ninguna de las dos fuentes. Cuando el nivel de exhaustividad del registro es superior al 80-90% se

considera que el grado de declaración es correcto. A continuación se muestran las fórmulas del método captura-recaptura utilizadas en el estudio.

Número total de casos estimados:

$$N = \frac{(M + 1)(n + 1)}{(m + 1)} - 1$$

Intervalo de confianza al 95% para el número de casos estimados:

$$\text{Intervalo de confianza del 95\%: } N \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(N)}$$

$$\text{Var}(N) = \frac{(M + 1)(n + 1)(M - m)(n - m)}{(m + 1)^2(m + 2)}$$

Donde:

N: número total de casos estimados.

M: número de casos identificados por la primera fuente.

n: número de casos identificados por la/s fuente/s secundaria/s.

m: número de casos identificados por las fuentes primaria y secundaria/s.

Var(N): varianza de N.

Exhaustividad de la fuente principal (%):

$$S(1) = \frac{M}{N} \times 100$$

Exhaustividad de la/s fuente/s secundaria/s (%):

$$S(2) = \frac{n}{N} \times 100$$

Exhaustividad conjunta de ambas fuentes (%):

$$S(1,2) = \frac{M + n - m}{N} \times 100$$

En la práctica el cálculo se puede simplificar utilizando las siguientes fórmulas:

Exhaustividad de la fuente principal:

$$Ea = (a + c)/N$$

$$Ea(\%) = (a + c) \times 100/N$$

Exhaustividad de la/s fuente/s secundaria/s:

$$Eb = (a + b)/N$$

$$Eb(\%) = (a + b) \times 100/N$$

Probabilidad de escapar a ambas fuentes:

$$X/N = (1 - Ea)(1 - Eb)$$

Exhaustividad conjunta de ambas fuentes:

$$Eab = 1 - X/N$$

$$Eab(\%) = \left(1 - \frac{X}{N}\right) \times 100$$

Donde:

a: casos identificados por la fuente primaria y también por la secundaria

b: casos identificados por la fuente secundaria pero no por la primaria.

c: casos identificados por la fuente primaria pero no por la secundaria

X: número de casos no identificados ni por la fuente primaria ni por la secundaria.

También se puede calcular de forma sencilla el número de casos no identificados ni por la fuente primaria ni por la secundaria:

$$X = N - (a + b + c)$$

En los estudios epidemiológicos se define como nivel de seguridad (o índice de cobertura) de una fuente a la exhaustividad de la misma. Así mismo, se define como nivel de seguridad (o índice de cobertura) del registro a la exhaustividad conjunta de las fuentes.

El número de casos estimados se redondeó a número entero para el cálculo de las tasas de incidencia.

4.8.2. Cálculo de las tasas de incidencia y prevalencia.

Para el cálculo de las tasas crudas de incidencia se ha utilizado como numerador el número de casos estimados de DM1 y como denominador la población en riesgo correspondiente en cada caso, según el periodo, provincia, sexo ó grupo de edad analizado. El intervalo de confianza al 95% para las tasas de incidencia y prevalencia se ha calculado utilizando la distribución de Poisson, mediante las tablas publicadas por Haenszel et al (Anexo 5)²⁸⁸. Todas las tasas de incidencia obtenidas se han expresado en casos/100.000 habitantes/año, y las tasas de prevalencia en casos/1.000 habitantes

Para poder establecer comparaciones con otros estudios se ha realizado el ajuste directo de tasas, utilizando para ello una población de referencia compuesta por un número igual de niños para cada sexo y grupo de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años). Esta población de referencia es la utilizada en los estudios internacionales DIAMOND y EURODIAB.

Para comparar la incidencia de DM1 entre las provincias aragonesas se ha utilizado el ajuste por el método indirecto, aplicando las tasas específicas de incidencia de DM1 en Aragón a la distribución de población de cada una de las provincias.

Para analizar la evolución temporal de las tasas de incidencia se aplicó un modelo de regresión lineal de Poisson.

4.8.3. Análisis de la variabilidad geográfica.

Para analizar la variabilidad geográfica de la incidencia de DM1 en Aragón se utilizó un modelo de análisis bayesiano, utilizando como unidad de análisis la Zona Básica de Salud (ZBS).

Para este apartado del estudio se utilizaron únicamente los casos diagnosticados entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de Diciembre de 2009. Se asignó cada caso a su ZBS de residencia. En enero del 2009 Aragón contaba con 122 ZBS. A mitad de periodo de estudio, en el año 2002, el rango de población de las ZBS osciló entre 909 habitantes (ZBS: Abiego) y 38.962 habitantes (ZBS: Sagasta-Ruiseñores).

Para cada ZBS, se obtuvieron las Razones de Incidencia Estandarizada (RIE) de DM1 por edad y sexo, utilizando como tasa de referencia la incidencia de DM1 en menores de 15 años del total de Aragón durante el periodo de estudio. Para el cálculo de tasas se utilizó la población de la Base de Datos de Usuario (BDU) del sistema sanitario de Aragón en dicho periodo.

Se aplicó el modelo de método estadístico bayesiano propuesto por Besag, York y Mollie (BYM). El modelo de BYM se especifica como un modelo lineal generalizado mixto con variable respuesta de Poisson, que estima el riesgo de un área determinada considerando la influencia espacial de las áreas vecinas. A partir de dicho modelo se obtuvieron las Razones de Incidencia Estandarizada suavizadas (RIE suavizadas) para cada zona básica de salud.

La estimación del riesgo relativo (RR) se realizó mediante la media de la distribución posterior y su intervalo de credibilidad al 95%. Esta distribución se obtuvo utilizando Métodos de Monte Carlo basados en las cadenas de Markov. Se implementó un modelo para los niños, otro para las niñas y otro para niños y niñas conjuntamente.

4.8.4. Otros métodos estadísticos utilizados.

La descripción de las variables cualitativas se ha realizado atendiendo a la distribución de sus frecuencias. Para las variables cuantitativas se han utilizado los estadísticos de tendencia central (media, mediana y moda), los estadísticos de dispersión (varianza y desviación típica) y la distribución de frecuencias agrupadas.

El grado de asociación o independencia de las variables cualitativas se ha realizado utilizando el test de Chi cuadrado (χ^2), aplicando la corrección de Yates cuando fue necesario. La relación entre variables cualitativas y cuantitativas se ha estudiado mediante la prueba “t” de Student o el análisis de la varianza (ANOVA), comprobando previamente la normalidad de la variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En caso de no cumplirse los criterios de normalidad se han utilizado el test de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis.

Se han estudiado las correlaciones mediante el test de correlación de Pearson, utilizando el test de correlación de Spearman cuando el primero no estuviese indicado.

Los patrones de distribución mensual y estacional se han contrastado utilizando test no paramétricos de Chi cuadrado. Se definieron las estaciones de forma trimestral, utilizando meses enteros (invierno= enero, febrero y marzo; primavera= abril, mayo y junio; verano= julio, agosto y septiembre; otoño= octubre, noviembre y diciembre). Los Índices de Variación Estacional (IVE) se han calculado por descomposición estacional, utilizando el método de las medias móviles.

Los valores de $p < 0,05$ se han considerado estadísticamente significativos.

4.9. Medios informáticos.

Para la realización de los cálculos se han utilizado los programas estadísticos Excel 2007, PASW Statistics (SPSS) 18.0, Epi Info 7, Epidat 3.1 y Epidat 4.0, STATA 11.0 y WINBUGS 1.4.3. La redacción y composición del texto se ha realizado con Word 2007. La impresión y grabación del mismo en soporte informático se ha realizado en formato Adobe PDF.

5.- RESULTADOS.

5.1. Estudio de la incidencia de DM1 en Aragón durante el periodo 1991-2010.

5.1.1. Participación de las fuentes de notificación de los casos.

El cálculo del grado de participación de las distintas fuentes en función del número de cartas contestadas, incluyendo las declaraciones negativas, no se pudo realizar por no estar recogido el dato del número de encuestas negativas recibidas para todos los años del periodo. Tampoco se conservan los datos correspondientes a casos notificados pero que no se incluyeron en el registro por no cumplir los criterios de inclusión. Además, en ocasiones se recibieron varias encuestas respondidas para el mismo año desde un centro notificador o se recibió una declaración negativa conjunta a partir de varios notificadores del mismo centro, hecho que dificulta conocer con exactitud el grado de participación de las diversas fuentes.

Se observó una muy alta participación de los Servicios Hospitalarios de Endocrinología y de los consultorios de especialidades, con respuesta anual por parte de casi todos los centros. Se comprobó también una alta participación de los pediatras de atención primaria (alrededor de un 60%), siendo más escasa la participación de las clínicas y mutuas privadas y de las consultas privadas de endocrinólogos. Las asociaciones de diabéticos también mostraron una alta participación, principalmente a través de la asociación autonómica ADE-Aragón, que comunicó anualmente los datos de los nuevos afiliados. Los listados de asistentes a campamentos y colonias de niños diabéticos fueron consultados anualmente a través de los organizadores de los mismos.

5.1.2. Notificación de los casos de DM1 por las distintas fuentes.

En total se notificaron 569 casos que cumplen los criterios de inclusión en el registro durante el periodo de estudio. 555 casos (97,54% de los mismos) fueron declarados por la fuente principal (Servicios de Endocrinología hospitalarios y de los Centros Médicos de Especialidades). 372 casos (65,38%) fueron identificados por las fuentes secundarias. 358 casos (62,92%) fueron notificados por ambas fuentes conjuntamente. 247 casos (43,41%) fueron notificados por los pediatras y médicos de Atención Primaria, 123 (21,61%) a partir de los campamentos de diabéticos, 106

(18,63%) por las asociaciones de diabéticos, 5 casos (0,88%) por las consultas privadas y 4 casos (0,70%) a través de las mutuas y clínicas privadas. A través de CMBD se notificó un caso (0,18%) que no había sido declarado por otras fuentes.

| Fuente de notificación | Número de casos notificados | Porcentaje de casos notificados |
|---|------------------------------------|--|
| Fuente principal (Servicios de endocrinología y CME) | 555 | 97,54% |
| Pediatras y médicos de Atención Primaria | 247 | 43,41% |
| Campamentos de niños diabéticos | 123 | 21,61% |
| Asociaciones de Diabéticos | 106 | 18,63% |
| Consultas privadas | 5 | 0,88% |
| Clínicas y mutuas | 4 | 0,70% |
| CMBD | 1 | 0,18% |

Tabla XI. Número y porcentaje de casos declarado por las diferentes fuentes.

Se notificaron 208 casos por una única fuente (197 por la fuente principal y 11 por una de las fuentes secundarias), 256 casos por dos fuentes, 99 casos por tres fuentes y 6 casos por cuatro fuentes distintas de declaración (tabla XII).

| Número de fuentes que notifican el caso | Número de casos notificados | Porcentaje de casos notificados |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| 1 | 208 | 36,56% |
| 2 | 256 | 44,99% |
| 3 | 99 | 17,40% |
| 4 | 6 | 1,05% |

Tabla XII. Número de casos que han sido notificados por 1, 2, 3 ó 4 fuentes diferentes.

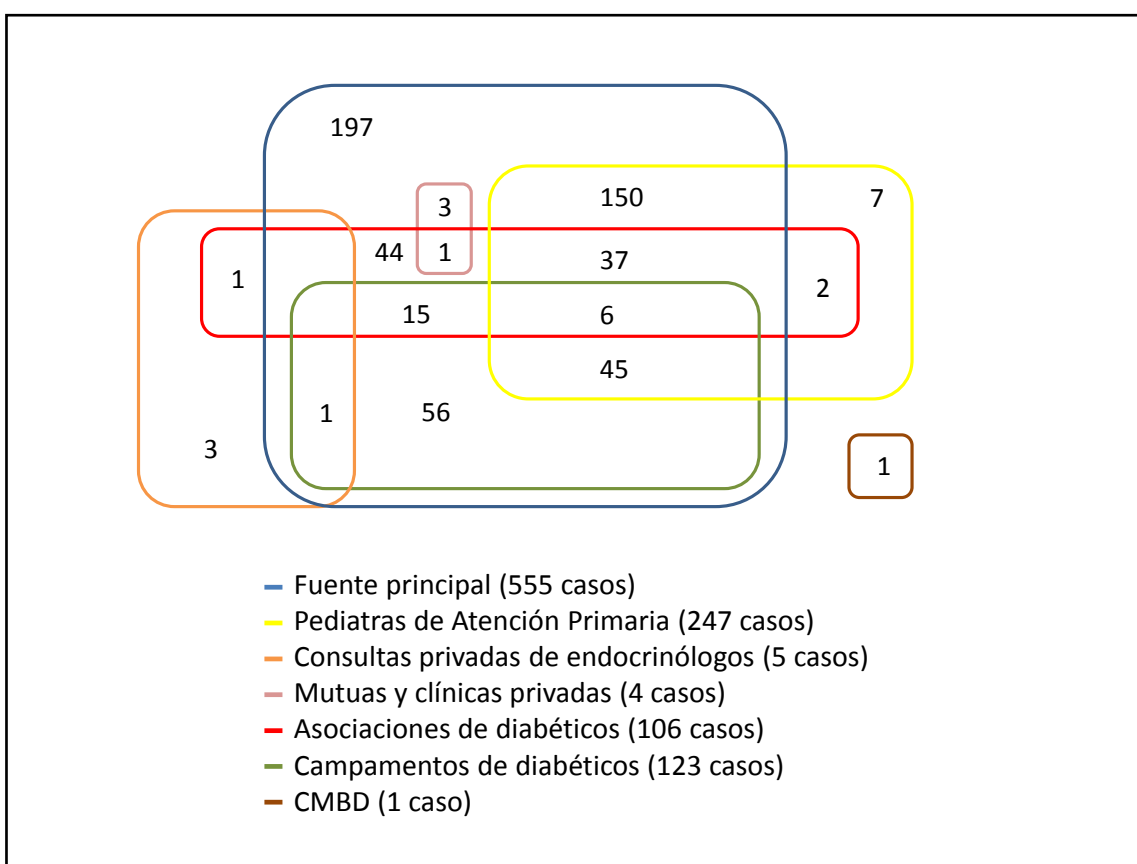


Figura 10. Número de casos incluidos en el registro en función de las fuentes de notificación. Las cifras muestran el número de casos en cada subconjunto originado a partir de las intersecciones de las distintas fuentes.

La tabla XIII muestra el número de casos notificados para cada año del estudio, así como el número y porcentaje de casos notificados por la fuente principal y las fuentes secundarias.

| Año | Casos notificados | Fuente principal (M) | Fuente secundaria (n) | Ambas fuentes (m) |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 1991 | 29 | 29 (100%) | 23 (79,31%) | 23 (79,31%) |
| 1992 | 29 | 28 (96,55%) | 23 (79,31%) | 22 (75,86%) |
| 1993 | 28 | 27 (96,43%) | 24 (85,71%) | 23 (82,14%) |
| 1994 | 29 | 29 (100%) | 22 (75,86%) | 22 (75,86%) |
| 1995 | 28 | 27 (96,43%) | 20 (71,43%) | 19 (67,86%) |
| 1996 | 25 | 25 (100%) | 15 (60,00%) | 15 (60,00%) |
| 1997 | 25 | 25 (100%) | 16 (64,00%) | 16 (64,00%) |
| 1998 | 26 | 26 (100%) | 17 (65,38%) | 17 (65,38%) |
| 1999 | 33 | 32 (96,97%) | 21 (63,64%) | 20 (60,61%) |
| 2000 | 19 | 18 (94,74%) | 15 (78,95%) | 14 (73,68%) |
| 2001 | 26 | 26 (100%) | 18 (69,23%) | 18 (69,23%) |
| 2002 | 38 | 37 (97,37%) | 28 (73,68%) | 27 (71,05%) |
| 2003 | 16 | 16 (100%) | 6 (37,50%) | 6 (37,50%) |
| 2004 | 16 | 16 (100%) | 8 (50,00%) | 8 (50,00%) |
| 2005 | 28 | 28 (100%) | 16 (57,14%) | 16 (57,14%) |
| 2006 | 24 | 21 (87,50%) | 14 (58,33%) | 11 (45,83%) |
| 2007 | 42 | 40 (95,24%) | 23 (54,76%) | 21 (50,00%) |
| 2008 | 38 | 37 (97,37%) | 21 (55,26%) | 20 (52,63%) |
| 2009 | 35 | 35 (100%) | 22 (62,86%) | 22 (62,86%) |
| 2010 | 35 | 33 (94,29%) | 20 (57,14%) | 18 (51,43%) |
| Periodo 1991-2010 | 569 | 555 (97,64%) | 372 (65,38%) | 358 (62,92%) |

Tabla XIII. Número de casos notificados para cada año del estudio, número de casos notificados por la fuente principal, las fuentes secundarias y ambas fuentes, con sus respectivos porcentajes para cada año.

5.1.3. Estimación de los casos de DM1 según el método de captura-recaptura.

La tabla XIII recoge los casos de DM1 notificados en el periodo 1991-2010 por la fuente principal, por el conjunto de fuentes secundarias y por ambas fuentes. Con estos datos se estimó el número total de casos en la población a partir del método de captura-recaptura, utilizando las fórmulas descritas en el capítulo “Material y métodos”.

Así, aplicando la fórmula de Chapman, el número de casos estimados en la población de estudio en el periodo 1991-2010 sería:

$$N = \frac{(M + 1)(n + 1)}{(m + 1)} - 1 = \frac{(555 + 1)(372 + 1)}{(358 + 1)} - 1 = 576,68$$

El intervalo de confianza al 95% del valor estimado de N sería:

$$\text{Intervalo de confianza del 95\%: } N \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(N)}$$

$$\text{Var}(N) = \frac{(M + 1)(n + 1)(M - m)(n - m)}{(m + 1)^2(m + 2)} = \frac{(555 + 1)(372 + 1)(197)(14)}{(358 + 1)^2(358 + 2)} = 12,33$$

$$\text{IC95\%: } 576,68 \pm 1,96\sqrt{12,33} = 576,68 \pm 6,88 = 569,80 - 583,56$$

Es decir, el número de casos estimados de DM1 en la población aragonesa menor de 15 años en el periodo 1991-2010, calculado a partir del método de captura-recaptura fue de 577 casos (IC95%: 570-584).

La tabla XIV muestra el número de casos estimado para cada año del periodo de estudio, calculados mediante las mismas fórmulas.

| Año | Casos observados | M | n | m | Casos estimados (N) | Varianza | Intervalo de confianza al 95% |
|--------------------------|------------------|-----|-----|-----|---------------------|----------|-------------------------------|
| 1991 | 29 | 29 | 23 | 23 | 29,00 (29) | 0,00 | 29,00-29,00 |
| 1992 | 29 | 28 | 23 | 22 | 29,26 (29) | 0,33 | 28,14-30,38 |
| 1993 | 28 | 27 | 24 | 23 | 28,17 (28) | 0,19 | 27,30-29,03 |
| 1994 | 29 | 29 | 22 | 22 | 29,00 (29) | 0,00 | 29,00-29,00 |
| 1995 | 28 | 27 | 20 | 19 | 28,40 (28) | 0,56 | 26,93-29,87 |
| 1996 | 25 | 25 | 15 | 15 | 25,00 (25) | 0,00 | 25,00-25,00 |
| 1997 | 25 | 25 | 16 | 16 | 25,00 (25) | 0,00 | 25,00-25,00 |
| 1998 | 26 | 26 | 17 | 17 | 26,00 (26) | 0,00 | 26,00-26,00 |
| 1999 | 33 | 32 | 21 | 20 | 33,57 (34) | 0,90 | 31,71-35,43 |
| 2000 | 19 | 18 | 15 | 14 | 19,27 (19) | 0,34 | 18,13-20,41 |
| 2001 | 26 | 26 | 18 | 18 | 26,00 (26) | 0,00 | 26,00-26,00 |
| 2002 | 38 | 37 | 28 | 27 | 38,36 (38) | 0,48 | 36,99-39,72 |
| 2003 | 16 | 16 | 6 | 6 | 16,00 (16) | 0,00 | 16,00-16,00 |
| 2004 | 16 | 16 | 8 | 8 | 16,00 (16) | 0,00 | 16,00-16,00 |
| 2005 | 28 | 28 | 16 | 16 | 28,00 (28) | 0,00 | 28,00-28,00 |
| 2006 | 24 | 21 | 14 | 11 | 26,50 (26) | 5,29 | 21,99-31,01 |
| 2007 | 42 | 40 | 23 | 21 | 43,73 (44) | 3,36 | 40,14-47,32 |
| 2008 | 38 | 37 | 21 | 20 | 38,81 (39) | 1,46 | 36,44-41,18 |
| 2009 | 35 | 35 | 22 | 22 | 35,00 (35) | 0,00 | 35,00-35,00 |
| 2010 | 35 | 33 | 20 | 18 | 36,58 (37) | 2,97 | 33,20-39,95 |
| Periodo 1991-2010 | 569 | 555 | 372 | 358 | 576,68 (577) | 12,33 | 569,80-583,56 |

Tabla XIV. Número de casos observados y estimados para cada año del estudio, varianza e intervalo de confianza al 95% para el número de casos estimados, calculados mediante las fórmulas descritas para el método de captura-recaptura. M: Número de casos notificados por la fuente primaria. n: número de casos notificados por la fuente secundaria. m: número de casos notificados por ambas fuentes. N: número de casos estimados.

5.1.4. Exhaustividad del estudio de incidencia.

A partir de los casos estimados se calculó la cobertura o nivel de seguridad del registro y la exhaustividad o nivel de seguridad de las fuentes.

Exhaustividad de la fuente principal:

$$S(1) = \frac{M}{N} \times 100 = \frac{555}{576,68} \times 100 = 96,24\%$$

Exhaustividad de las fuentes secundarias:

$$S(2) = \frac{n}{N} \times 100 = \frac{372}{576,68} \times 100 = 64,51\%$$

Nivel de seguridad del registro (NSR) o exhaustividad conjunta de ambas fuentes:

$$NSR = \frac{M + n - m}{N} \times 100 = \frac{555 + 372 - 358}{576,68} \times 100 = 98,67\%$$

Probabilidad de escapar a ambas fuentes:

$$\frac{X}{N} = \frac{576,68 - 569}{576,68} = 0,0133 (1,33\%)$$

La tabla XV muestra la exhaustividad de la fuente principal, de la fuente secundaria y la exhaustividad conjunta, así como la probabilidad de escapar a ambas fuentes, para cada año del registro.

| Año | Casos estimados | Exhaustividad de la fuente principal (%) | Exhaustividad de la fuente secundaria (%) | Exhaustividad conjunta (%) | Probabilidad de escapar a ambas fuentes (%) |
|--------------------------|------------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| 1991 | 29,00 | 100,00 | 79,31 | 100,00 | 0,00 |
| 1992 | 29,26 | 95,69 | 78,60 | 99,11 | 0,89 |
| 1993 | 28,17 | 95,86 | 85,21 | 99,41 | 0,59 |
| 1994 | 29,00 | 100,00 | 75,86 | 100,00 | 0,00 |
| 1995 | 28,40 | 95,07 | 70,42 | 98,59 | 1,41 |
| 1996 | 25,00 | 100,00 | 60,00 | 100,00 | 0,00 |
| 1997 | 25,00 | 100,00 | 64,00 | 100,00 | 0,00 |
| 1998 | 26,00 | 100,00 | 65,38 | 100,00 | 0,00 |
| 1999 | 33,57 | 95,32 | 62,55 | 98,30 | 1,70 |
| 2000 | 19,27 | 93,43 | 77,85 | 98,62 | 1,38 |
| 2001 | 26,00 | 100,00 | 69,23 | 100,00 | 0,00 |
| 2002 | 38,36 | 96,46 | 73,00 | 99,07 | 0,93 |
| 2003 | 16,00 | 100,00 | 37,50 | 100,00 | 0,00 |
| 2004 | 16,00 | 100,00 | 50,00 | 100,00 | 0,00 |
| 2005 | 28,00 | 100,00 | 57,14 | 100,00 | 0,00 |
| 2006 | 26,50 | 79,25 | 52,83 | 90,57 | 9,43 |
| 2007 | 43,73 | 91,48 | 52,60 | 96,05 | 3,95 |
| 2008 | 38,81 | 95,34 | 54,11 | 97,91 | 2,09 |
| 2009 | 35,00 | 100,00 | 62,86 | 100,00 | 0,00 |
| 2010 | 36,58 | 90,22 | 54,68 | 95,68 | 4,32 |
| Periodo 1991-2010 | 576,68 | 96,24 | 64,51 | 98,67 | 1,33 |

Tabla XV. Número de casos estimados, exhaustividad de las fuentes, exhaustividad conjunta y probabilidad de escapar a ambas fuentes para cada año del registro.

5.1.5. Tasas de incidencia anuales brutas y ajustadas. Tendencia de la incidencia a lo largo del periodo 1991-2010.

Se notificaron 569 casos de DM1 en menores de 15 años en Aragón en el periodo 1991-2010. El número de casos estimados por el método captura-recaptura fue de 577. La tasa de incidencia media anual fue de 17,43 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 16,03-18,94). La tasa de incidencia ajustada a la población de referencia (estandarización directa) fue de 17,10 casos/100.000 habitantes/año (IC95%: 15,73-18,58).

Se encontró un aumento significativo de la incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón a lo largo del periodo 1991-2010, con un incremento medio anual de un 1,8% (IC95%: 0,4-3,2; $p=0,01$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de incremento según sexos ($p=0,84$) ni grupos de edad ($p=0,97$). Los años de mayor incidencia fueron 2007 y 2002, y los de menor incidencia 2003 y 2004.

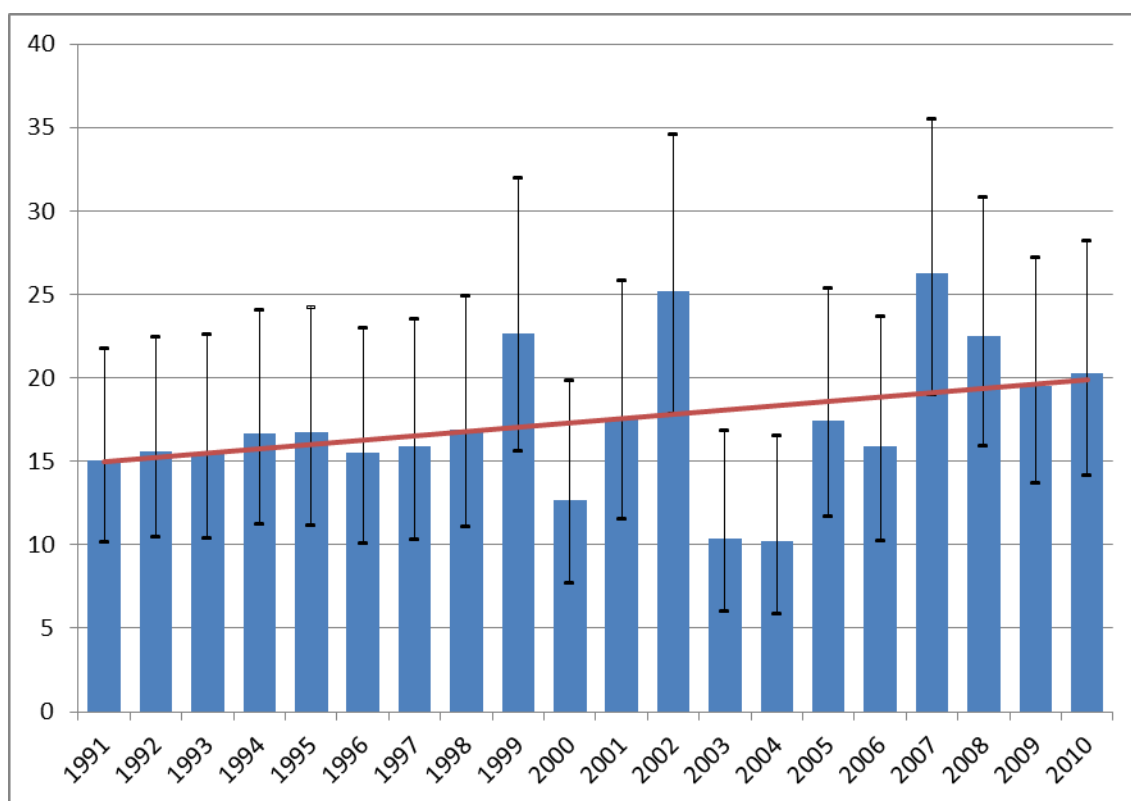


Figura 11. Tasas de incidencia brutas de DM1 en Aragón para cada año del registro (casos/100.000 habitantes/año), calculadas a partir del número de casos estimados, con su intervalo de confianza al 95% y línea de tendencia.

| Año | Casos estimados | Población de 0 a 14 años | Tasa de incidencia bruta e IC95% (c/10⁵h-a) | Tasa de incidencia ajustada e IC95% (c/10⁵h-a) |
|--------------------------|------------------------|---------------------------------|---|--|
| 1991 | 29 | 192.655 | 15,05 (10,09-21,68) | 14,43(9,61-21,07) |
| 1992 | 29 | 186.378 | 15,56 (10,43-22,41) | 15,07 (10,02-21,93) |
| 1993 | 28 | 180.101 | 15,55 (10,34-22,54) | 14,80(9,78-21,71) |
| 1994 | 29 | 173.823 | 16,68 (11,18-24,02) | 16,27 (10,88-23,62) |
| 1995 | 28 | 167.546 | 16,71 (11,11-24,23) | 16,01 (10,59-23,38) |
| 1996 | 25 | 161.269 | 15,50 (10,03-22,94) | 14,98 (9,65-22,30) |
| 1997 | 25 | 157.508 | 15,87 (10,27-23,49) | 15,13 (9,74-22,57) |
| 1998 | 26 | 153.754 | 16,91 (11,04-24,86) | 16,31 (10,61-24,09) |
| 1999 | 34 | 150.142 | 22,65 (15,53-31,93) | 21,65 (14,94-30,53) |
| 2000 | 19 | 149.913 | 12,67 (7,63-19,77) | 13,04 (7,85-20,49) |
| 2001 | 26 | 148.321 | 17,53 (11,45-25,77) | 17,18 (11,20-25,33) |
| 2002 | 38 | 150.961 | 25,17 (17,80-34,49) | 24,61 (17,38-33,89) |
| 2003 | 16 | 154.258 | 10,37 (5,93-16,80) | 10,09 (5,79-16,51) |
| 2004 | 16 | 157.161 | 10,18 (5,82-16,49) | 10,21 (5,85-16,62) |
| 2005 | 28 | 160.434 | 17,45 (11,61-25,31) | 17,26 (11,47-25,03) |
| 2006 | 26 | 163.168 | 15,93 (10,21-23,58) | 15,83 (10,32-23,27) |
| 2007 | 44 | 167.560 | 26,26 (18,91-35,45) | 26,40 (19,19-35,50) |
| 2008 | 39 | 173.579 | 22,47 (15,88-30,78) | 22,77 (16,16-31,16) |
| 2009 | 35 | 179.398 | 19,51 (13,60-27,12) | 19,82 (13,79-27,62) |
| 2010 | 37 | 182.608 | 20,26 (14,12-28,16) | 20,55 (14,44-28,38) |
| Periodo 1991-2010 | 577 | 3.310.537 | 17,43 (16,03-18,94) | 17,10 (15,73-18,58) |

Tabla XVI. Tasas de incidencia brutas y ajustadas para cada año del registro, calculadas a partir del número de casos estimados.

Al calcular las tasas brutas de incidencia media anual para cada quinquenio del periodo estudiado, estas fueron las siguientes:

-1991-1995: 15,88 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 13,43-18,75)

-1996-2000: 16,70 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 13,99-19,92)

-2001-2005: 16,08 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 13,43-19,25)

-2006-2010: 20,89 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 17,97-24,28)

5.1.6. Tasas de incidencia según provincia de residencia.

De los 569 casos registrados, 425 correspondían a la provincia de Zaragoza, 94 a la de Huesca y 50 a la de Teruel. El número de casos estimados por provincias fue respectivamente de 431, 96 y 50.

La incidencia media anual estimada en la provincia de Zaragoza fue de 18,09 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 16,45-19,90), en la provincia de Huesca de 17,28 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 14,08-21,25), y en la provincia de Teruel de 13,41 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 9,95-17,70). Las diferencias entre las tasas de incidencia media anual de cada provincia no fueron significativas.

La tabla XVII y la figura 12 muestran la incidencia media anual estimada para cada provincia.

| Provincia | Casos notificados | Casos estimados | Población de riesgo ¹ | Tasa de incidencia bruta e IC95% (c/10 ⁵ h-a) |
|-----------|-------------------|-----------------|----------------------------------|--|
| Zaragoza | 425 | 431 | 2.382.133 | 18,09 (16,45-19,90) |
| Huesca | 94 | 96 | 555.564 | 17,28 (14,08-21,25) |
| Teruel | 50 | 50 | 372.838 | 13,41 (9,95-17,70) |

Tabla XVII. Casos notificados y estimados según provincia de residencia, población de riesgo, tasa de incidencia estimada e IC95%. 1.-Población total de 0-14 años durante el periodo 1991-2010 en cada provincia.

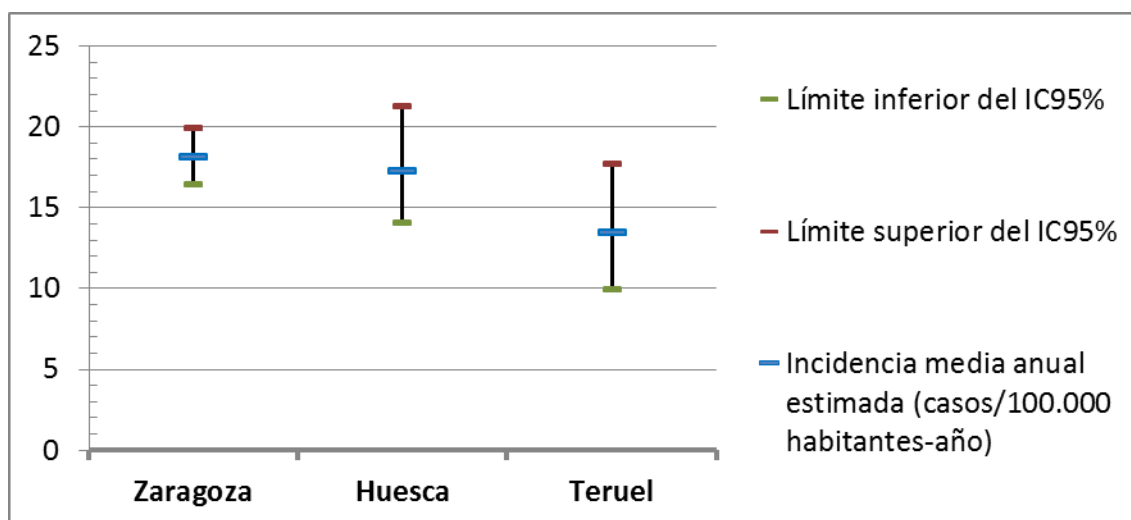


Figura 12. Gráfico comparativo de la tasa de incidencia media anual estimada para cada provincia.

Las tablas XVIII, XIX y XX muestran la incidencia estimada de DM1 para cada provincia en cada año del periodo de estudio.

Las figuras 13, 14 y 15 muestran la evolución de la incidencia bruta de DM1 en cada provincia a lo largo del periodo 1991-2010.

| Provincia de Zaragoza | | | |
|------------------------------|------------------------|---------------------------------|---|
| Año | Casos estimados | Población de 0 a 14 años | Tasa de incidencia bruta e IC95% (c/10⁵h-a) |
| 1991 | 19 | 192.655 | 13,82 (8,32-21,55) |
| 1992 | 23 | 186.378 | 17,30 (10,97-25,95) |
| 1993 | 22 | 180.101 | 17,14 (10,75-25,89) |
| 1994 | 24 | 173.823 | 19,39 (12,43-28,70) |
| 1995 | 21 | 167.546 | 17,62 (10,91-26,96) |
| 1996 | 15 | 161.269 | 13,09 (7,33-21,60) |
| 1997 | 15 | 157.508 | 13,39 (7,50-22,09) |
| 1998 | 20 | 153.754 | 18,26 (11,16-28,12) |
| 1999 | 22 | 150.142 | 20,66 (12,79-31,61) |
| 2000 | 15 | 149.913 | 14,00 (7,84-23,10) |
| 2001 | 21 | 148.321 | 19,76 (12,23-30,23) |
| 2002 | 34 | 150.961 | 31,30 (21,69-43,82) |
| 2003 | 12 | 154.258 | 10,77 (5,57-18,85) |
| 2004 | 11 | 157.161 | 9,63 (4,81-17,24) |
| 2005 | 21 | 160.434 | 17,98 (11,13-27,51) |
| 2006 | 18 | 163.168 | 15,16 (8,84-24,25) |
| 2007 | 36 | 167.560 | 29,45 (20,41-41,23) |
| 2008 | 28 | 173.579 | 22,08 (14,69-32,02) |
| 2009 | 27 | 179.398 | 20,56 (13,55-30,01) |
| 2010 | 27 | 182.608 | 20,12 (13,02-29,78) |
| Periodo 1991-2010 | 431 | 3.310.537 | 18,09 (16,45-19,90) |

Tabla XVIII. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Zaragoza en cada año del periodo de estudio.

| Provincia de Huesca | | | |
|----------------------------|------------------------|---------------------------------|---|
| Año | Casos estimados | Población de 0 a 14 años | Tasa de incidencia bruta e IC95% (c/10⁵h-a) |
| 1991 | 6 | 32.644 | 18,38 (6,75-40,07) |
| 1992 | 3 | 31.633 | 9,48 (1,95-27,69) |
| 1993 | 4 | 30.621 | 13,06 (3,55-33,44) |
| 1994 | 4 | 29.610 | 13,51 (3,67-34,58) |
| 1995 | 5 | 28.598 | 17,48 (5,66-40,74) |
| 1996 | 8 | 27.587 | 29,00 (12,50-57,13) |
| 1997 | 8 | 26.785 | 29,87 (12,87-58,84) |
| 1998 | 5 | 25.986 | 19,24 (6,23-44,83) |
| 1999 | 4 | 25.732 | 15,54 (4,23-39,79) |
| 2000 | 3 | 25.293 | 11,86 (2,44-34,63) |
| 2001 | 3 | 24.897 | 12,05 (2,48-35,18) |
| 2002 | 3 | 25.231 | 11,89 (2,45-34,72) |
| 2003 | 3 | 25.607 | 11,72 (2,41-34,21) |
| 2004 | 4 | 25.818 | 15,49 (4,21-39,66) |
| 2005 | 4 | 26.344 | 15,18 (4,13-38,87) |
| 2006 | 6 | 27.148 | 22,10 (7,16-51,50) |
| 2007 | 5 | 27.682 | 18,06 (5,85-42,09) |
| 2008 | 6 | 28.669 | 20,93 (6,78-48,76) |
| 2009 | 5 | 29.663 | 16,86 (5,46-39,27) |
| 2010 | 7 | 30.016 | 23,32 (9,35-48,04) |
| Periodo 1991-2010 | 96 | 555.564 | 17,28 (14,08-21,25) |

Tabla XIX. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Huesca en cada año del periodo de estudio.

| Provincia de Teruel | | | |
|----------------------------|------------------------|---------------------------------|---|
| Año | Casos estimados | Población de 0 a 14 años | Tasa de incidencia bruta e IC95% (c/10⁵h-a) |
| 1991 | 4 | 22.501 | 17,78 (4,84-45,51) |
| 1992 | 3 | 21.822 | 13,75 (2,83-40,14) |
| 1993 | 2 | 21.143 | 9,46 (1,14-34,15) |
| 1994 | 1 | 20.465 | 4,89 (0,12-27,22) |
| 1995 | 2 | 19.786 | 10,11 (1,22-36,49) |
| 1996 | 2 | 19.107 | 10,47 (1,27-37,79) |
| 1997 | 2 | 18.678 | 10,71 (1,30-38,66) |
| 1998 | 1 | 18.251 | 5,48 (0,14-30,52) |
| 1999 | 8 | 17.939 | 44,60 (19,22-87,85) |
| 2000 | 1 | 17.456 | 5,73 (0,14-31,91) |
| 2001 | 2 | 17.143 | 11,67 (1,41-42,12) |
| 2002 | 1 | 17.113 | 5,84 (0,15-32,55) |
| 2003 | 1 | 17.242 | 5,80 (0,14-32,30) |
| 2004 | 1 | 17.108 | 5,85 (0,15-32,56) |
| 2005 | 3 | 17.279 | 17,36 (3,58-50,70) |
| 2006 | 2 | 17.264 | 11,58 (1,40-41,82) |
| 2007 | 3 | 17.627 | 17,02 (3,51-49,70) |
| 2008 | 5 | 18.127 | 27,58 (8,94-64,27) |
| 2009 | 3 | 18.394 | 16,31 (3,36-47,62) |
| 2010 | 3 | 18.393 | 16,31 (3,36-47,63) |
| Periodo 1991-2010 | 50 | 372.838 | 13,41 (9,95-17,70) |

Tabla XX. Incidencia estimada de DM1 en la provincia de Teruel en cada año del periodo de estudio.

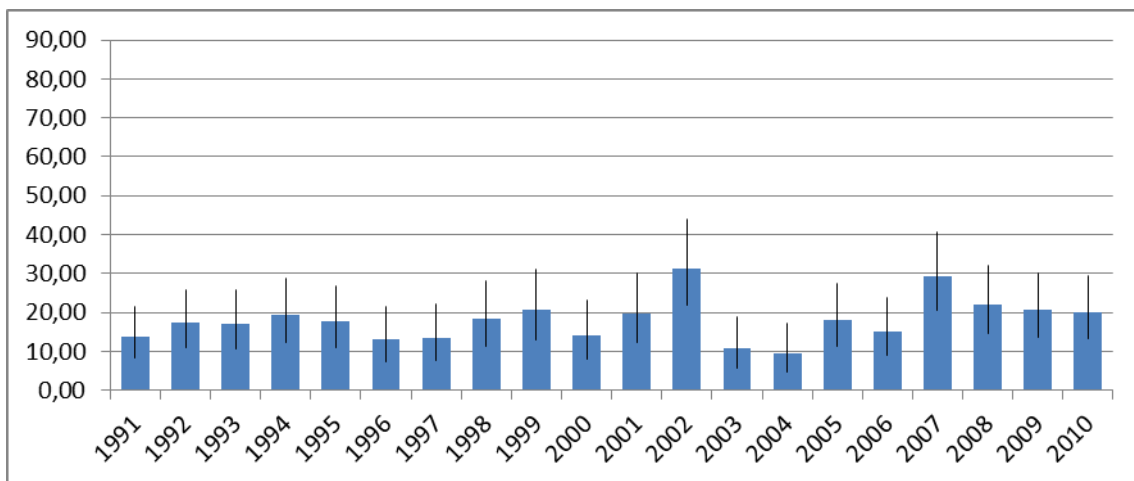


Figura 13. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Zaragoza para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

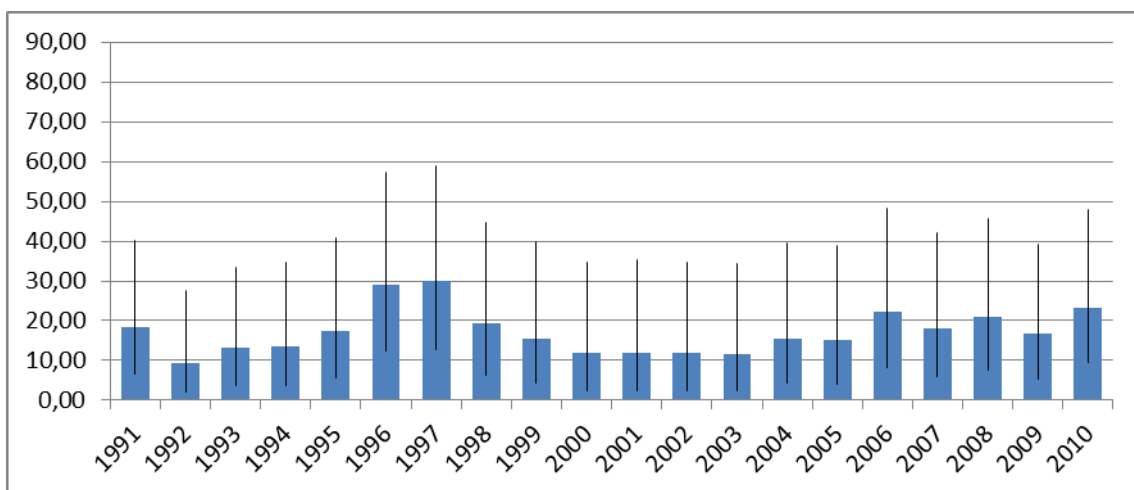


Figura 14. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Huesca para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

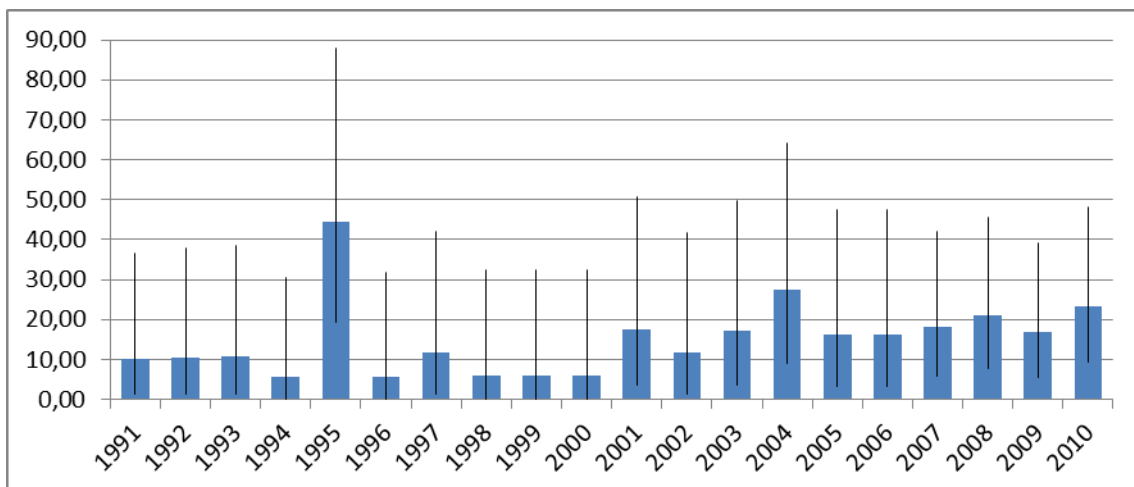


Figura 15. Tasas de incidencia brutas de DM1 en la provincia de Teruel para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

5.1.7. Comparación de la incidencia por provincias mediante método indirecto.

La tabla XXI muestra la Razón de incidencia estandarizada (RIE) para cada provincia, que representa el exceso de incidencia de cada provincia respecto a la incidencia observada en Aragón, expresado como porcentaje. Se detectó una incidencia discretamente superior a la media autonómica en la provincia de Zaragoza, discretamente inferior en la provincia de Huesca e inferior en la provincia de Teruel, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

| Provincia | Casos estimados | Casos esperados | Razón de incidencia estandarizada = RIE (%) | IC95% de la RIE (%) |
|-----------|-----------------|-----------------|---|---------------------|
| Zaragoza | 431 | 414,58 | 103,96 | 94,37-114,25 |
| Huesca | 96 | 97,08 | 98,89 | 80,10-120,76 |
| Teruel | 50 | 65,34 | 76,52 | 56,79-100,89 |

Tabla XXI. Razón de incidencia estandarizada (RIE) para cada provincia.

La Tabla XXII y la figura 16 muestran la Incidencia estandarizada indirecta (IEI) para cada provincia, resultante de aplicar a la distribución de población de cada provincia las tasas específicas de incidencia encontradas en la comunidad autónoma.

| Provincia | Incidencia estandarizada indirecta = IEI (c/10 ⁵ h-a) | IC95% de la IEI (c/10 ⁵ h-a) |
|-----------|--|---|
| Zaragoza | 18,12 | 16,45-19,91 |
| Huesca | 17,23 | 13,96-21,05 |
| Teruel | 13,34 | 9,90-17,58 |

Tabla XXII. Incidencia estandarizada indirecta (IEI) para cada provincia.

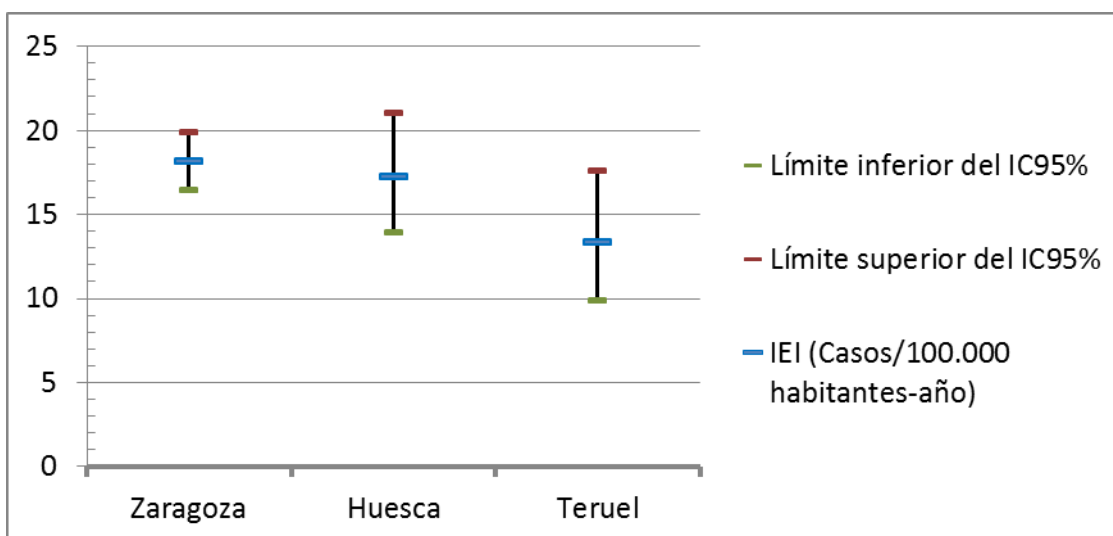


Figura 16. Gráfico comparativo de la Incidencia estandarizada indirecta (IEI) de cada provincia

5.1.8. Incidencia según sexos.

De los 569 casos notificados en el periodo 1991-2010, 326 (57,29%) eran niños y 243 (42,71%) eran niñas. Los casos estimados fueron 330 y 247 respectivamente.

La incidencia media anual estimada en los niños fue de 19,44 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 17,42-21,69) y en las niñas de 15,32 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 13,46-17,40). La razón entre las incidencias de niños y niñas fue de 1,27 (IC95%: 1,08-1,50). La figura 17 muestra la incidencia media anual para cada sexo.

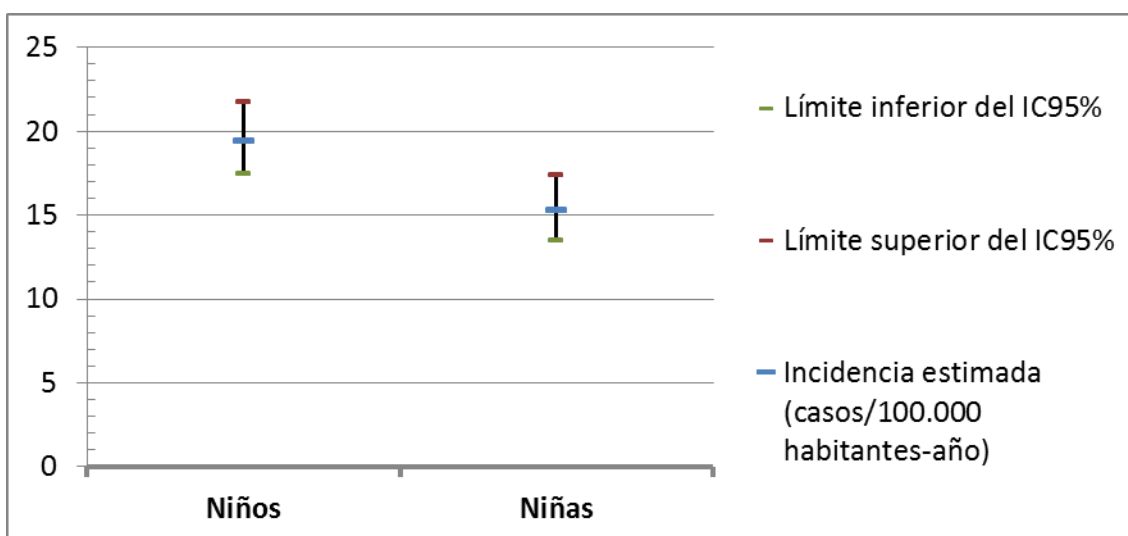


Figura 17. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada según sexos.

| Año | Casos estimados en niños | Incidencia en niños e IC95% (c/10⁵h-a) | Casos estimados en niñas | Incidencia en niñas e IC95% (c/10⁵h-a) |
|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| 1991 | 14 | 14,18 (7,74-23,82) | 15 | 15,97 (8,94-26,35) |
| 1992 | 17 | 17,80 (10,38-28,49) | 12 | 13,20 (6,83-23,10) |
| 1993 | 11 | 11,92 (5,95-21,35) | 17 | 19,35 (11,65-30,19) |
| 1994 | 21 | 23,60 (14,61-36,10) | 8 | 9,43 (4,06-18,58) |
| 1995 | 16 | 18,66 (10,67-30,22) | 12 | 14,67 (7,59-25,68) |
| 1996 | 13 | 15,75 (8,38-26,94) | 12 | 15,24 (7,88-26,67) |
| 1997 | 16 | 19,86 (11,36-32,18) | 9 | 11,69 (5,36-22,22) |
| 1998 | 15 | 19,09 (10,69-31,49) | 11 | 14,63 (7,30-26,19) |
| 1999 | 21 | 27,29 (16,68-42,03) | 13 | 17,76 (9,45-30,37) |
| 2000 | 12 | 15,62 (8,08-27,34) | 7 | 9,58 (3,84-19,73) |
| 2001 | 16 | 21,05 (12,04-34,10) | 10 | 13,83 (6,64-25,45) |
| 2002 | 23 | 29,75 (18,86-44,62) | 15 | 20,37 (11,41-33,61) |
| 2003 | 11 | 13,91 (6,94-24,91) | 5 | 6,65 (2,15-15,49) |
| 2004 | 7 | 8,67 (3,48-17,87) | 9 | 11,77 (5,39-22,37) |
| 2005 | 19 | 23,09(13,90-36,02) | 9 | 11,52 (5,27-21,88) |
| 2006 | 18 | 21,49 (12,29-34,82) | 8 | 10,07 (4,34-19,84) |
| 2007 | 22 | 25,53 (16,01-38,55) | 22 | 27,03 (16,52-41,63) |
| 2008 | 20 | 22,37 (13,47-34,89) | 19 | 22,57 (13,59-35,22) |
| 2009 | 19 | 20,58 (12,39-32,10) | 16 | 18,38 (10,51-29,77) |
| 2010 | 19 | 20,19 (12,16-31,50) | 18 | 20,34 (11,63-32,95) |
| Periodo 1991-2010 | 330 | 19,44 (17,42-21,69) | 247 | 15,32 (13,46-17,40) |

Tabla XXIII. Tasas de incidencia media anual estimadas según sexos para cada año del periodo 1991-2010.

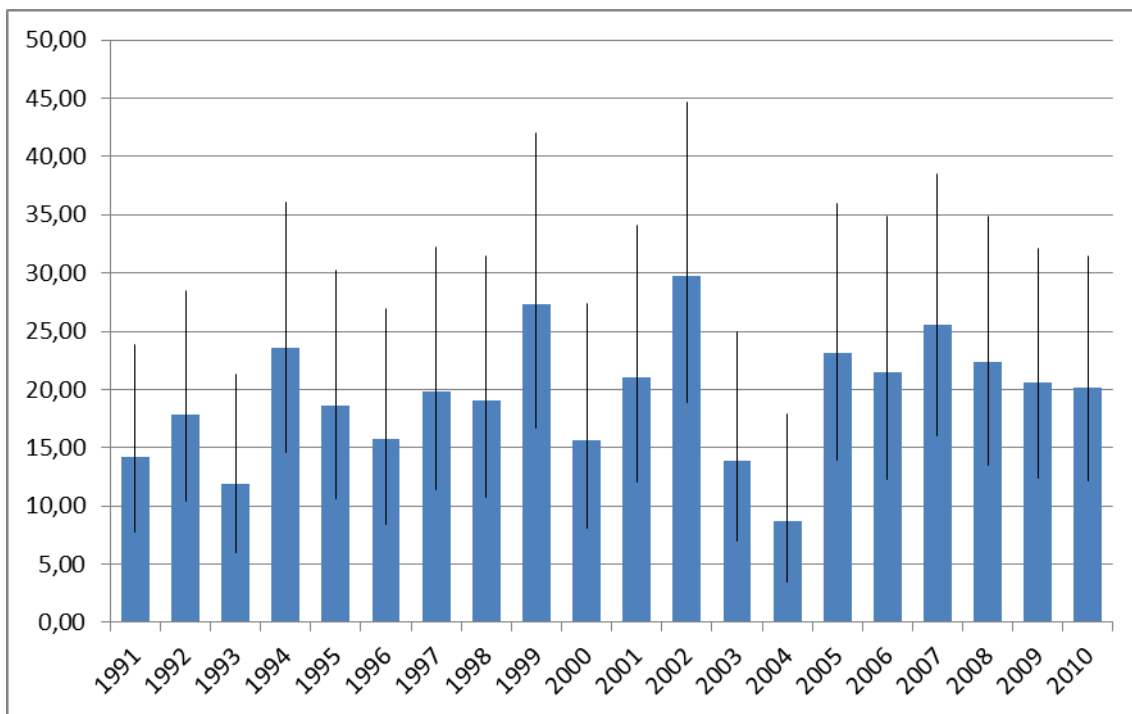


Figura 18. Tasas de incidencia de DM1 en los niños para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

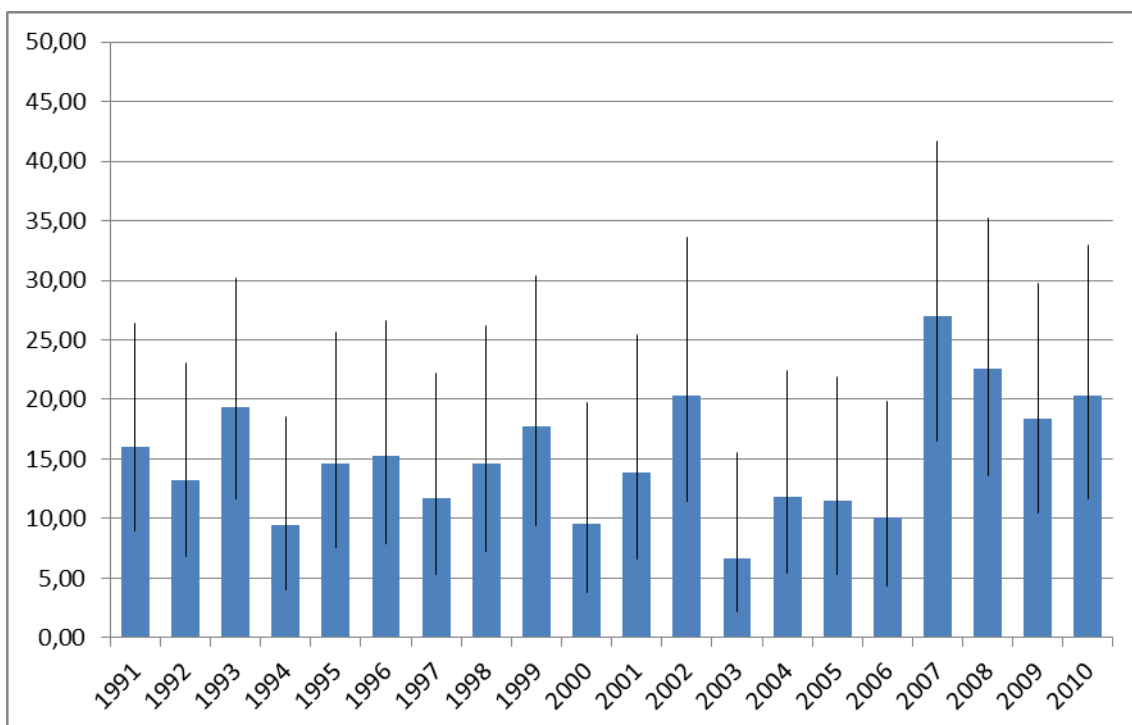


Figura 19. Tasas de incidencia de DM1 en las niñas para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

5.1.9. Incidencia según sexos y provincias.

Las tasas de incidencia media anual estimada para cada sexo en cada provincia se muestran en la tabla XXIV. Al calcular la razón de incidencias entre ambos sexos para cada provincia se observa una mayor incidencia de DM1 en varones en Zaragoza y Huesca. En la provincia de Teruel no se observa diferencia entre la incidencia en niños y en niñas.

| Provincia | Incidencia en niños e IC95% (c/10 ⁵ h-a) | Incidencia en niñas e IC95% (c/10 ⁵ h-a) | Razón de incidencias |
|-----------|---|---|----------------------|
| Zaragoza | 20,07 (17,66-22,79) | 16,02 (13,82-18,57) | 1,25 (1,04-1,52) |
| Huesca | 20,96 (16,01-27,56) | 13,37 (9,36-18,45) | 1,57 (1,02-2,44) |
| Teruel | 13,12 (8,49-19,42) | 13,71 (8,87-20,29) | 0,96 (0,53-1,74) |

Tabla XXIV. Tasas de incidencia media anual estimada para cada sexo en cada provincia.

Las figuras 20, 21 y 22 muestran las incidencias medias anuales estimadas para cada sexo en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel

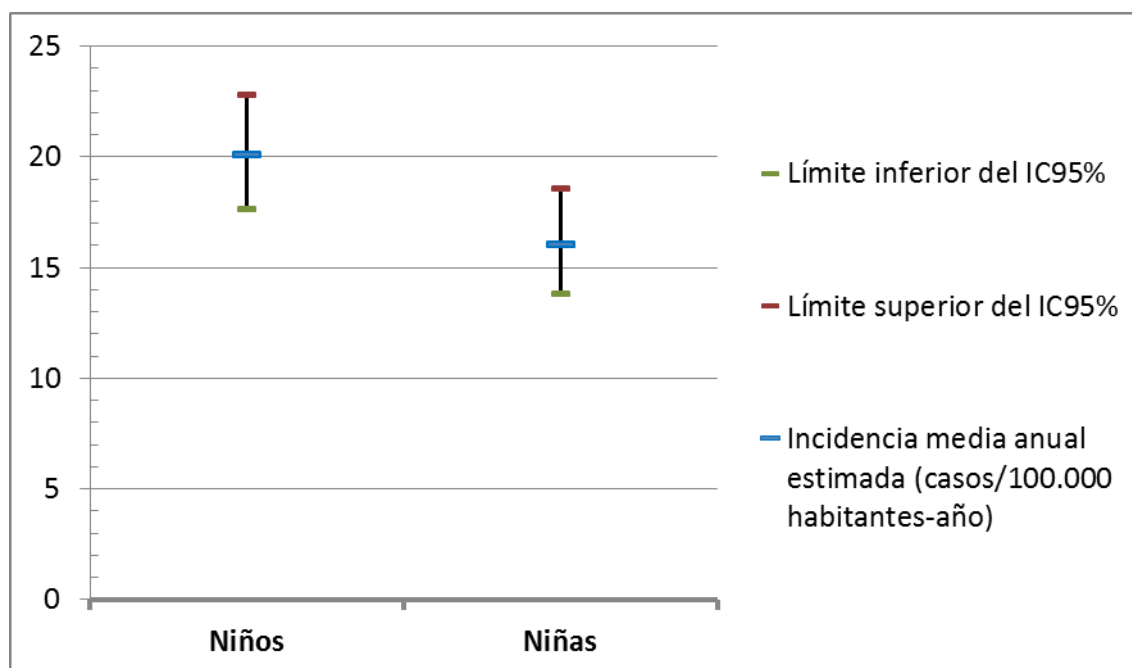


Figura 20. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Zaragoza.

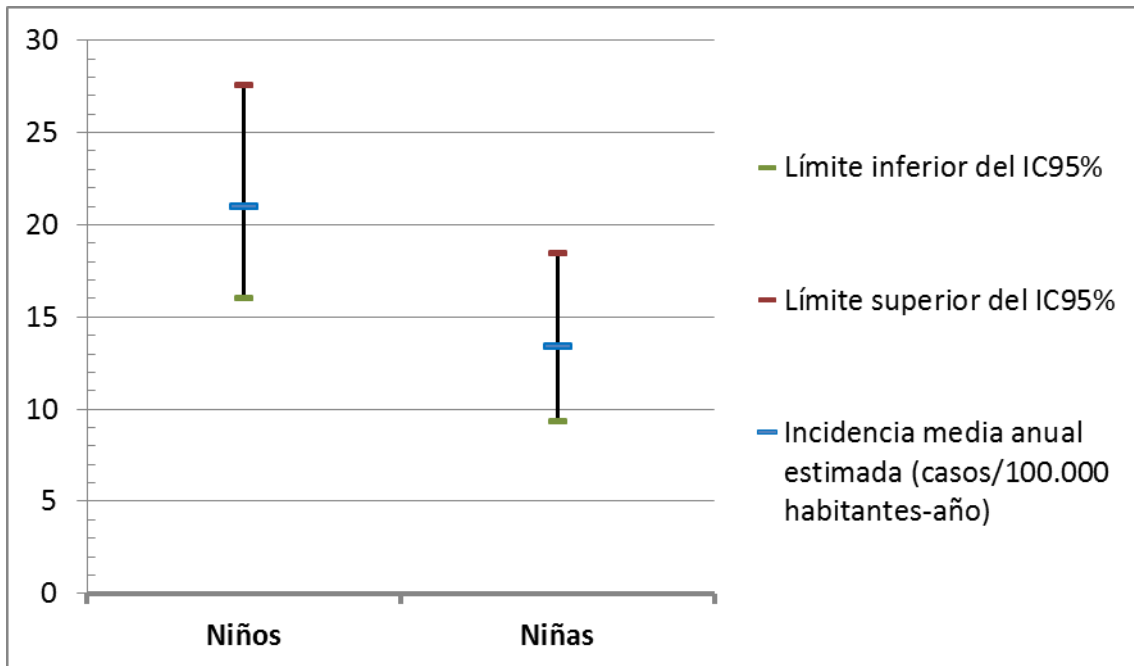


Figura 21. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Huesca.

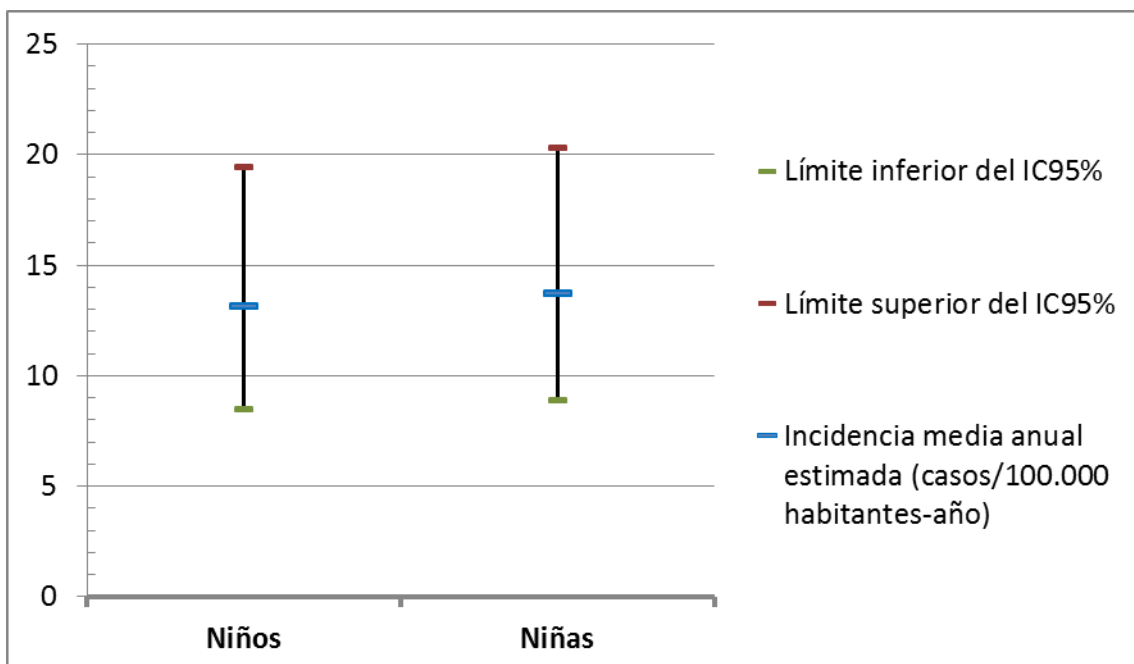


Figura 22. Incidencia media anual estimada para cada sexo en la provincia de Teruel.

La figura 23 muestra las incidencias medias anuales estimadas en los niños en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel

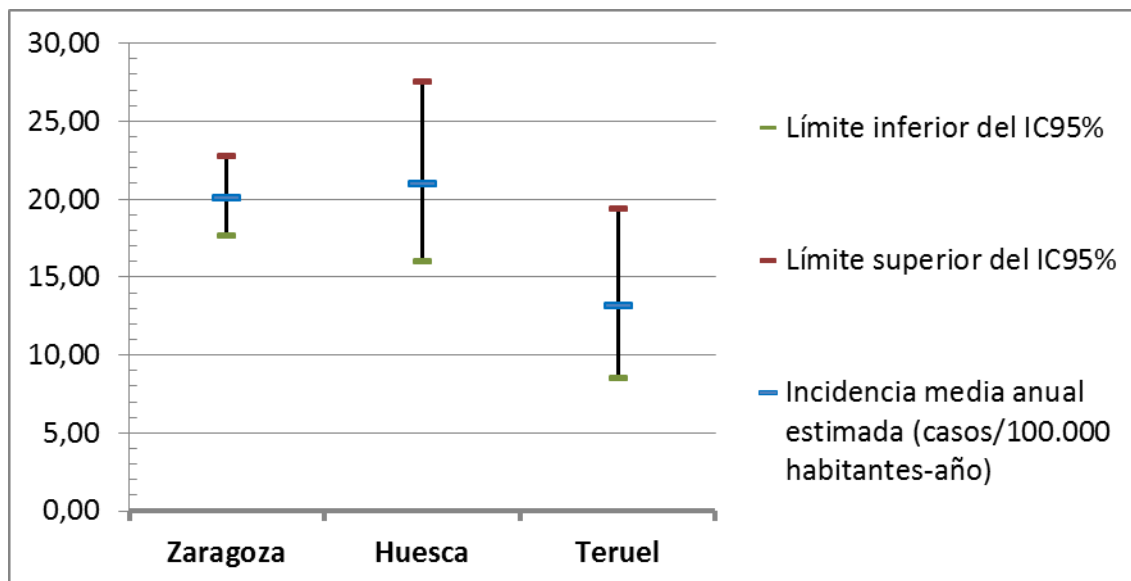


Figura 23. Incidencia media anual estimada en los niños en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel

La figura 24 muestra las incidencias medias anuales estimadas en las niñas en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel.

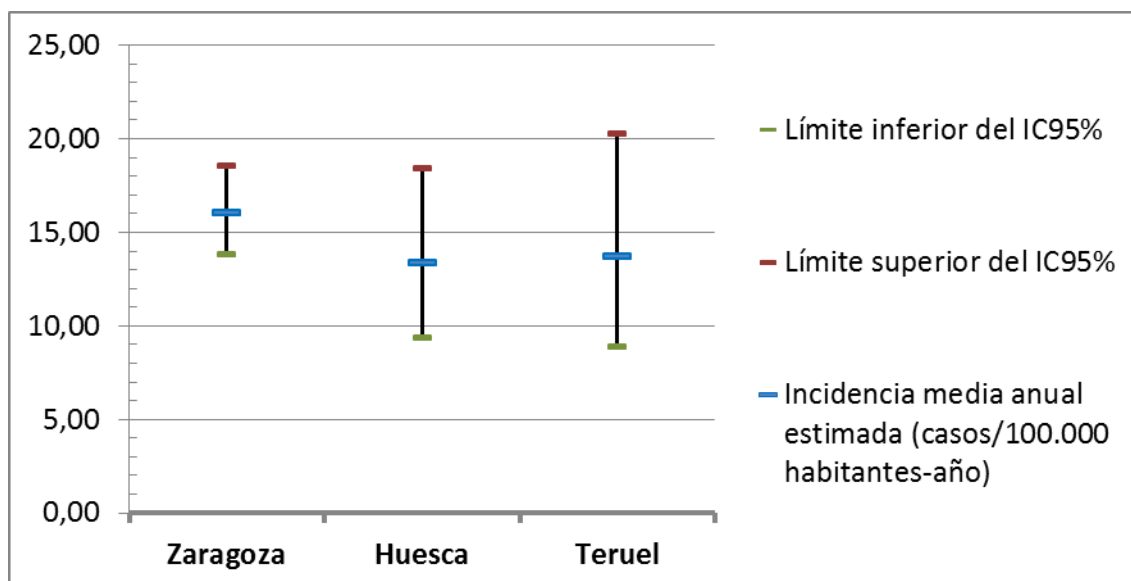


Figura 24. Incidencia media anual estimada en las niñas en las provincias de Zaragoza, Huesca y Teruel

5.1.10. Incidencia según grupos de edad.

De los 569 casos notificados, 119 (20,91%) correspondían al grupo de edad de 0-4 años, 194 (34,10%) al de 5-9 años y 256 (44,99%) al de 10-14 años. Los casos estimados fueron 119, 195 y 263 respectivamente.

La incidencia media anual estimada en el grupo de 0-4 años fue de 11,63 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 9,68-13,96); en el grupo de 5-9 años fue de 18,03 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 15,62-20,79), y en el grupo de 10-14 años fue de 21,81 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 19,25-24,68). La incidencia media anual estimada en el grupo de 0-4 años fue significativamente inferior que la de los grupos de 5-9 y 10-14 años.

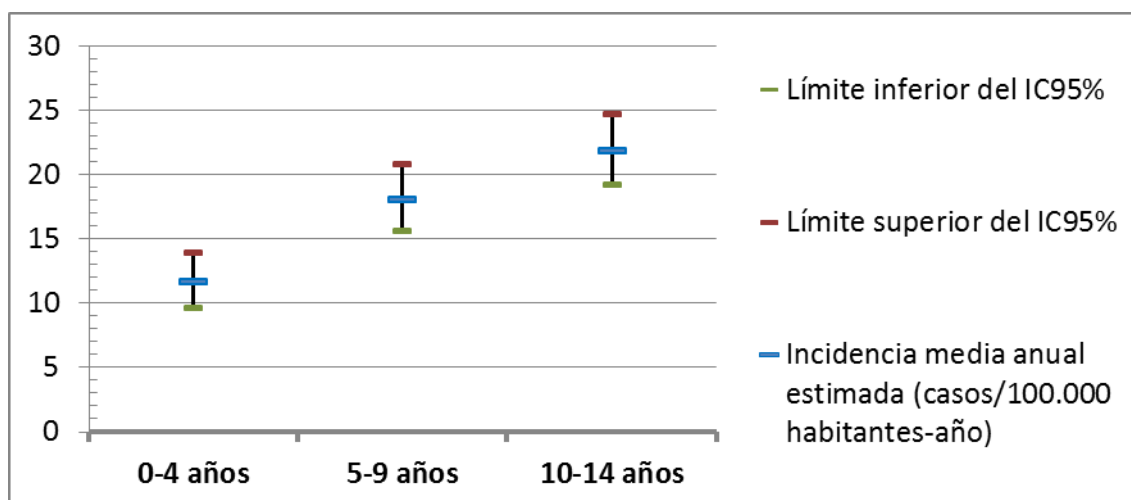


Figura 25. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad.

La Tabla XXV y las figuras 26, 27 y 28 muestran la incidencia estimada para cada grupo de edad en cada año del periodo 1991-2010.

| Año | Tasa de incidencia específica en 0-4 años e IC 95% (c/10⁵h-a) | Tasa de incidencia específica en 5-9 años e IC 95% (c/10⁵h-a) | Tasa de incidencia específica en 10-14 años e IC 95% (c/10⁵h-a) |
|------------------------------|---|---|---|
| 1991 | 7,89 (2,15-20,20) | 17,92 (8,94-32,07) | 17,38 (9,49-29,19) |
| 1992 | 7,98 (2,17-20,44) | 21,81 (11,60-37,30) | 15,65 (8,09-27,39) |
| 1993 | 10,10 (3,27-23,54) | 12,11 (4,86-24,94) | 21,98 (12,57-35,60) |
| 1994 | 12,27 (4,50-26,76) | 19,63 (9,80-35,15) | 17,41 (9,00-30,47) |
| 1995 | 10,36 (3,36-24,13) | 14,75 (6,36-29,06) | 23,06 (12,92-38,05) |
| 1996 | 8,39 (2,28-21,48) | 15,25 (6,57-30,05) | 21,26 (11,31-36,35) |
| 1997 | 10,76 (3,49-25,07) | 9,70 (3,14-22,60) | 25,22 (14,12-41,61) |
| 1998 | 11,04 (3,58-25,72) | 13,82 (5,54-28,47) | 24,22 (13,22-40,68) |
| 1999 | 11,51 (3,73-26,82) | 22,08 (11,02-39,52) | 31,64 (18,45-50,00) |
| 2000 | 20,04 (9,18-38,07) | 12,12 (4,45-26,43) | 7,21 (1,96-18,45) |
| 2001 | 8,92 (2,43-22,85) | 26,35 (14,02-45,05) | 16,62 (7,61-31,57) |
| 2002 | 12,68 (4,65-27,64) | 28,06 (15,32-47,13) | 33,50 (19,86-52,93) |
| 2003 | 6,05 (1,25-17,67) | 7,92 (2,15-20,28) | 16,61 (7,61-31,56) |
| 2004 | 9,72 (3,15-22,64) | 9,73 (3,15-22,68) | 11,04 (4,05-24,07) |
| 2005 | 16,77 (7,68-31,87) | 15,32 (6,60-30,18) | 20,16 (10,06-36,09) |
| 2006 | 14,52 (6,26-28,60) | 16,91 (7,74-32,12) | 16,42 (7,52-31,19) |
| 2007 | 15,74 (7,21-29,91) | 30,89 (17,67-50,04) | 32,52 (18,96-51,38) |
| 2008 | 13,23 (5,70-26,07) | 17,58 (8,44-32,34) | 37,35 (22,82-57,53) |
| 2009 | 7,87 (2,55-18,33) | 28,78 (16,78-45,48) | 22,89 (12,18-39,15) |
| 2010 | 15,43 (7,41-28,40) | 18,12 (9,04-32,43) | 28,028 (5,30-47,07) |
| Periodo 1991-2010 | 11,63 (9,68-13,96) | 18,03 (15,62-20,79) | 21,81 (19,25-24,68) |

Tabla XXV. Incidencia estimada específica para cada grupo de edad en cada año del periodo 1991-2010.

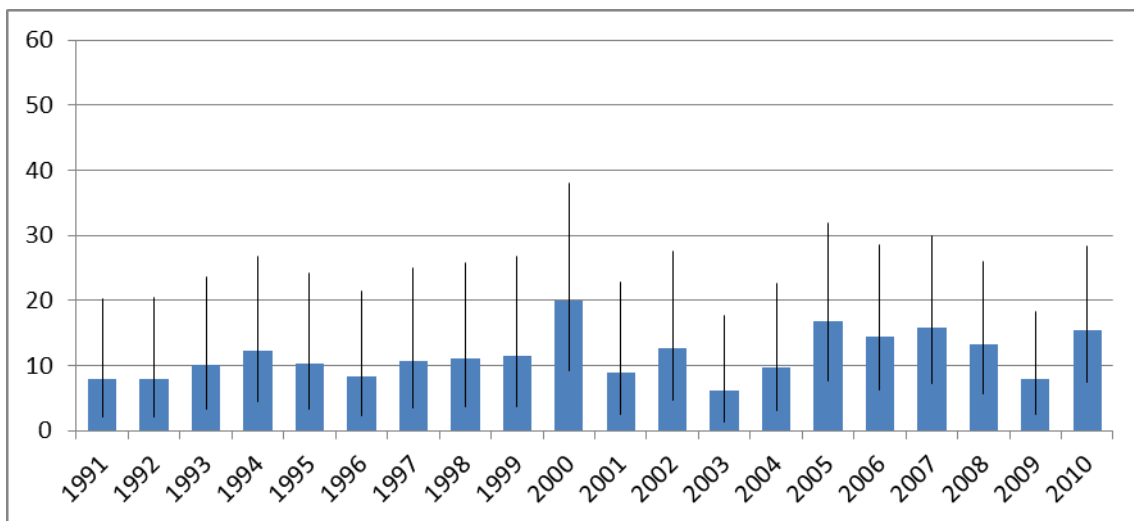


Figura 26. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 0-4 años para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

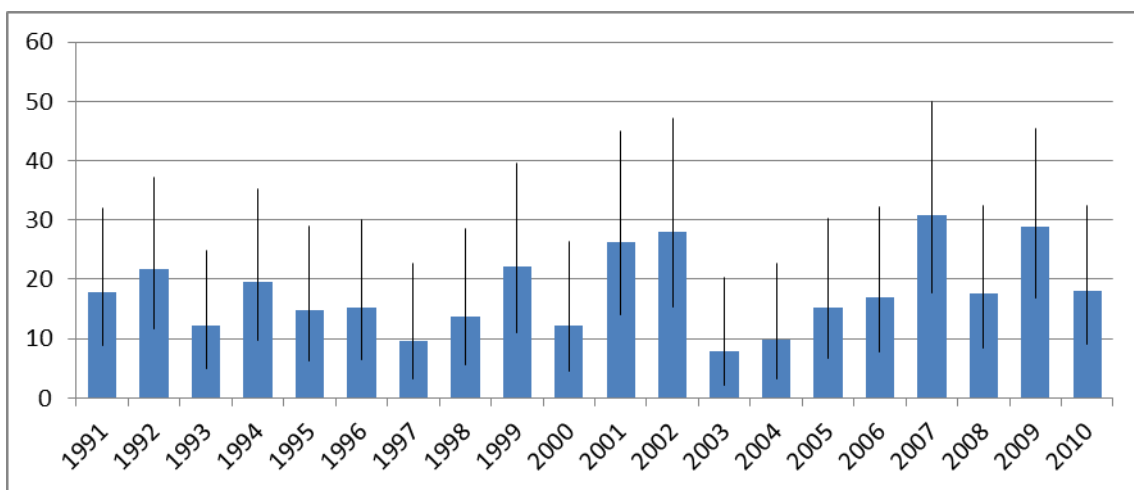


Figura 27. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 5-9 años para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

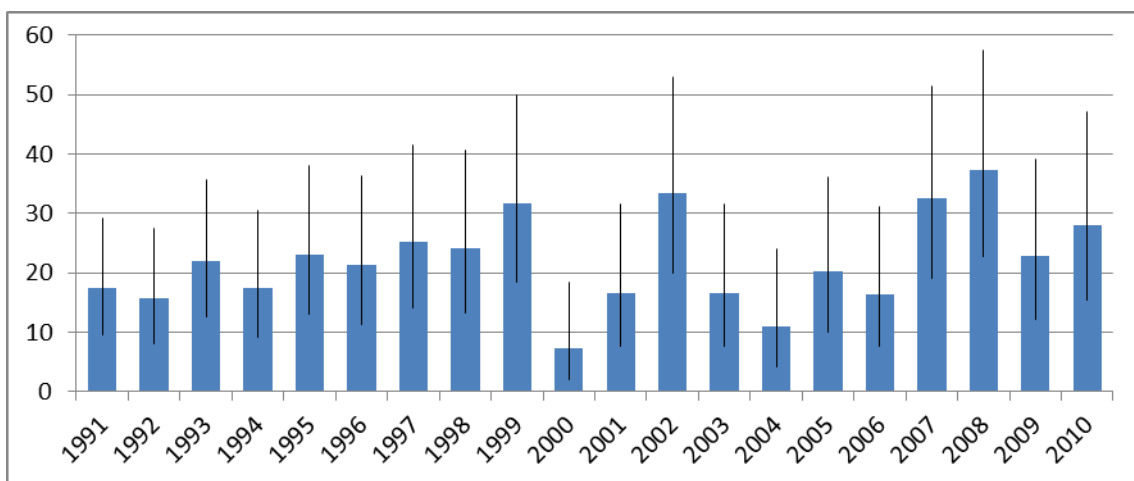


Figura 28. Tasas de incidencia de DM1 en el grupo de edad de 10-14 años para cada año (casos/100.000 habitantes/año), con su intervalo de confianza al 95%.

5.1.11. Incidencia según grupos de edad y sexo.

En los niños, la incidencia media anual en el grupo de 0-4 años de edad fue de 14,08 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 11,13-17,75), en el de 5-9 años de 18,58 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 15,23-22,57) y en el de 10-14 años de 24,76 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 21,02-29,17).

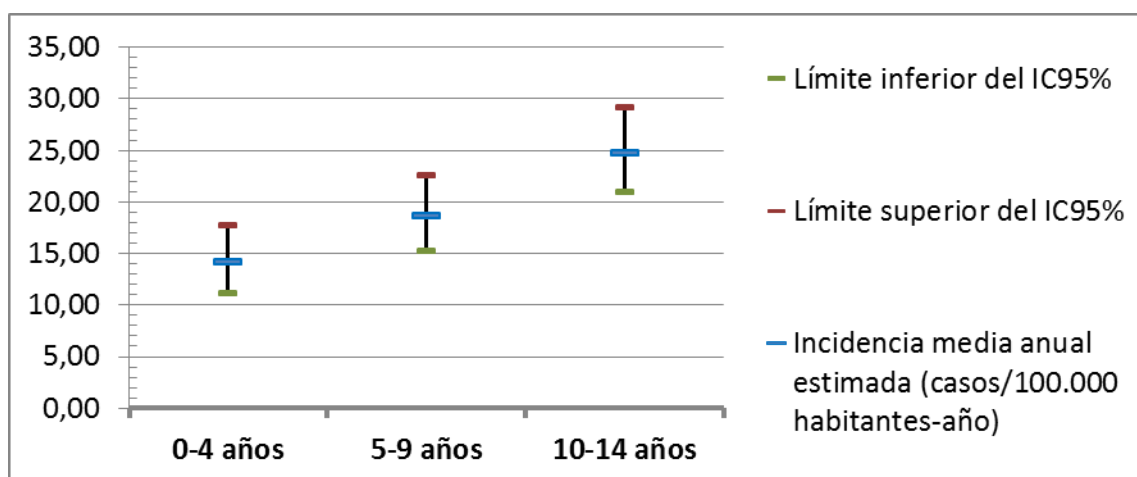


Figura 29. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en los niños.

En las niñas, la incidencia media anual en el grupo de 0-4 años de edad fue de 9,04 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 6,59-12,12), en el de 5-9 años de 17,46 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 14,15-21,57) y en el de 10-14 años de 18,70 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 15,43-22,63).

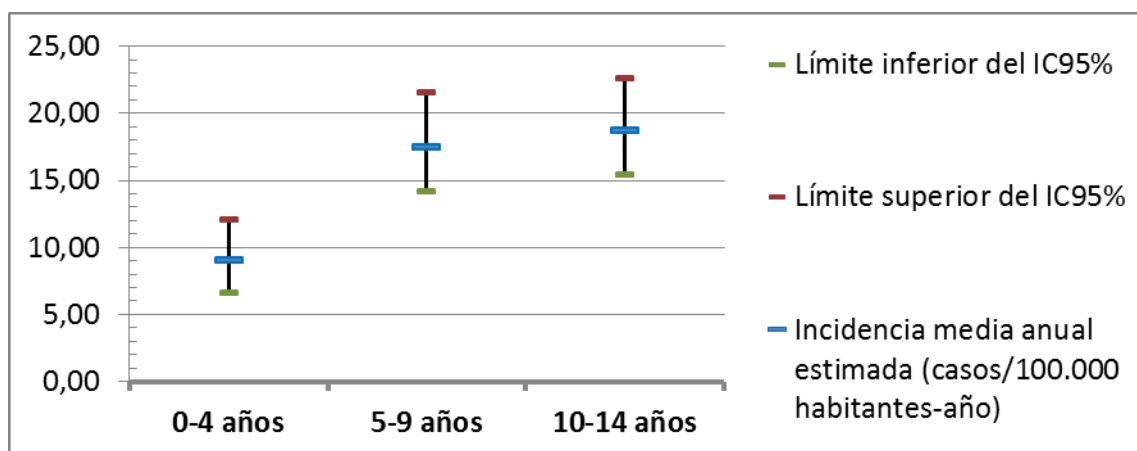


Figura 30. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en las niñas.

5.1.12. Incidencia según grupos de edad y provincias.

La incidencia media anual estimada en la provincia de Zaragoza para el grupo de 0-4 años fue de 12,11 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 9,80-15,02), en el de 5-9 años de 18,73 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 15,86-22,12) y en el de 10-14 años de 22,67 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 19,49-26,13).

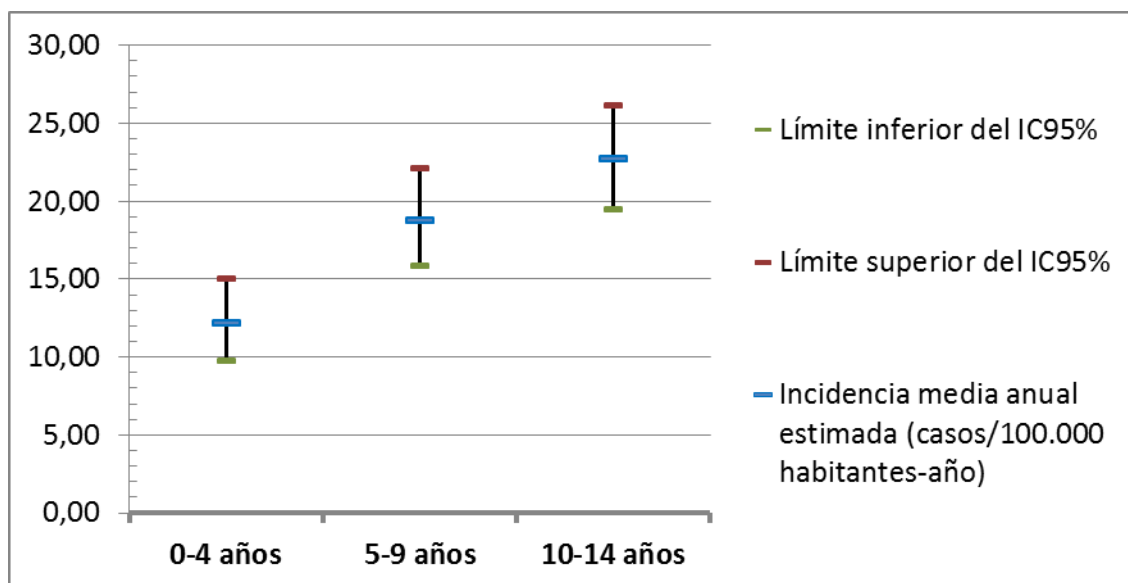


Figura 31. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Zaragoza.

La incidencia media anual estimada en la provincia de Huesca para el grupo de 0-4 años fue de 10,61 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 6,29-16,76), en el de 5-9 años de 17,00 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 11,54-24,14) y en el de 10-14 años de 23,09 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 16,95-30,71).

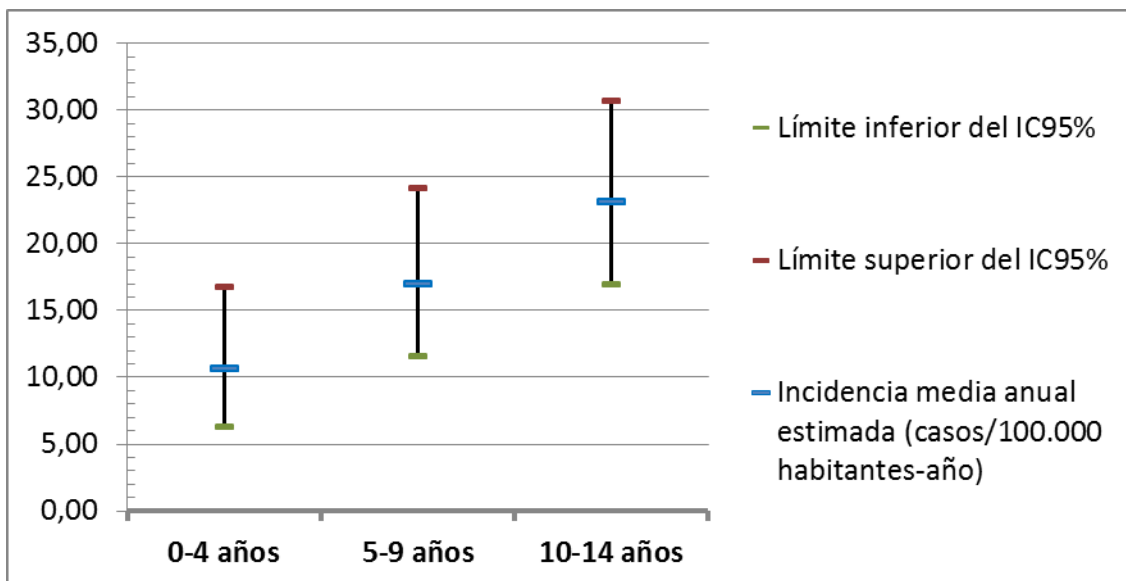


Figura 32. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Huesca.

La incidencia media anual estimada en la provincia de Teruel para el grupo de 0-4 años fue de 9,96 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 4,97-17,83), en el de 5-9 años de 15,25 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 9,18-23,79) y en el de 10-14 años de 14,51 casos/100.000 habitantes-año (IC95%: 8,87-22,35).

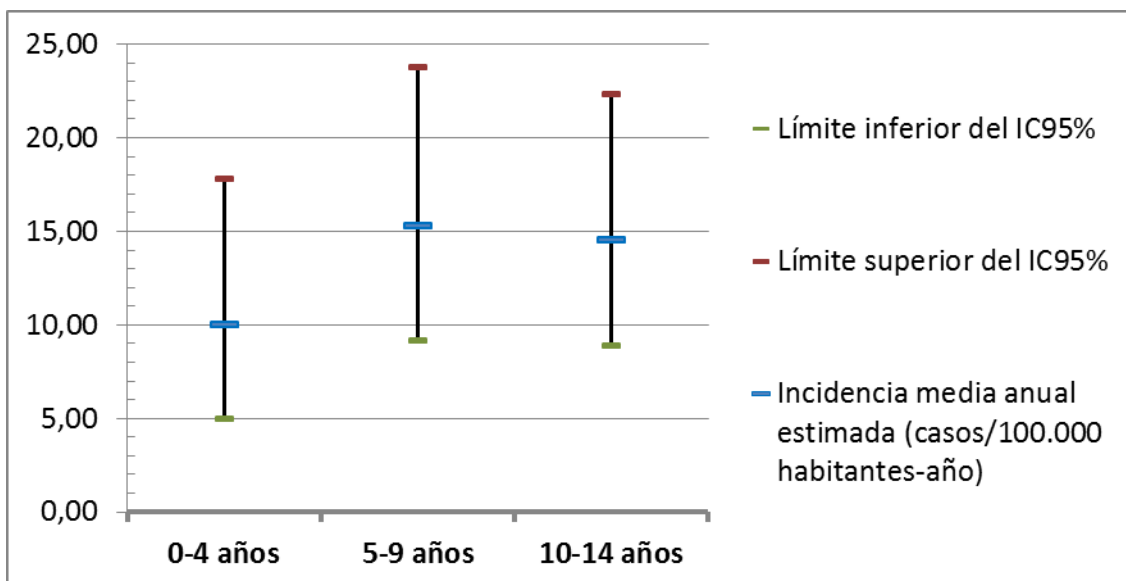


Figura 33. Gráfico comparativo de la incidencia media anual estimada para cada grupo de edad en la provincia de Teruel.

5.2. Prevalencia de DM1 en menores de 15 años al final del periodo de estudio.

De los 569 pacientes incluidos en el registro, 198 (34,80%) tenían una edad inferior a 15 años al final del periodo de estudio. La población aragonesa menor de 15 años a 1 de enero de 2011 era de 184.688 personas. La tasa de prevalencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón a 31 de diciembre de 2010 calculada en base a estas cifras es de 1,07 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,93-1,24).

La Tabla XXVI muestra los resultados de los cálculos de prevalencia de DM1 en menores de 15 años a 31 de Diciembre de 2010.

5.2.1. Tasas de prevalencia según provincias.

De los 198 pacientes considerados en el cálculo de la prevalencia, 151 correspondían a la provincia de Zaragoza, resultando una prevalencia de 1,11 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,94-1,31); 30 correspondían a Huesca, con una prevalencia de 0,99 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,67-1,42), y 17 correspondían a Teruel, con una prevalencia de 0,92 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,54-1,47). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

5.2.2. Tasas de prevalencia según sexos.

De los 198 pacientes considerados en el cálculo de la prevalencia, 108 eran niños, resultando la prevalencia en niños de 1,14 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,94-1,37), y 90 eran niñas, con una prevalencia de 1,01 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,81-1,25). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

5.2.3. Tasas de prevalencia según grupos de edad.

De los 198 pacientes considerados en el cálculo de la prevalencia 19 correspondían al grupo de edad de 0-4 años, resultando una prevalencia de 0,29 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,17-0,45), 68 al grupo de edad de 5-9 años, con una prevalencia de 1,10 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,86-1,41), y 111 al grupo de edad de 10-14 años, con una prevalencia de 1,92 casos/1.000 habitantes (IC95%: 1,59-2,33). Las diferencias entre las tasas de prevalencia para cada grupo de edad fueron estadísticamente significativas.

| | Casos de edad inferior a 15 años a 31/12/2010 | Población de referencia a 1 de Enero de 2011 | Tasa de prevalencia estimada e IC95% (casos/1.000 habitantes) |
|-----------------------------|--|---|--|
| Aragón | 198 | 184.668 | 1,07 (0,93-1,24) |
| Según provincias | | | |
| Zaragoza | 151 | 135.949 | 1,11 (0,94-1,31) |
| Huesca | 30 | 30.216 | 0,99 (0,67-1,42) |
| Teruel | 17 | 18.503 | 0,92 (0,54-1,47). |
| Según sexos | | | |
| Niños | 108 | 95.118 | 1,14 (0,94-1,37) |
| Niñas | 90 | 89.550 | 1,01 (0,81-1,25) |
| Según grupos de edad | | | |
| 0-4 años | 19 | 65.361 | 0,29 (0,17-0,45) |
| 5-9 años | 68 | 61.644 | 1,10 (0,86-1,41) |
| 10-14 años | 111 | 57.663 | 1,92 (1,59-2,33) |

Tabla XXVI. Tasa de prevalencia de DM1 en Aragón y tasas de prevalencia específicas por provincias, sexos y grupos de edad a 31 de Diciembre de 2010.

5.3. Análisis de la variabilidad geográfica de la incidencia de DM1 en Aragón durante el periodo 1991-2009.

Durante el período de 1991 a 2009 se registraron 535 casos incidentes, de los cuales 307 fueron niños y 228 niñas. La georreferenciación a la ZBS se realizó prácticamente en la totalidad de los casos, quedando tan solo un niño sin asignar. Se comprobó la compatibilidad del modelo de Besag, York y Mollié, a pesar del número de ZBS sin casos.

Se calcularon las RIE suavizadas y se representaron en los mapas divididas en septiles con una gama de colores de verde al marrón, presentando mayor riesgo los marrones y menor los verdes.

Para valorar el exceso o defecto de riesgo se calculó y representó la probabilidad de que la RIE suavizada fuese mayor que 100 o mayor que la unidad (en términos de RR): probabilidad de riesgo a posteriori (PRP), considerando ZBS con exceso de riesgo, aquellas en que la PRP fuese superior a 0,8, y defecto de riesgo cuando la PRP fuese inferior a 0,2. Se consideró la ausencia de exceso o defecto de riesgo cuando la PRP estuviese entre 0,2 y 0,8.

Al realizar el análisis para ambos sexos conjuntamente, los valores de RIE oscilaron entre 0 y 1.575. Los valores más elevados de RIE suavizadas se concentraron en la mitad norte y los inferiores en la mitad sur (figura 34), aunque no se observaron zonas con exceso o defecto de riesgo al estudiar la PRP (figura 35).

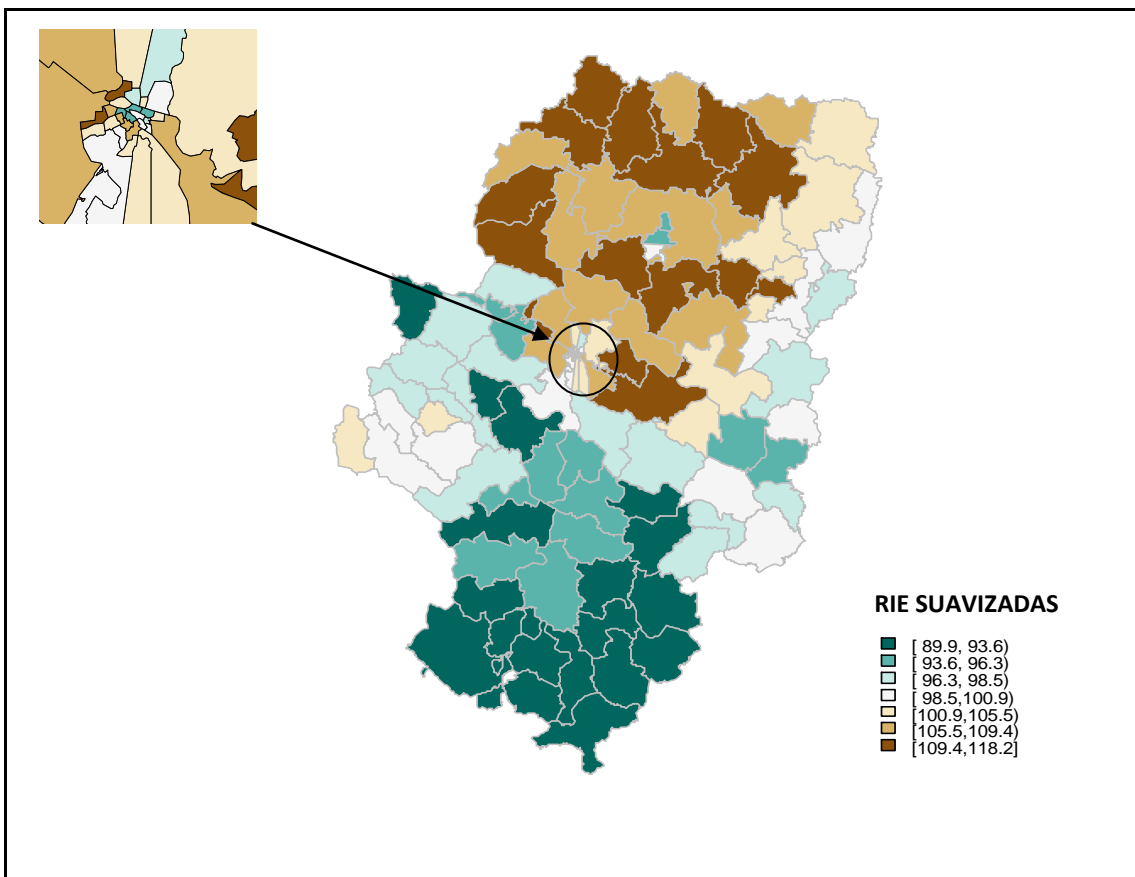


Figura 34. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en ambos sexos en Aragón, periodo 1991-2009. Se representan las RIE suavizadas divididas en septiles con una gama de colores de verde al marrón, presentando mayor riesgo los marrones y menor los verdes.

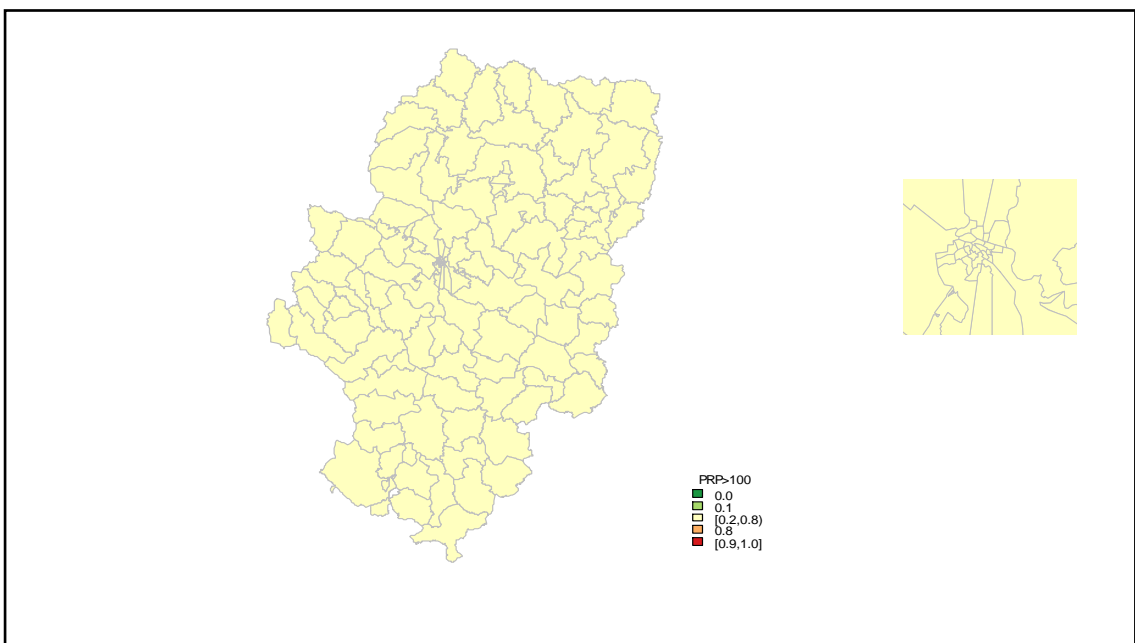


Figura 35. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niños de ambos sexos. Exceso de riesgo: ZBS con PRP > 0,8 (color naranja y rojo). Defecto de riesgo ZBS con PRP < 0,2 (color verde). Ausencia de exceso o defecto de riesgo: PRP 0,2-0,8 (color amarillo).

En los niños los valores de las RIE crudas oscilaron entre los valores de 0 y 1.255,4. Los valores más elevados de las RIE suavizadas se encontraron en la mitad norte de la comunidad y en algunas zonas de Zaragoza capital (Actur Oeste y Oliver). Los valores más bajos se concentraron en la mitad sur (figura 36).

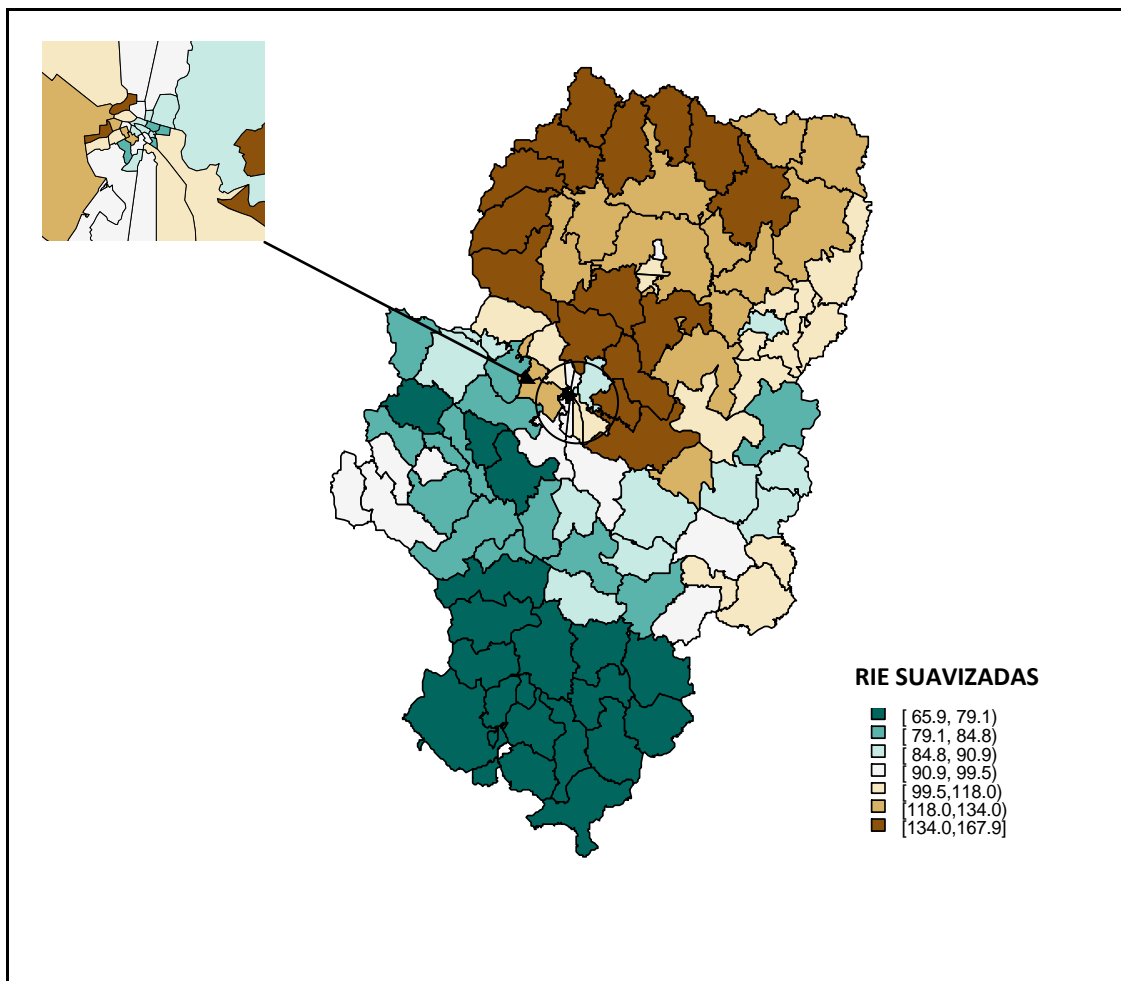


Figura 36. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en niños en Aragón, periodo 1991-2009. Se representan las RIE suavizadas divididas en septiles con una gama de colores de verde al marrón, presentando mayor riesgo los marrones y menor los verdes.

La probabilidad de riesgo a posteriori mostró exceso de riesgo en 15 ZBS: Al norte en Jaca, Hecho, Sabiñánigo, Aínsa, la comarca de las Cinco Villas (Sádaba, Ejea), en la zona noreste que rodea Zaragoza capital (Zuera, Almudevar, Grañén, Villamayor, Alfajarín, Fuentes de Ebro) y en Zaragoza capital (Actur Oeste, Oliver y Bombarda), y defecto de riesgo en las zonas al sur de la comunidad (provincia de Teruel) y en Illueca, Morata, La Almunia y Cariñena (figura 37).

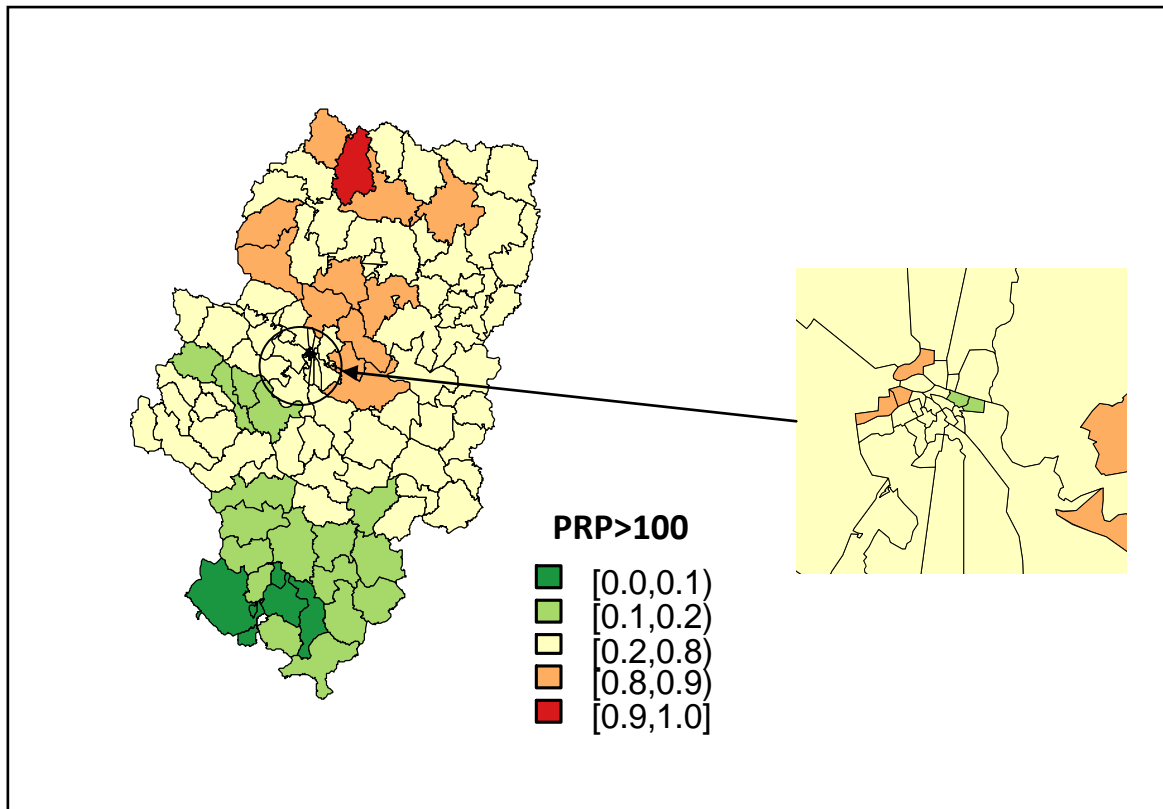


Figura 37. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niños. Exceso de riesgo: ZBS con PRP > 0,8 (color naranja y rojo). Defecto de riesgo ZBS con PRP < 0,2 (color verde). Ausencia de exceso o defecto de riesgo: PRP 0,2-0,8 (color verde).

En las niñas los valores de las RIE crudas oscilaron entre los valores de 0 y 1.011,2. Los valores más elevados de RIE suavizadas se concentraron en Zaragoza capital y sus alrededores (figura 38), sin embargo no se observaron zonas con exceso o defecto de riesgo al realizar la PRP (figura 39).

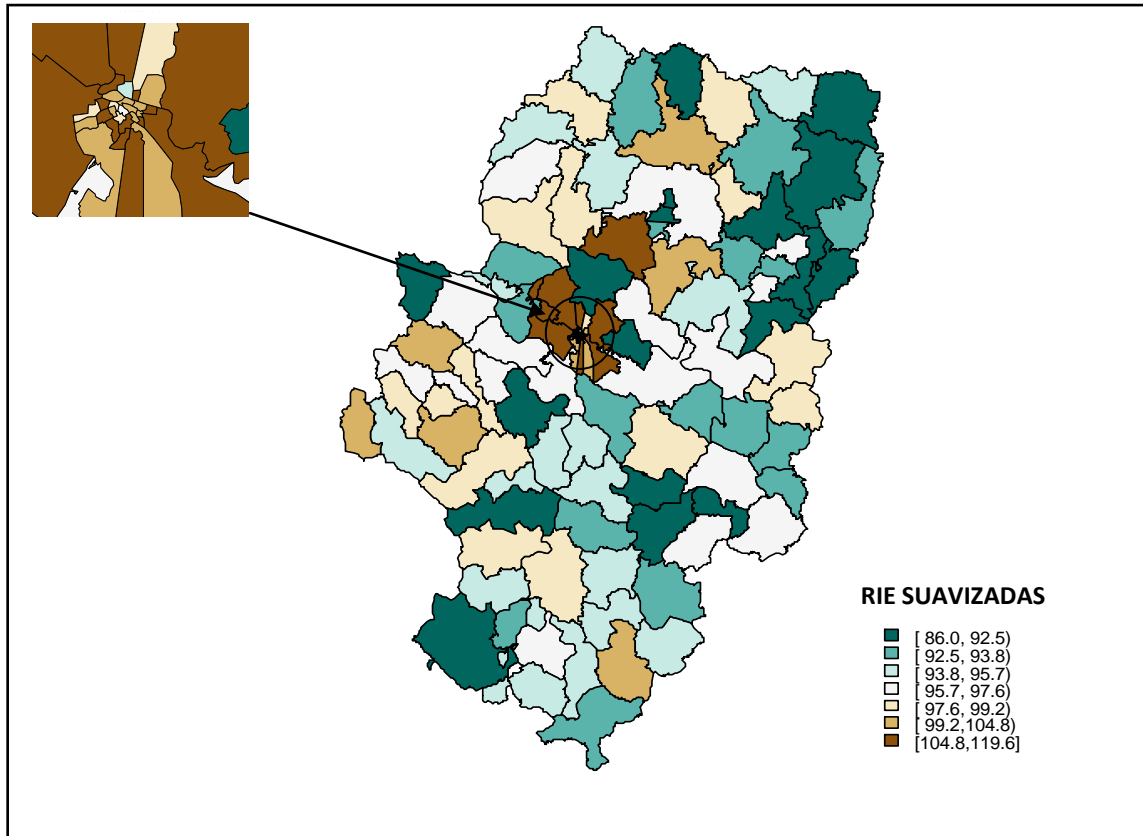


Figura 38. Mapa de las razones de incidencia estandarizada suavizadas de DM1 en niñas en Aragón, periodo 1991-2009. Se representan las RIE suavizadas divididas en septiles con una gama de colores de verde al marrón, presentando mayor riesgo los marrones y menor los verdes.

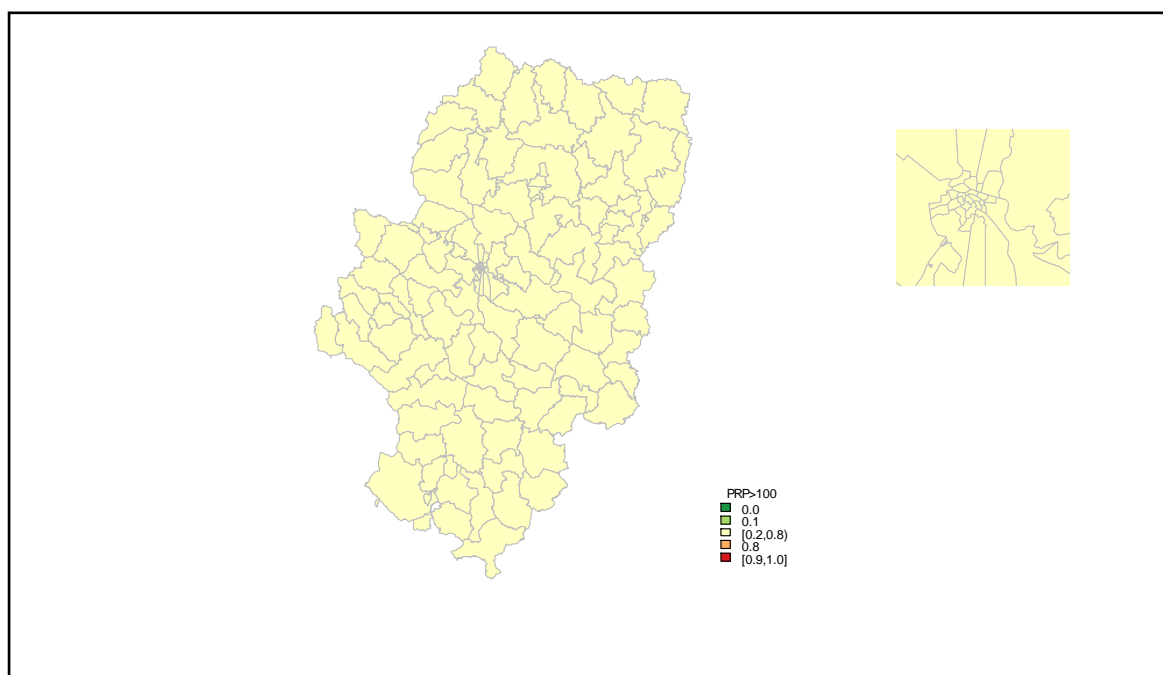


Figura 39. Mapa de probabilidad de encontrar RIE suavizadas mayores de 100 de DM1 en niñas. Exceso de riesgo: ZBS con PRP > 0,8 (color naranja y rojo). Defecto de riesgo ZBS con PRP < 0,2 (color verde). Ausencia de exceso o defecto de riesgo: PRP 0,2-0,8 (color amarillo).

5.4. Características de los casos diagnosticados de DM1 entre 1991 y 2010.

A continuación se muestra el estudio descriptivo de las variables incluidas en el registro de DM1 en menores de 15 años en Aragón (sexo, provincia de residencia, edad al diagnóstico y grupo de edad, existencia de CAD, HbA1c al diagnóstico, antecedentes familiares y nacionalidad). La tabla XXVII muestra el recuento y porcentaje de casos para cada categoría de las variables recogidas en el registro durante el periodo estudiado.

Los datos correspondientes a la distribución según sexos, provincias y grupos de edad se han detallado en el apartado correspondiente al estudio de incidencia.

De los 569 casos notificados, 544 (95,61%) eran de origen español y 25 (4,39%) de origen inmigrante.

En 512 casos (89,98%) era conocido el dato de CAD al diagnóstico, y desconocido en 57 casos (10,02%).

En 353 casos (62,04% de los mismos) se conocía el valor de HbA1c al debut, y en 216 casos (37,96%) era desconocido. Este valor sólo se encontraba registrado en pacientes diagnosticados a partir del 1 de enero de 1996.

En 454 casos (79,79%) estaban registrados los antecedentes familiares de DM1, y en 115 casos (20,21%) no estaban registrados. En 397 casos (69,77%) estaba registrados los antecedentes familiares de DM2, y en 172 casos (30,23%) no lo estaban.

| Variable | Categoría | Número de casos | Porcentaje del total de casos | Porcentaje de casos válidos |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Sexo | Niños | 326 | 57,29% | 57,29% |
| | Niñas | 243 | 42,71% | 42,71% |
| Provincia | Zaragoza | 425 | 74,69% | 74,69% |
| | Huesca | 94 | 16,52% | 16,52% |
| | Teruel | 50 | 8,79% | 8,79% |
| Grupo de edad | 0-4 años | 119 | 20,91% | 20,91% |
| | 5-9 años | 194 | 34,10% | 34,10% |
| | 10-14 años | 256 | 44,99% | 44,99% |
| Nacionalidad | Origen español | 544 | 95,61% | 95,61% |
| | Origen inmigrante | 25 | 4,39% | 4,39% |
| Dato de CAD al diagnóstico | Si | 188 | 33,04% | 36,72% |
| | No | 324 | 56,94% | 63,28% |
| | Desconocido | 57 | 10,02% | 0% |
| Dato de HbA1c al diagnóstico | Conocido | 353 | 62,04% | 100% |
| | Desconocido | 216 | 37,96% | 0% |
| Antecedentes familiares de DM1 | Si | 85 | 14,94% | 18,72% |
| | No | 369 | 64,85% | 81,28% |
| | Desconocido | 115 | 20,21% | 0% |
| Antecedentes familiares de DM2 | Si | 143 | 25,13% | 36,02% |
| | No | 254 | 44,64% | 63,98% |
| | Desconocido | 172 | 30,23% | 0% |
| Total | | 569 | 100% | 100% |

Tabla XXVII. Recuento y porcentaje de casos para cada categoría de las variables recogidas en el registro. Periodo 1991-2010.

5.4.1. Distribución de los casos según la edad al diagnóstico.

Al realizar el recuento de los casos según la edad al diagnóstico, se observó como el número aumenta con la edad, siendo poco frecuente el diagnóstico en menores de 1 año (5 casos) y encontrando el pico máximo a los 13 años de edad (68 casos).

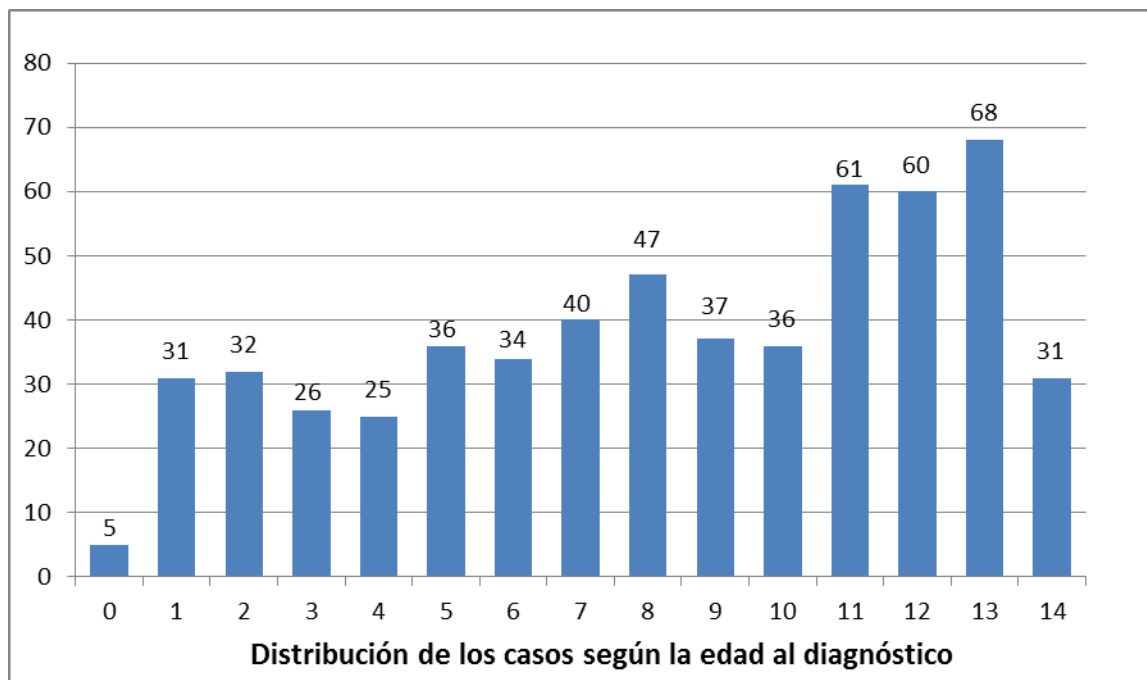


Figura 40. Distribución de los casos según la edad en el momento del diagnóstico (número de casos notificados en cada año de edad).

5.4.2. Estudio de la edad media al diagnóstico en el periodo 1991-2010.

La edad media al diagnóstico para el periodo 1991-2010 fue de 8,77 años, con una desviación estándar de 3,97 años. La mediana fue de 9,28 años. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,92 años (14 años y 11 meses).

La distribución de la edad media al diagnóstico no cumplió criterios de normalidad (Prueba de Kolmogorov-Smirnov: $z=2,441$; $p=0,001$), por lo que para las comparaciones se utilizaron pruebas no paramétricas.

La tabla XXVIII muestra la edad media al diagnóstico, desviación estándar, mínimo y máximo para cada año del estudio. La figura 41 muestra la distribución de los valores de la edad al diagnóstico para cada año. La figura 42 muestra la evolución de la edad media al diagnóstico durante el periodo 1991-2010.

| Año | Número de casos | Edad media al diagnóstico (años) | Desviación estándar | Mínimo | Máximo |
|------------------------|------------------------|---|----------------------------|---------------|---------------|
| 1991 | 29 | 9,19 | 3,69 | 1,43 | 14,70 |
| 1992 | 29 | 8,97 | 3,25 | 2,94 | 13,92 |
| 1993 | 28 | 9,59 | 3,77 | 1,22 | 13,96 |
| 1994 | 29 | 9,06 | 4,02 | 2,53 | 14,64 |
| 1995 | 28 | 9,92 | 3,92 | 1,73 | 14,92 |
| 1996 | 25 | 8,87 | 3,83 | 1,05 | 13,10 |
| 1997 | 25 | 9,07 | 4,09 | 2,50 | 14,05 |
| 1998 | 26 | 9,31 | 4,34 | 1,24 | 14,81 |
| 1999 | 33 | 9,23 | 4,00 | 0,92 | 14,77 |
| 2000 | 19 | 6,06 | 4,08 | 1,02 | 12,54 |
| 2001 | 26 | 8,55 | 3,53 | 1,66 | 13,24 |
| 2002 | 38 | 9,31 | 3,95 | 1,06 | 14,88 |
| 2003 | 16 | 9,72 | 3,95 | 1,93 | 13,92 |
| 2004 | 16 | 7,55 | 4,41 | 0,99 | 14,00 |
| 2005 | 28 | 7,87 | 4,26 | 1,99 | 14,76 |
| 2006 | 24 | 7,40 | 3,97 | 1,24 | 13,60 |
| 2007 | 42 | 8,64 | 3,59 | 1,16 | 14,24 |
| 2008 | 38 | 8,92 | 4,30 | 0,88 | 14,85 |
| 2009 | 35 | 8,46 | 3,96 | 0,76 | 14,41 |
| 2010 | 35 | 8,40 | 4,30 | 1,20 | 14,49 |
| Total 1991-2010 | 569 | 8,77 | 3,97 | 0,76 | 14,92 |

Tabla XXVIII. Edad media al diagnóstico para cada año del estudio, junto con la desviación estándar, edad mínima y máxima observadas para ese año.

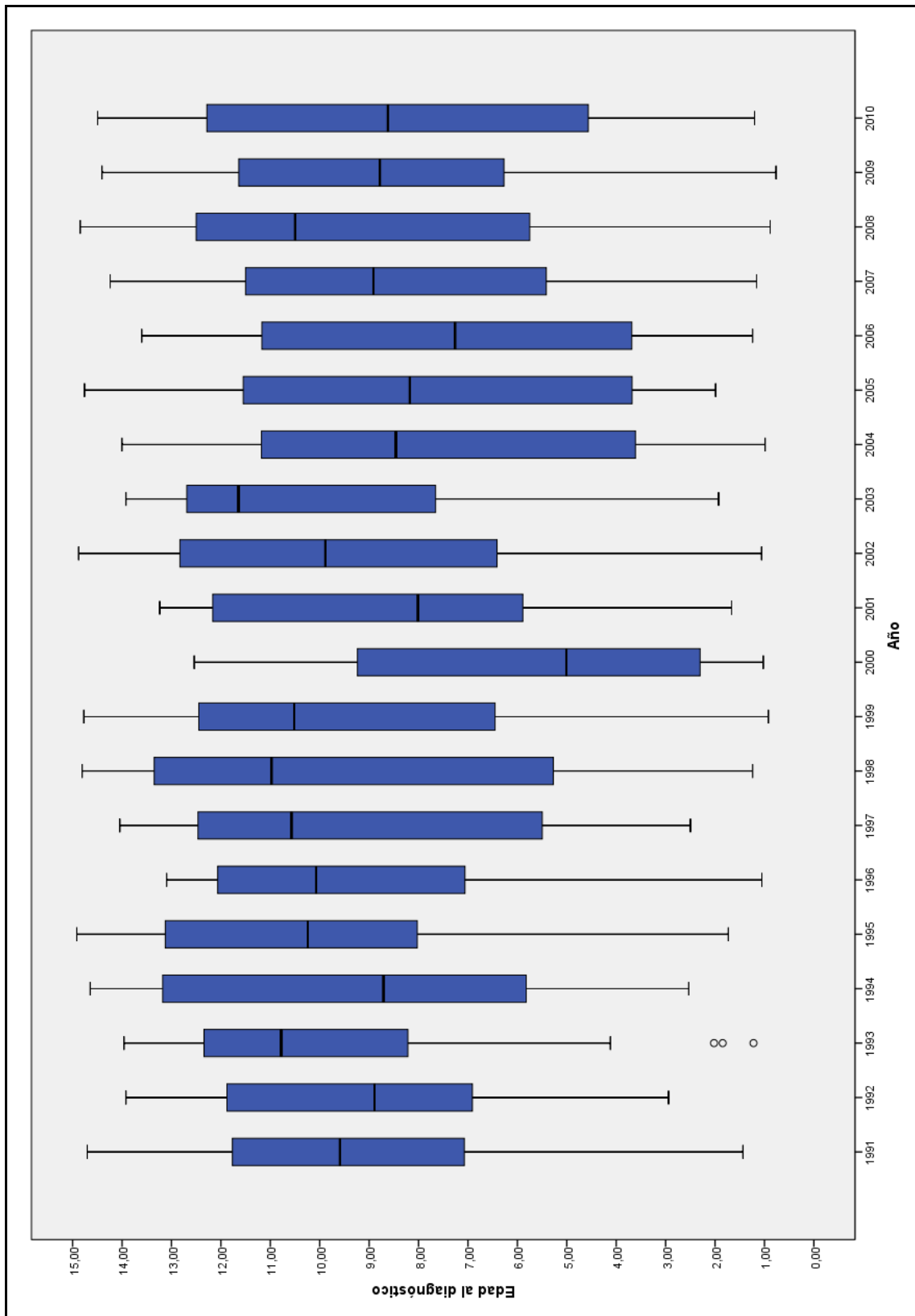


Figura 41. Distribución de la edad al diagnóstico para cada año del estudio a través de un diagrama de caja y bigotes (medidas representadas: valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo, valores extremos).

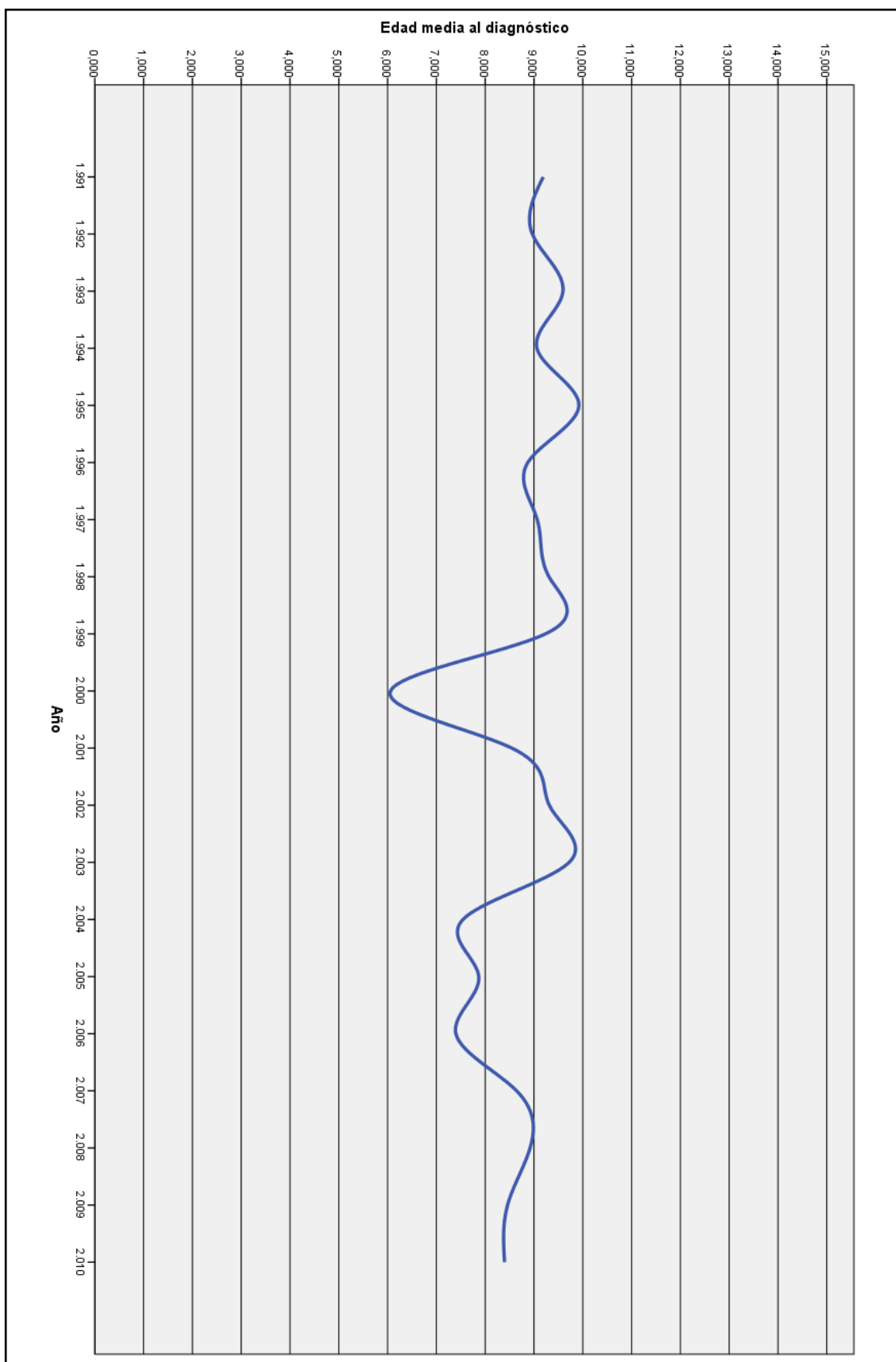


Figura 42. Evolución de la edad media al diagnóstico durante el periodo 1991-2010.

5.4.2.1. Evolución de la edad media al diagnóstico.

Se analizó la edad media por periodos quinquenales, encontrando una disminución de la edad media desde los 9,34 años para el periodo 1991-1995 a los 8,45 años en el periodo 2006-2010 (Tabla XXIX, figura 43). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,263$). Se encontró también una correlación significativa entre la edad media al diagnóstico y los años del periodo estudiado (coeficiente de correlación Rho de Spearman=-0,540; $p=0,007$), que muestra una tendencia a la disminución de la edad media al diagnóstico a lo largo del periodo de estudio.

| Periodo | Edad media al diagnóstico e IC95% (años) | Mínimo | Máximo |
|------------------------|--|--------|--------|
| 1991-1995 | 9,34 (8,75-9,93) | 1,22 | 14,92 |
| 1996-2000 | 8,68 (7,95-9,40) | 0,92 | 14,81 |
| 2001-2005 | 8,65 (7,94-9,36) | 0,99 | 14,88 |
| 2006-2010 | 8,45 (7,85-9,04) | 0,76 | 14,85 |
| Total 1991-2010 | 8,77 (8,44-9,09) | 0,76 | 14,92 |

Tabla XXIX. Evolución de la edad media al diagnóstico por quinquenios.

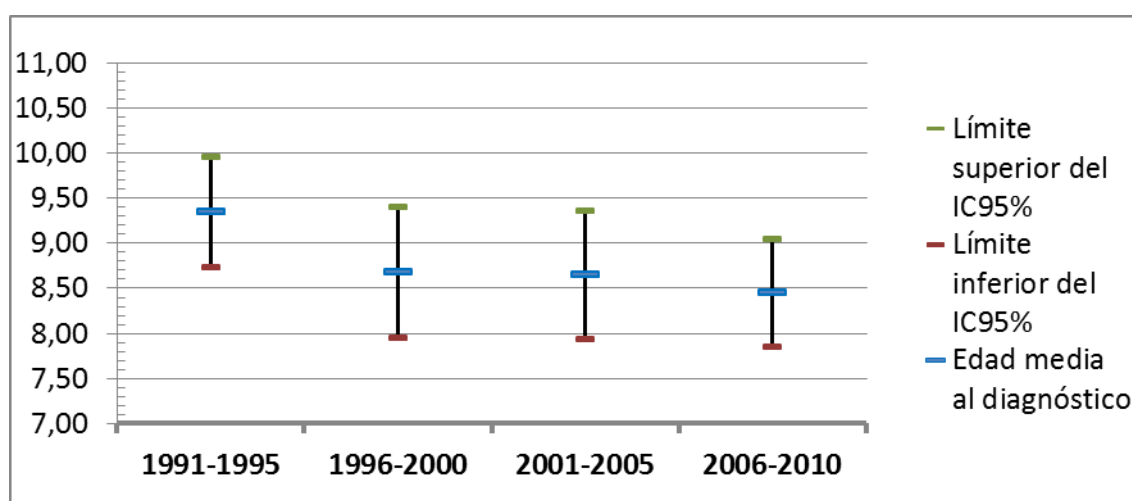


Figura 43. Evolución de la edad media al diagnóstico por quinquenios.

5.4.2.2. Edad media al diagnóstico según sexo.

La edad media al diagnóstico en los niños fue de 8,71 años, con una desviación estándar de 4,07 años y una mediana de 9,22 años. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,88 años (14 años y 10 meses). La edad media al diagnóstico en las niñas fue de 8,85 años, con una desviación estándar de 3,84 años y una mediana de 9,32 años. La edad mínima fue de 1,02 años (12 meses de edad) y la máxima de 14,92 años (14 años y 11 meses). La diferencia entre la edad media al diagnóstico para cada sexo no fue estadísticamente significativa ($p=0,866$).

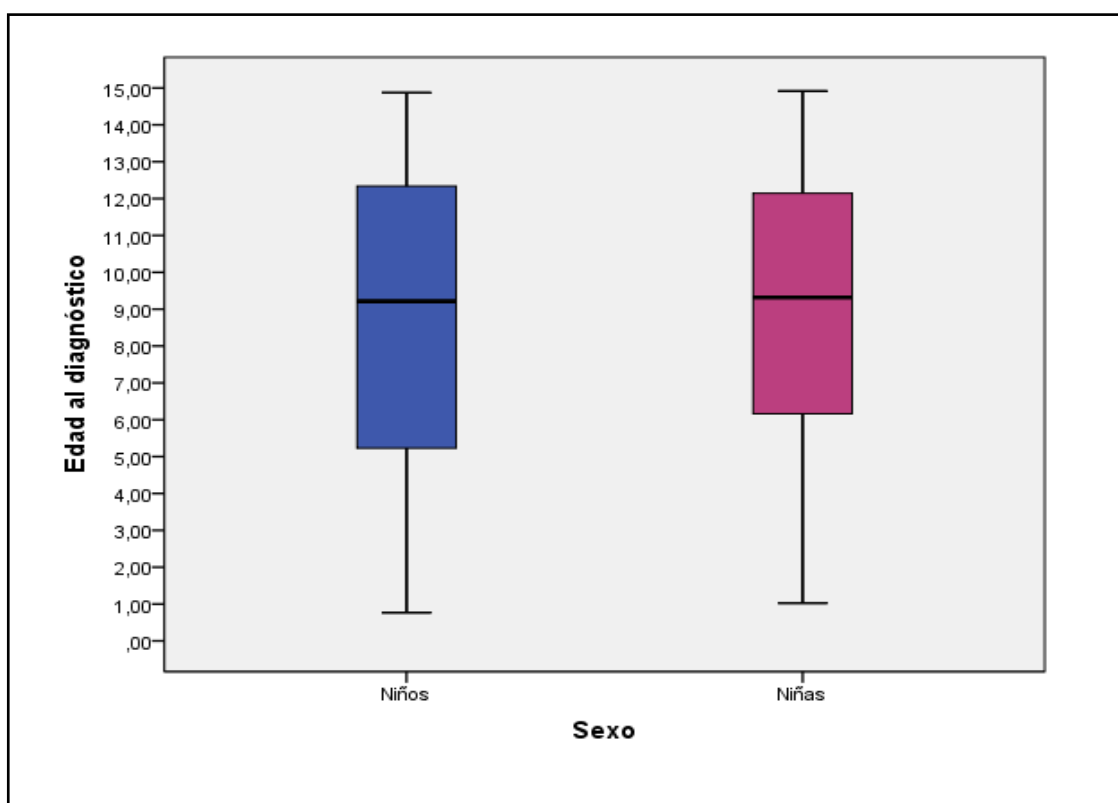


Figura 44. Distribución de las edades al diagnóstico según sexos (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

La figura 45 muestra la evolución de la edad media al diagnóstico para cada sexo a lo largo del periodo 1991-2010.

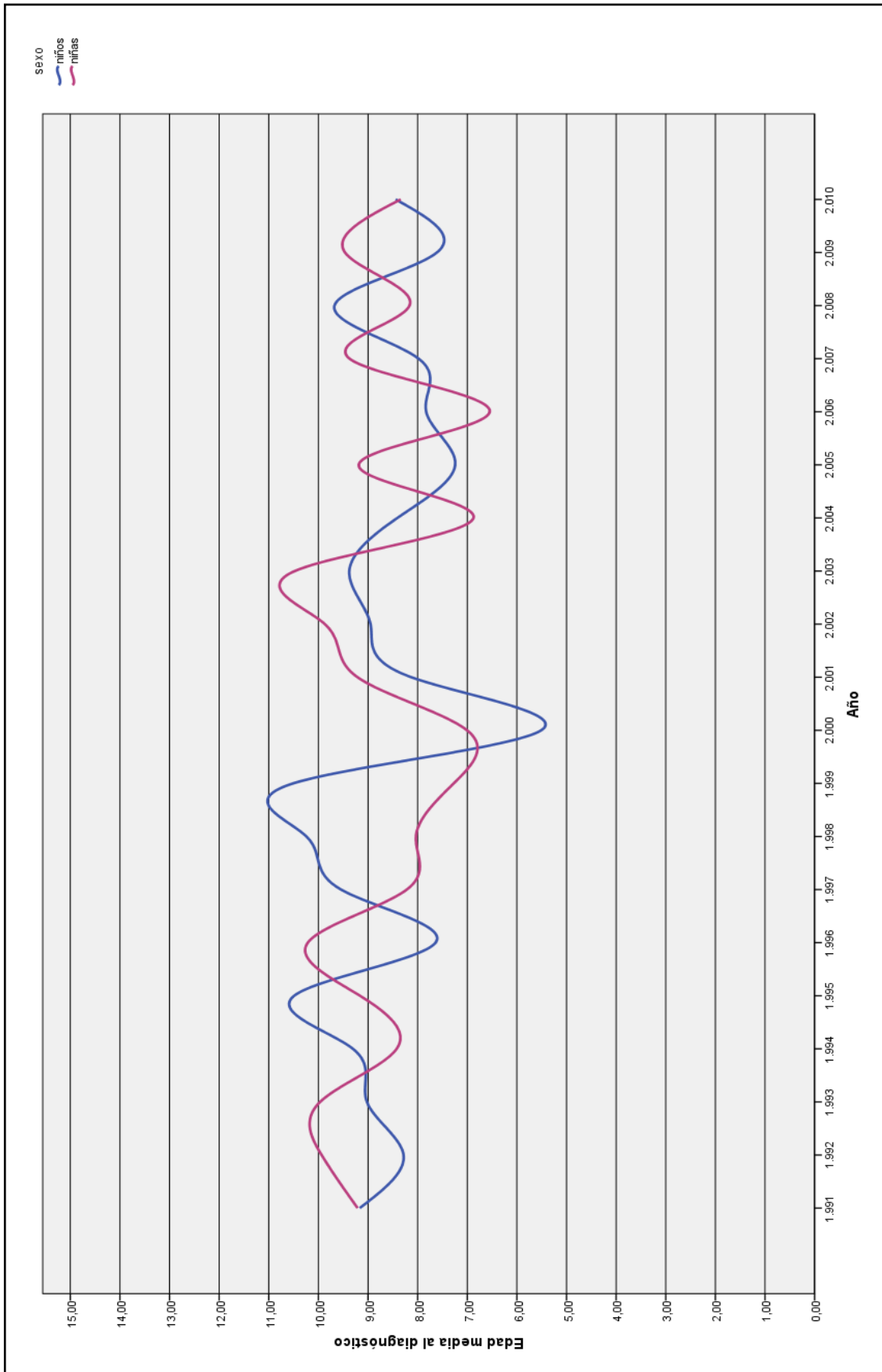


Figura 45. Evolución de la edad media al diagnóstico según sexos durante el periodo 1991-2010.

5.4.2.3. Edad media al diagnóstico según provincia de residencia.

La edad media al diagnóstico en la provincia de Zaragoza fue de 8,77 años, con una desviación estándar de 3,94 años y una mediana de 9,24 años. La edad mínima fue de 0,88 años (10 meses de edad) y la máxima de 14,92 años (14 años y 11 meses). La edad media al diagnóstico en la provincia de Huesca fue de 8,98 años, con una desviación estándar de 4,19 años y una mediana de 9,78 años. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,81 años (14 años y 9 meses). La edad media al diagnóstico en la provincia de Teruel fue de 8,30 años, con una desviación estándar de 3,89 años y una mediana de 8,62 años. La edad mínima fue de 0,92 años (11 meses de edad) y la máxima de 14,53 años (14 años y 6 meses). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,509$).

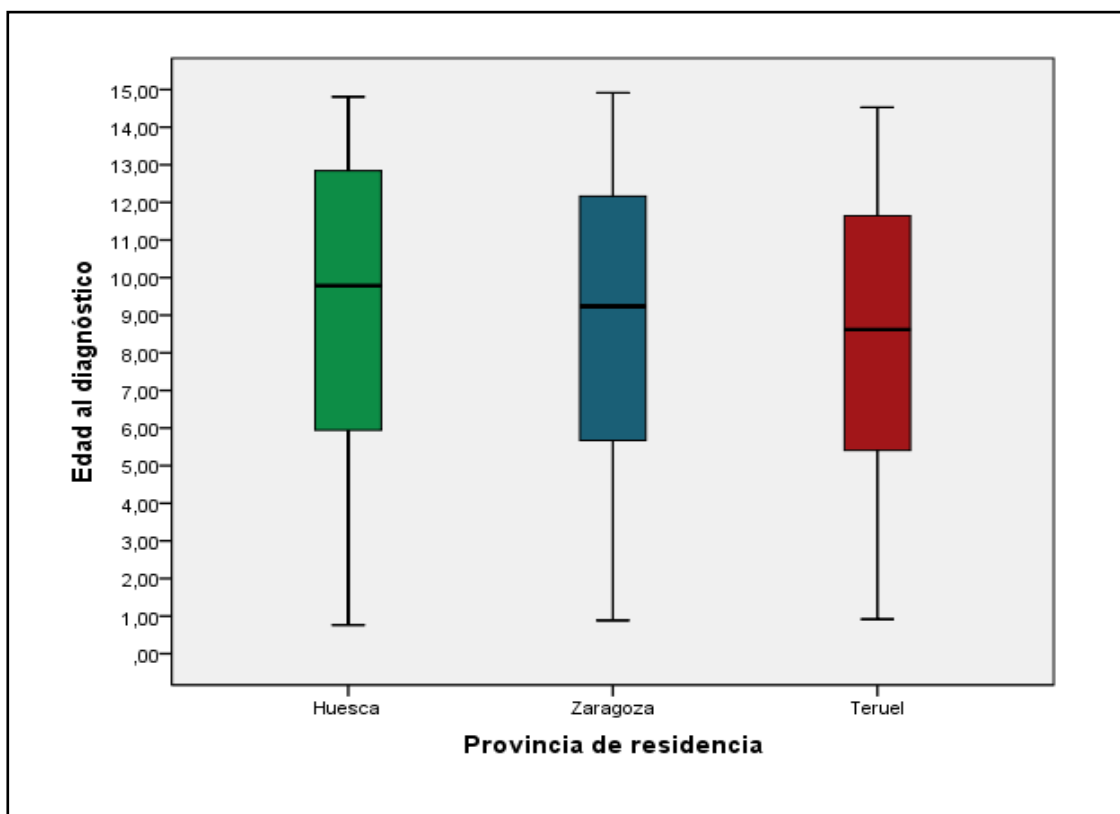


Figura 46. Distribución de las edades al diagnóstico según provincias (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.2.4. Edad media al diagnóstico según nacionalidad.

La edad media al diagnóstico en los niños de origen español fue de 8,85 años, con una desviación estándar de 3,93 años y una mediana de 9,34 años. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,92 años (14 años y 11 meses). La edad media al diagnóstico en los niños de origen inmigrante fue de 7,04 años, con una desviación estándar de 4,46 años y una mediana de 6,41 años. La edad mínima fue de 1,36 años (16 meses de edad) y la máxima de 14,85 años (14 años y 10 meses). La diferencia encontrada fue estadísticamente significativa ($p=0,045$).

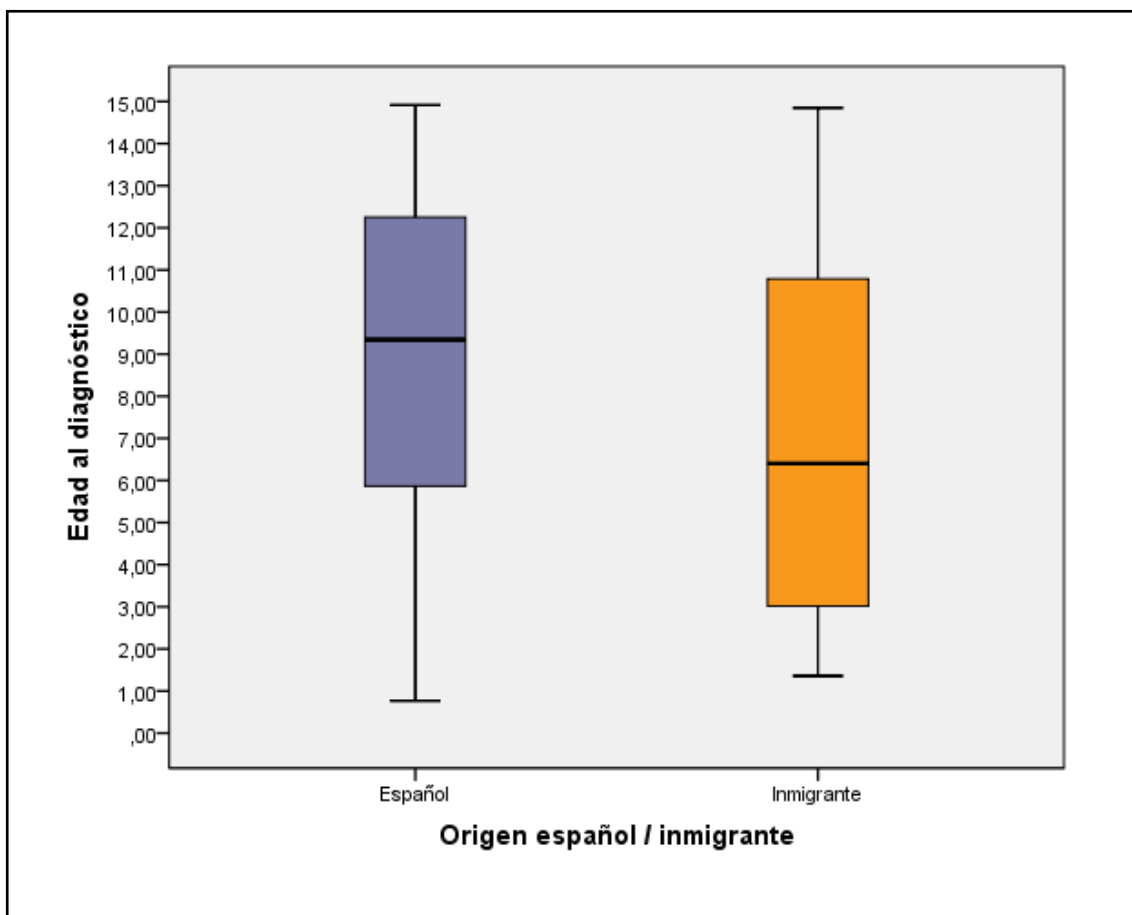


Figura 47. Distribución de la edad al diagnóstico según nacionalidad (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.2.5. Edad media al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM.

La edad media al diagnóstico en los niños con antecedentes familiares de DM1 fue de 7,83 años, con una desviación estándar de 4,52 años y una mediana de 7,71 años. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,77 años (14 años y 9 meses). La edad media al diagnóstico en los niños sin antecedentes familiares de DM1 fue de 8,89 años, con una desviación estándar de 3,77 años y una mediana de 9,24 años. La edad mínima fue de 0,88 años (10 meses de edad) y la máxima de 14,92 años (14 años y 11 meses). La diferencia encontrada fue casi significativa ($p=0,057$).

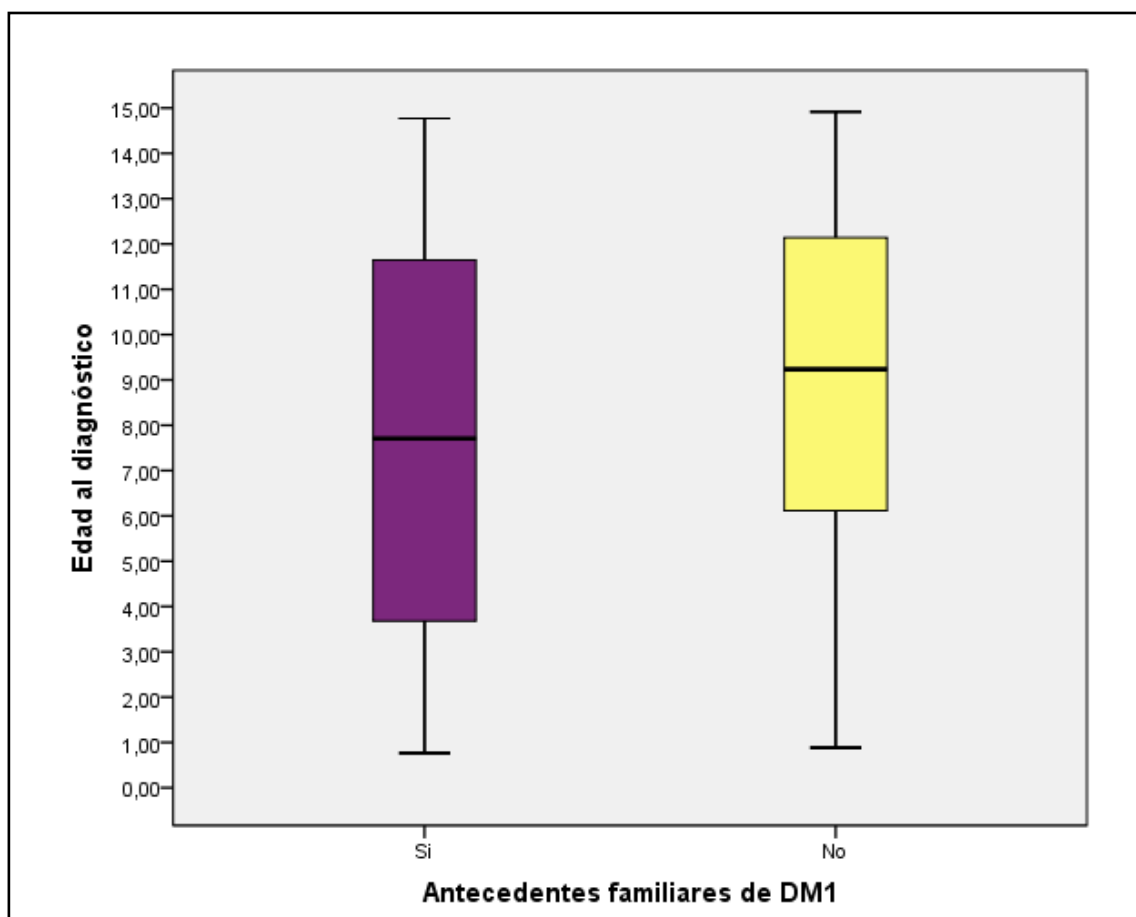


Figura 48. Distribución de la edad al diagnóstico según antecedentes familiares de DM1 (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

La edad media al diagnóstico en los niños con antecedentes familiares de DM2 fue de 8,74 años, con una desviación estándar de 3,93 años y una mediana de 8,87 años. La edad mínima fue de 0,88 años (10 meses de edad) y la máxima de 14,88 años (14 años y 10 meses). La edad media al diagnóstico en los niños sin antecedentes familiares de DM2 fue de 8,56 años, con una desviación estándar de 3,96 años y una mediana de 9,03. La edad mínima fue de 0,76 años (9 meses de edad) y la máxima de 14,85 años (14 años y 10 meses). La diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa ($p=0,686$).

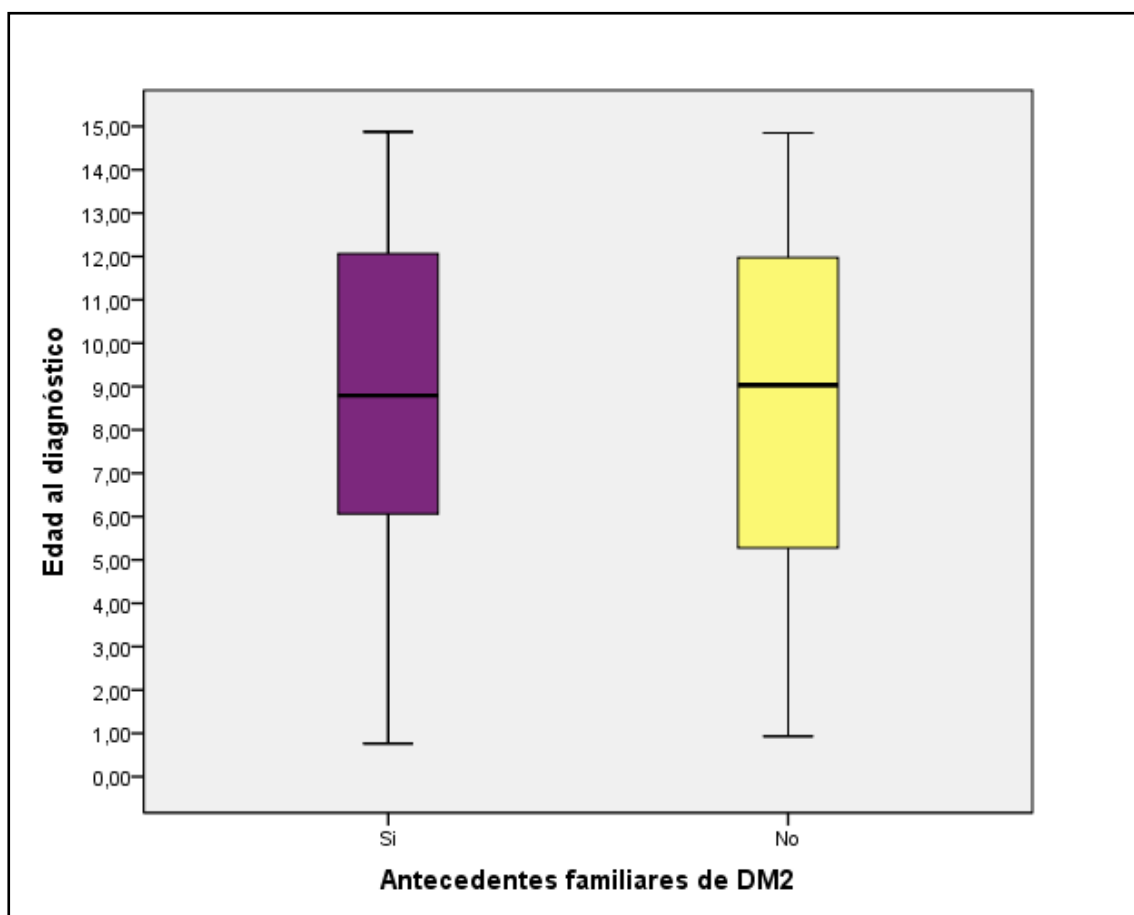


Figura 49. Distribución de la edad al diagnóstico según antecedentes familiares de DM2 (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.3. Estudio de la existencia de CAD en el momento del diagnóstico.

De los 569 casos incluidos en el registro, en 512 de ellos se conocía el dato de existencia de CAD en el momento del diagnóstico. De ellos, el 36,72% (188 casos) la presentaban y el 63,28% (324 casos) no la presentaban.

No se observó una variación significativa del porcentaje de debut en CAD a lo largo del periodo, si bien se puede observar una ligera tendencia descendente desde el año 2003.

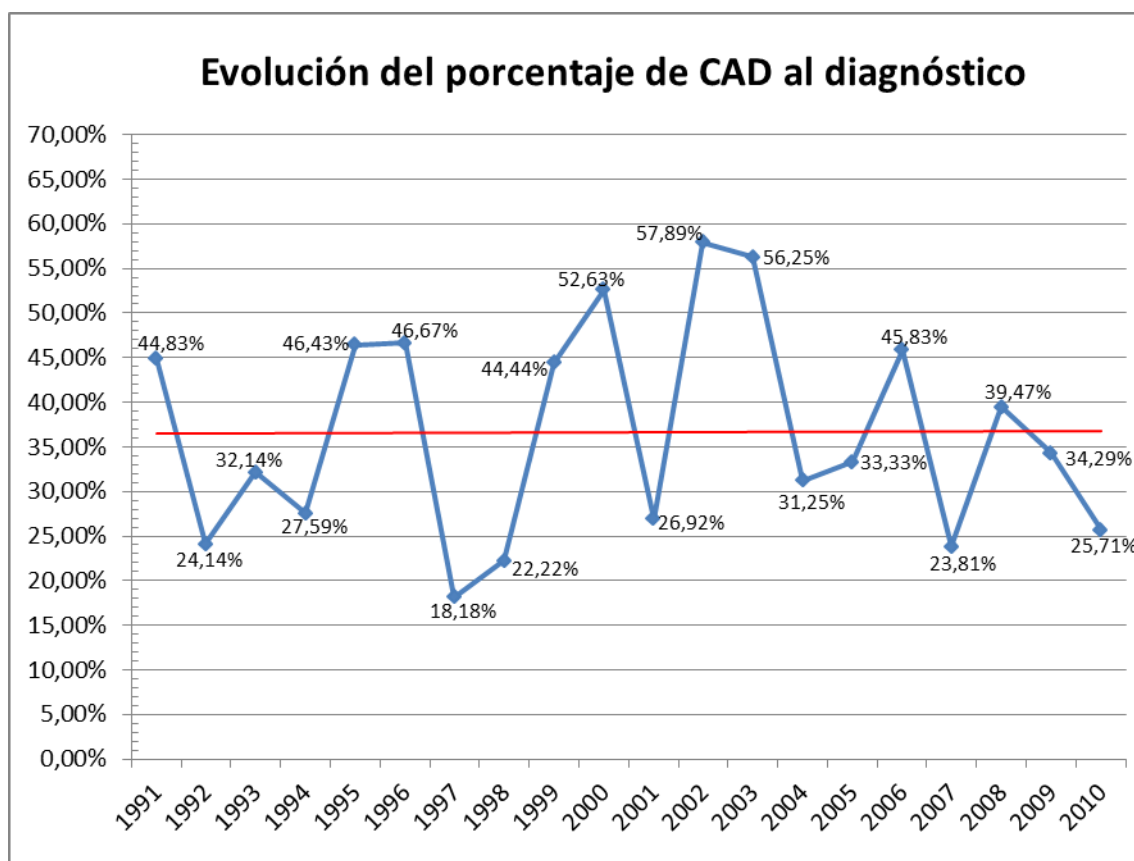


Figura 50. Evolución del porcentaje de CAD al diagnóstico para cada año del periodo 1991-2010 y línea de tendencia del mismo.

La figura 51 muestra los porcentajes de diagnóstico en CAD para cada quinquenio y para el periodo 1991-2010. Las diferencias observadas entre quinquenios no fueron significativas ($p=0,335$).

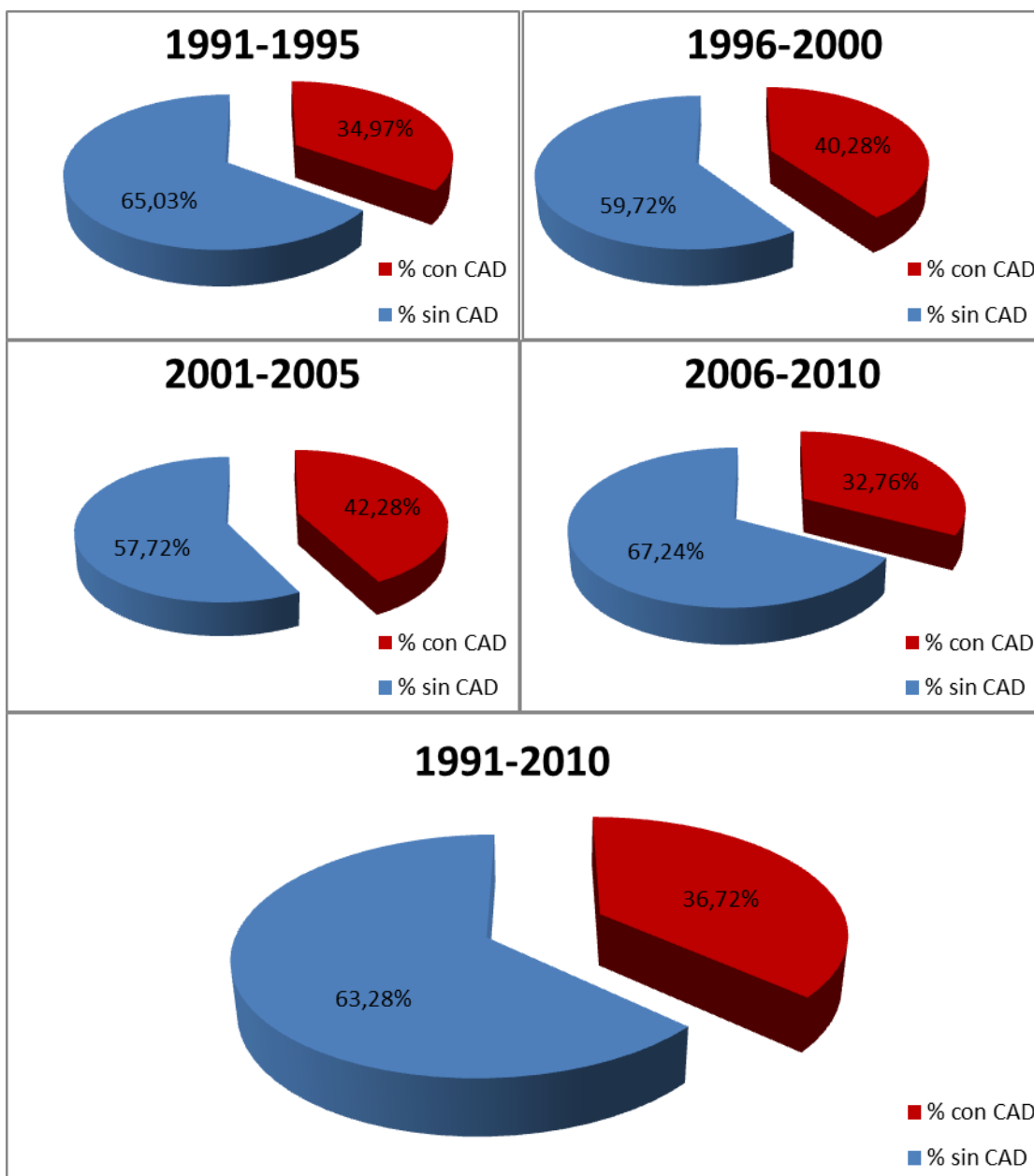


Figura 51. Porcentajes de diagnóstico en CAD para cada quinquenio y para el periodo 1991-2010.

5.4.3.1. Existencia de CAD al diagnóstico según sexo.

El 33,56% de los niños (98 casos) y el 40,91% de las niñas (90 casos) presentaban CAD al diagnóstico. La diferencia observada resultó casi significativa ($p=0,088$).

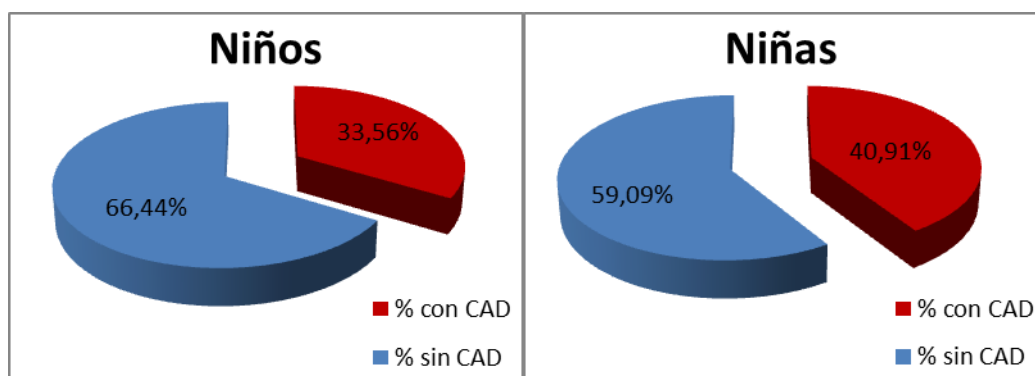


Figura 52. Porcentajes de diagnóstico en CAD para cada sexo.

El porcentaje de diagnóstico en CAD fue mayor en las niñas en los 3 grupos de edad (Figura 53), si bien las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,247$; $p=0,309$ y $p=0,300$ respectivamente).

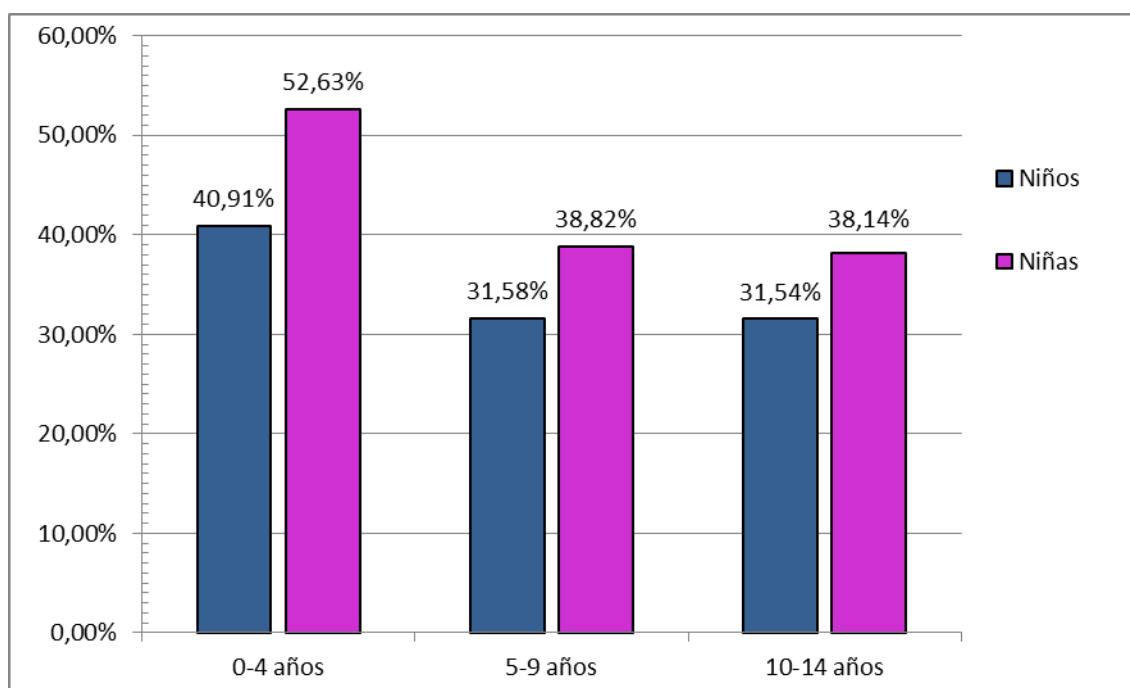


Figura 53. Porcentaje de CAD al diagnóstico para cada sexo y grupo de edad.

5.4.3.2. Existencia de CAD al diagnóstico según grupo de edad.

En el grupo de 0-4 años el porcentaje de CAD al diagnóstico fue de 45,19% (47 casos), en el de 5-9 años del 35,00% (63 casos) y en el de 10-14 años del 34,21% (78 casos). Las diferencias entre los grupos no fueron significativas ($p=0,131$), si bien cuando comparamos la diferencia entre los de 0-4 años y los de 5-14 años la diferencia si fue estadísticamente significativa ($p=0,045$).

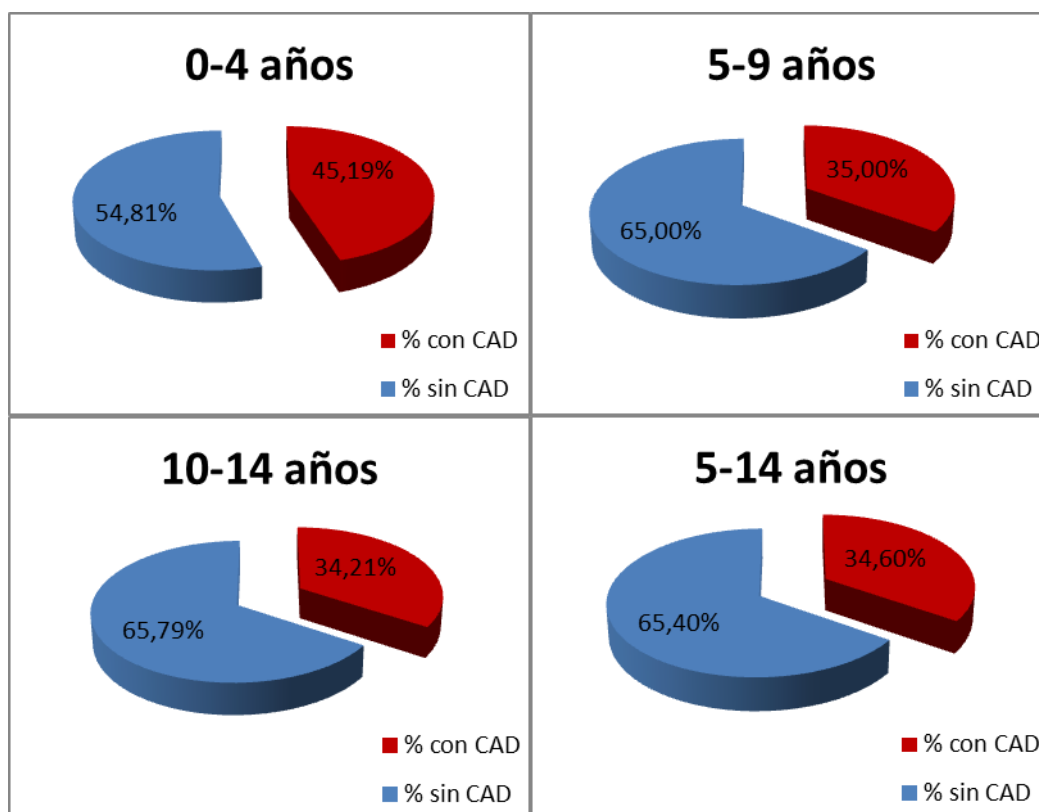


Figura 54. Porcentaje de diagnóstico en CAD para cada grupo de edad considerado (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años y 5-14 años).

5.4.3.3. Existencia de CAD al diagnóstico según provincia de residencia.

En la provincia de Zaragoza el porcentaje de CAD al diagnóstico fue de 35,61% (141 casos), en Huesca del 35,90% (28 casos) y en Teruel del 50% (19 casos). Las diferencias entre las provincias no fueron significativas ($p=0,210$). La diferencia observada entre Teruel y el resto de Aragón resultó casi significativa ($p: 0,078$).

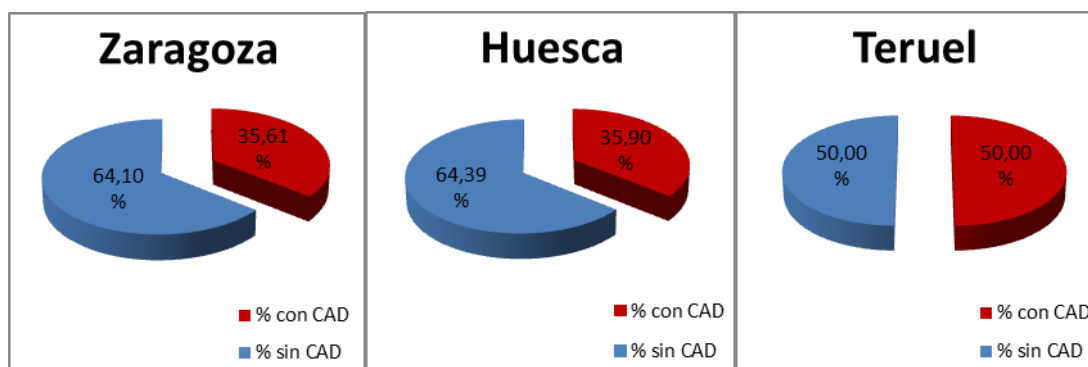


Figura 55. Porcentaje de diagnóstico en CAD para cada provincia.

5.4.3.4. Existencia de CAD al diagnóstico según nacionalidad.

El 36,12% de los niños de origen español (177 casos) y el 50% de los de origen inmigrante (11 casos) presentaban CAD al diagnóstico. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,186$).

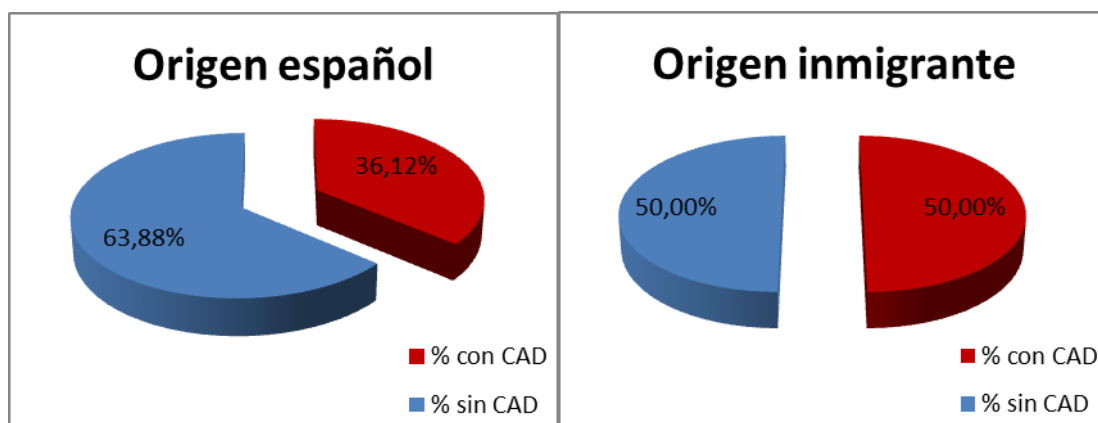


Figura 56. Porcentaje de diagnóstico en CAD según nacionalidad.

5.4.3.5. Existencia de CAD al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM.

Entre los niños que tenían antecedentes familiares de DM1, el 29,76% (25 casos) presentó CAD al diagnóstico, mientras que cuando no existían antecedentes familiares de DM1 este porcentaje fue del 37,77% (139 casos). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,168$).

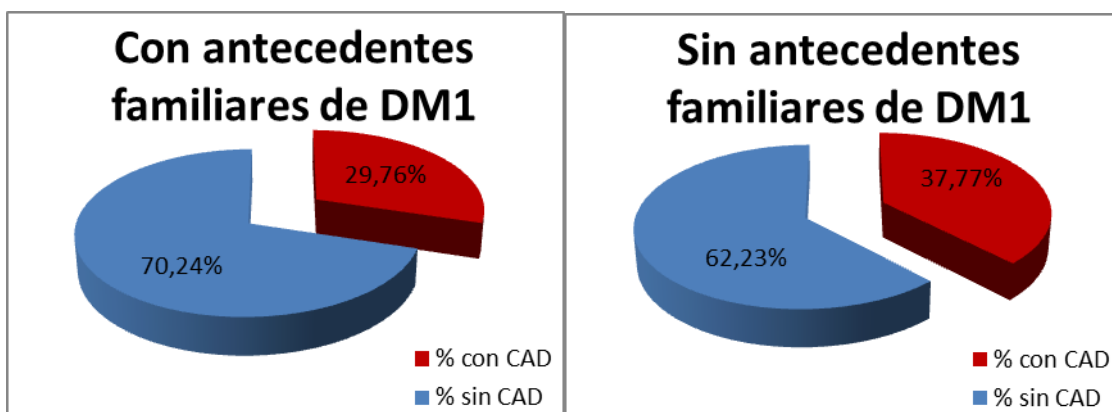


Figura 57. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM1.

Entre los niños que tenían antecedentes familiares de DM2, el 37,32% (53 casos) presentó CAD al diagnóstico. Cuando no existían antecedentes familiares de DM2 este porcentaje fue del 37,55% (95 casos). No se observaron diferencias ($p=0,965$).

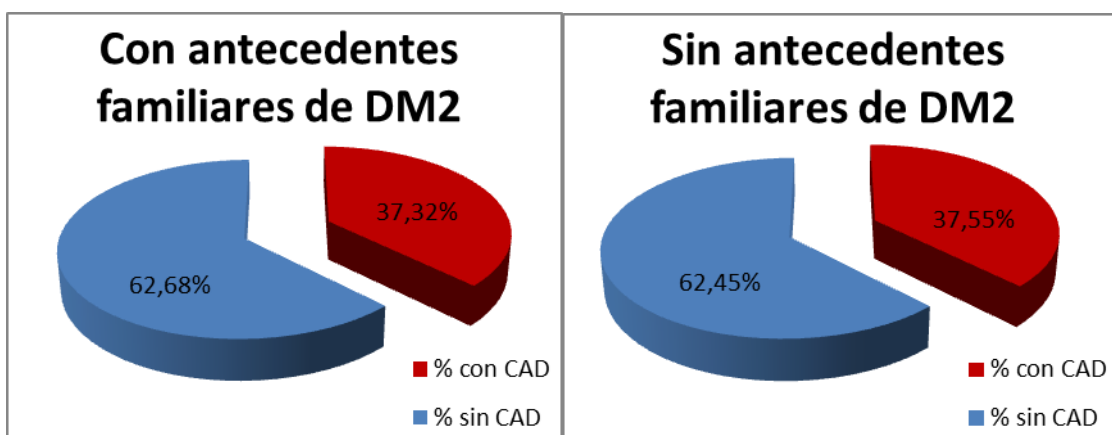


Figura 58. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM2.

5.4.4. Estudio del valor de HbA1c en el momento del diagnóstico.

El valor de HbA1c al diagnóstico estaba recogido a partir del año 1996, y era conocido en 353 de los 569 casos incluidos en el registro. El valor medio de la HbA1c para el periodo 1996-2010 fue de 11,36%, con una desviación estándar de 2,24, mediana de 11,30; y rango de 5,60-17,60. La distribución de los valores de HbA1c cumplió criterios de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov: $z=0,583$; $p=0,885$).

Se encontró una correlación casi significativa entre el valor medio de la HbA1c y los años del periodo estudiado (coeficiente de correlación Rho de Spearman= $0,492$; $p=0,063$), mostrando una tendencia al aumento del valor de HbA1c al diagnóstico a lo largo del periodo de estudio.

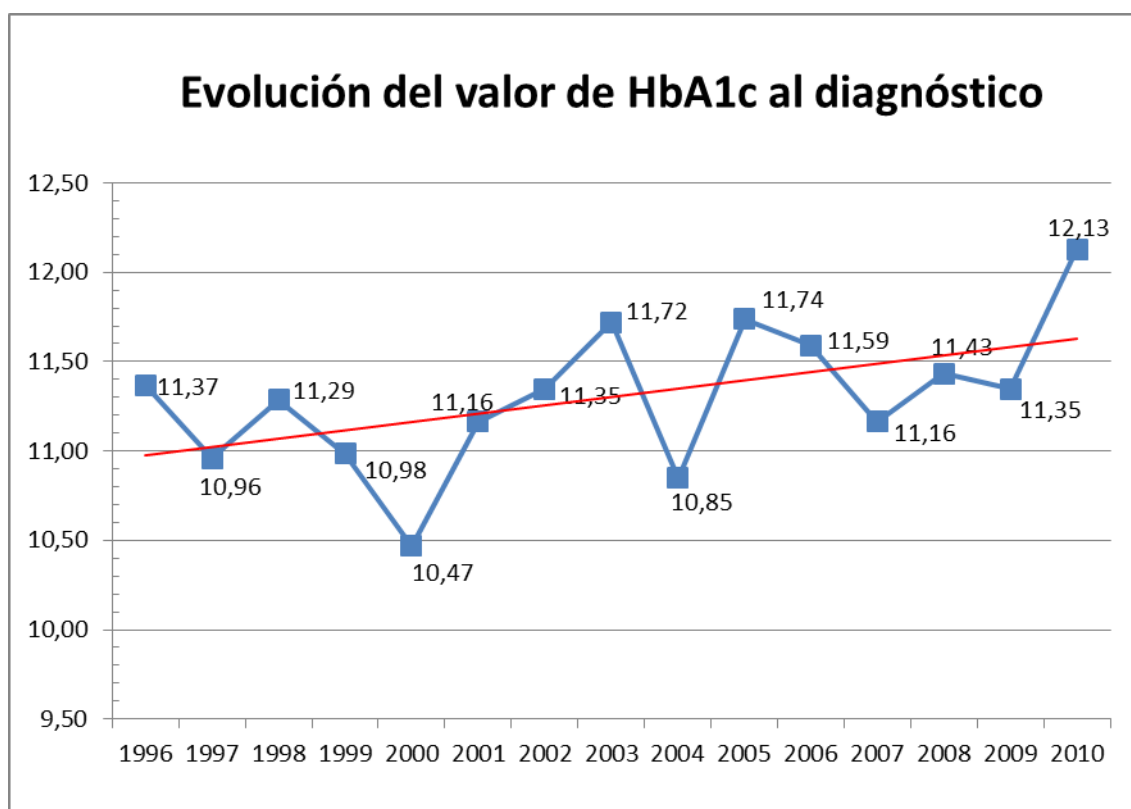


Figura 59. Evolución del valor medio de HbA1c al diagnóstico para cada año del periodo 1996-2010 y línea de tendencia del mismo.

La tabla XXX muestra el valor medio de la HbA1c para cada año de estudio junto con su desviación estándar, valor mínimo y máximo. La figura 60 muestra la distribución de los valores de HbA1c para cada año del periodo 1996-2010.

| Año | Valor medio de la HbA1c | Desviación estándar | Mínimo | Máximo |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| 1996 | 11,37 | 1,59 | 10,30 | 13,20 |
| 1997 | 10,96 | 2,44 | 8,40 | 15,90 |
| 1998 | 11,29 | 2,02 | 8,20 | 14,30 |
| 1999 | 10,98 | 3,03 | 6,30 | 17,20 |
| 2000 | 10,47 | 1,63 | 7,40 | 13,50 |
| 2001 | 11,16 | 1,73 | 8,30 | 14,70 |
| 2002 | 11,35 | 2,00 | 7,60 | 15,00 |
| 2003 | 11,72 | 1,94 | 8,10 | 14,50 |
| 2004 | 10,85 | 2,05 | 6,70 | 14,30 |
| 2005 | 11,74 | 2,45 | 5,80 | 17,60 |
| 2006 | 11,59 | 2,54 | 7,00 | 15,10 |
| 2007 | 11,16 | 2,10 | 5,60 | 15,30 |
| 2008 | 11,43 | 2,56 | 7,00 | 17,40 |
| 2009 | 11,35 | 2,33 | 6,40 | 14,90 |
| 2010 | 12,13 | 2,22 | 8,40 | 16,80 |
| 1996-2000 | 10,88 | 2,30 | 6,30 | 17,20 |
| 2001-2005 | 11,38 | 2,04 | 5,80 | 17,60 |
| 2006-2010 | 11,51 | 2,33 | 5,60 | 17,40 |
| Total 1996-2010 | 11,36 | 3,97 | 5,60 | 17,60 |

Tabla XXX. Valor medio de la HbA1c para cada año y quinquenio del periodo 1996-2010 junto con su desviación estándar, valor mínimo y máximo.

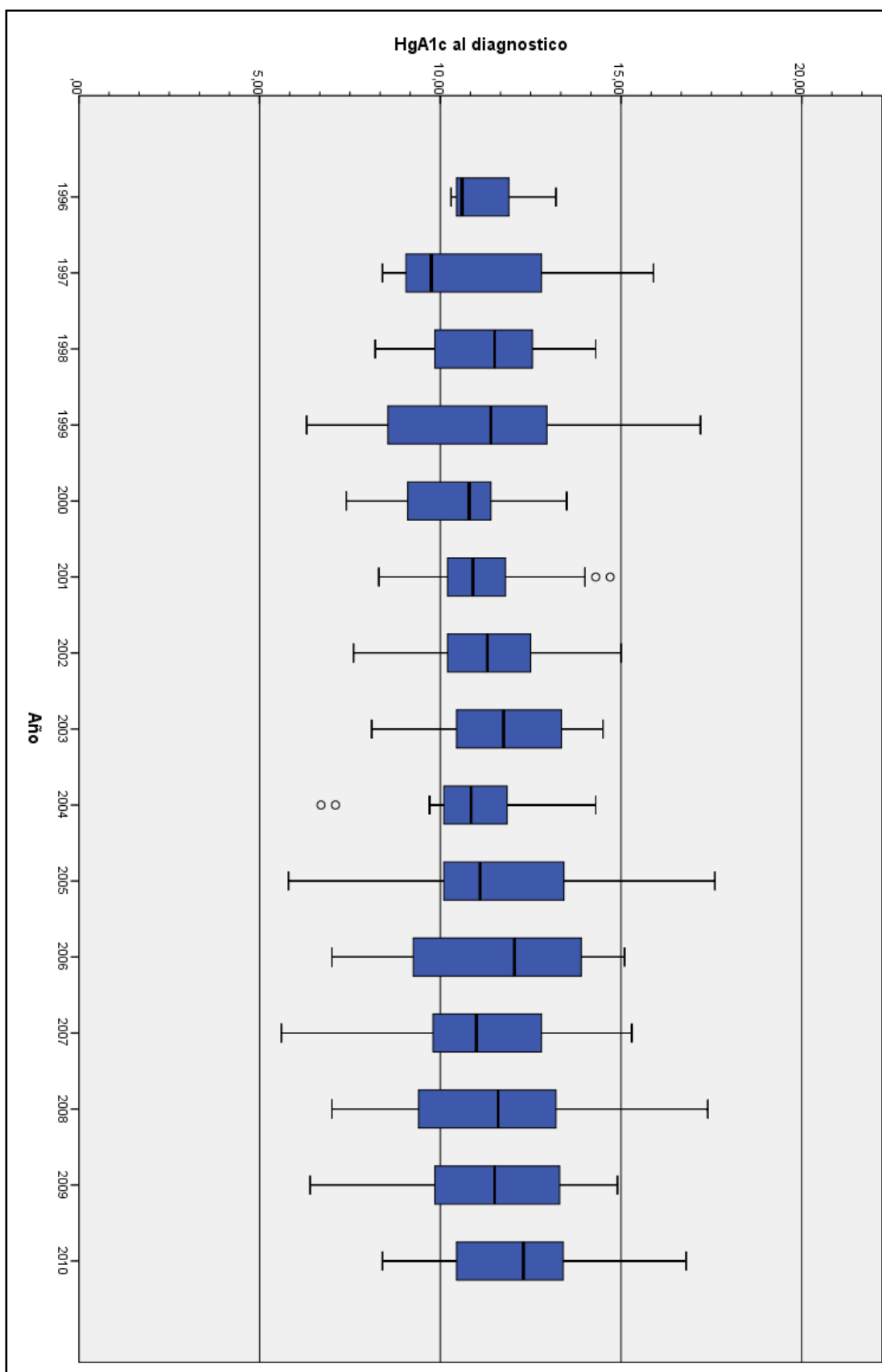


Figura 60. Distribución de los valores de HbA1c al diagnóstico para cada año del periodo 1996-2010 a través de un diagrama de caja y bigotes (medidas representadas: valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo, valores extremos).

5.4.4.1. HbA1c en el momento del diagnóstico según sexo.

El valor medio de HbA1c al diagnóstico fue de $11,03 \pm 2,12\%$ para los niños (rango: 5,60-15,90) y de $11,80 \pm 2,32\%$ para las niñas (rango: 6,40-17,60). La diferencia observada fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

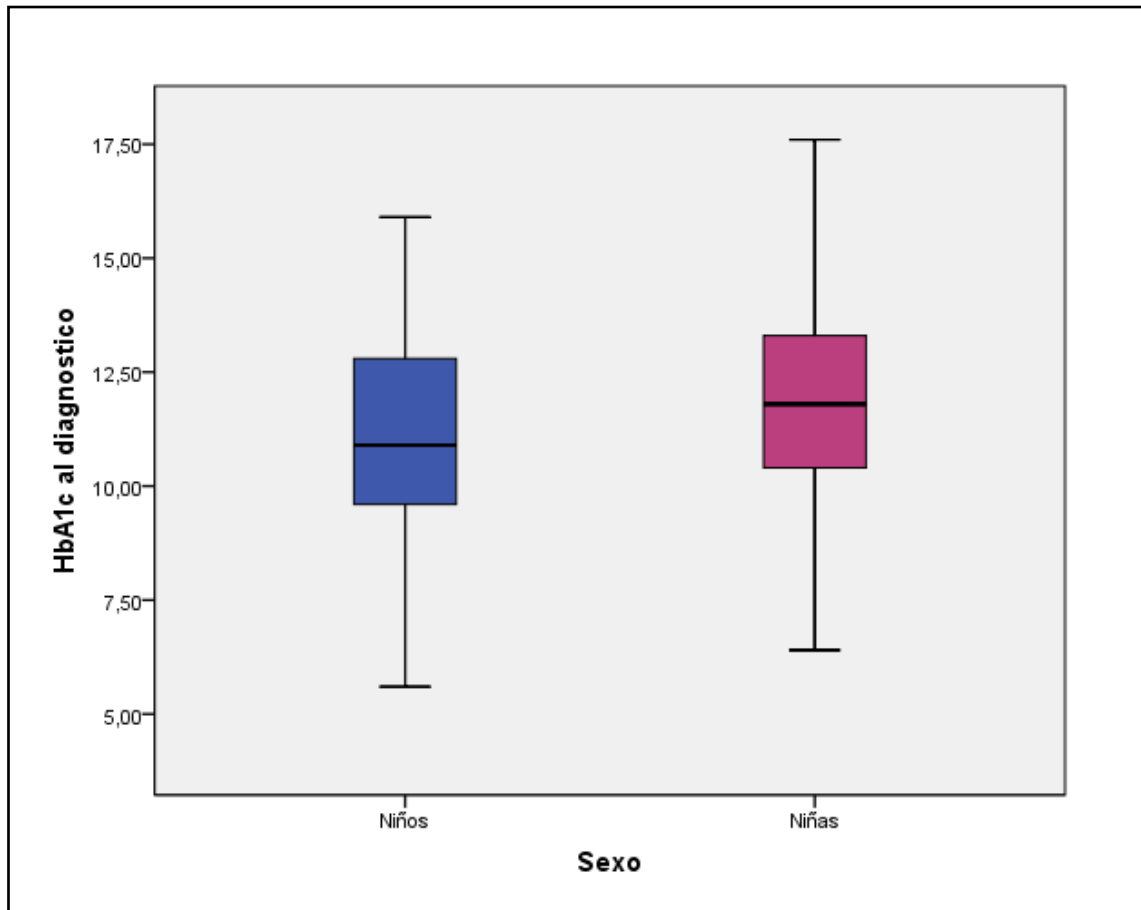


Figura 61. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según sexos (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.4.2. HbA1c en el momento del diagnóstico según grupo de edad.

En el grupo de edad de 0-4 años el valor medio de HbA1c al diagnóstico fue de $10,09 \pm 1,93\%$ (rango: 5,60-17,20); en el de 5-9 años de $11,26 \pm 1,98\%$ (rango: 6,60-15,90), y en el de 10-14 años de $12,13 \pm 2,28\%$ (rango: 5,80-17,60). Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

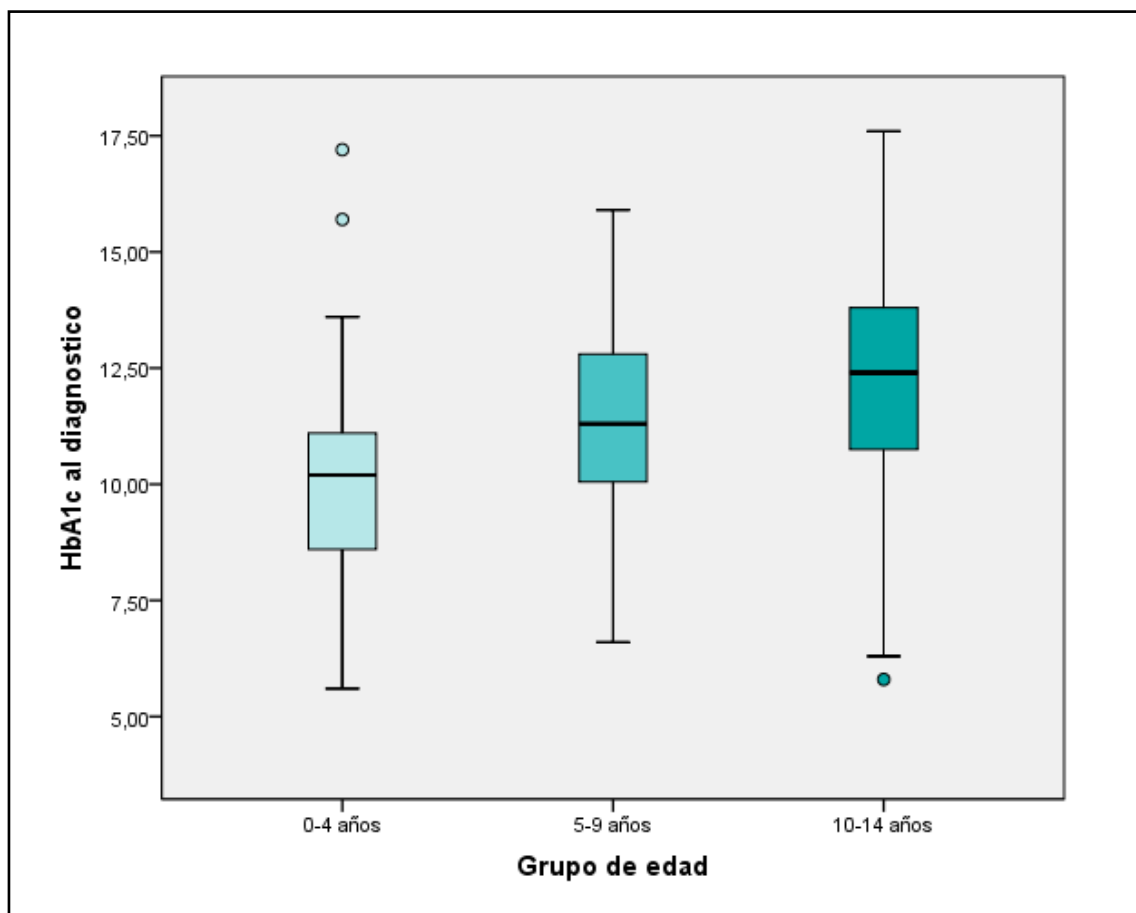


Figura 62. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según grupos de edad (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo, valores extremos).

5.4.4.3. HbA1c en el momento del diagnóstico según provincia de residencia.

En los casos residentes en la provincia de Zaragoza el valor medio de HbA1c al diagnóstico fue de $11,23 \pm 2,15\%$ (rango: 5,60-16,80); en los de la provincia de Huesca de $11,73 \pm 2,46\%$ (rango: 7,10-17,60), y en los de Teruel de $11,98 \pm 2,59\%$ (rango: 7,00-17,40). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,125$).

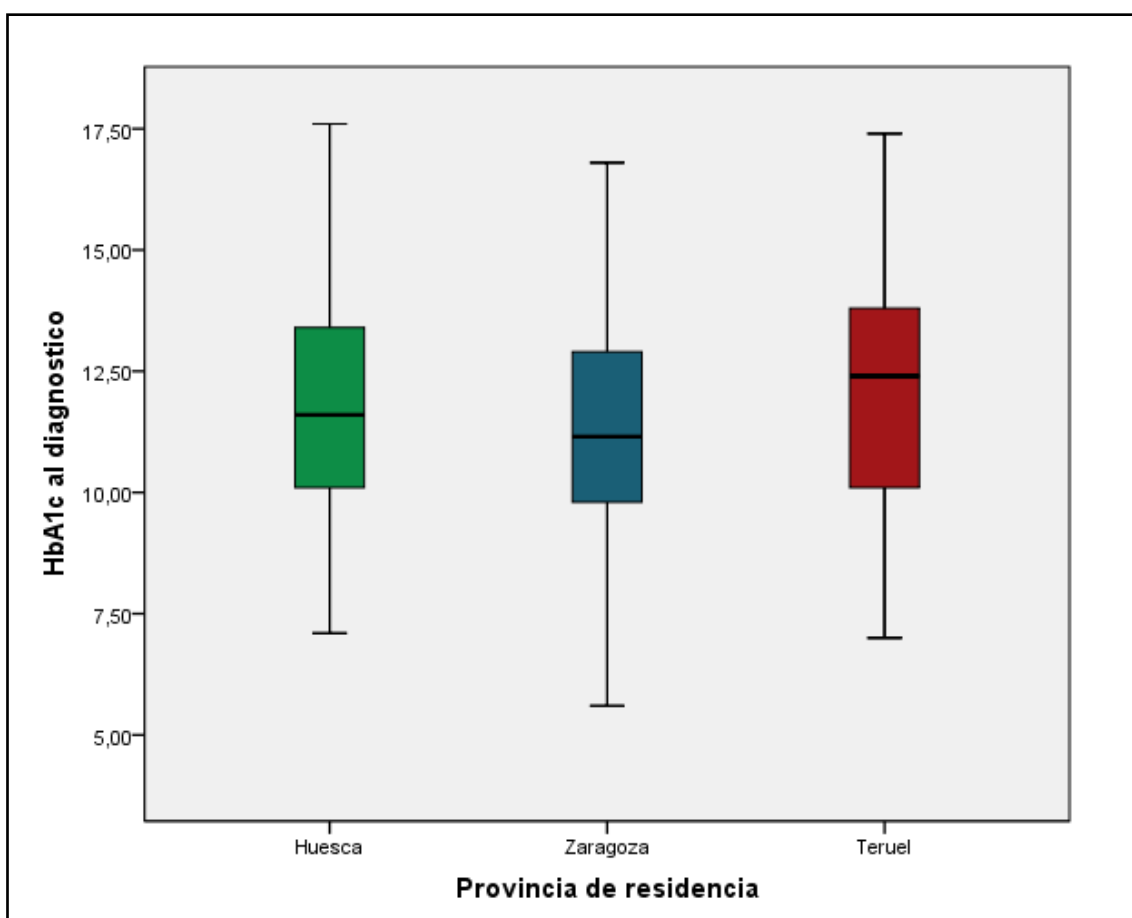


Figura 63. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según provincias (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.4.4. HbA1c en el momento del diagnóstico según nacionalidad.

El valor medio de HbA1c al diagnóstico en los niños de origen español fue de $11,32 \pm 2,20\%$ (rango: 5,60-17,20) y en los de origen inmigrante de $11,90 \pm 2,72\%$ (rango: 7,90-17,60). La diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($p=0,237$).

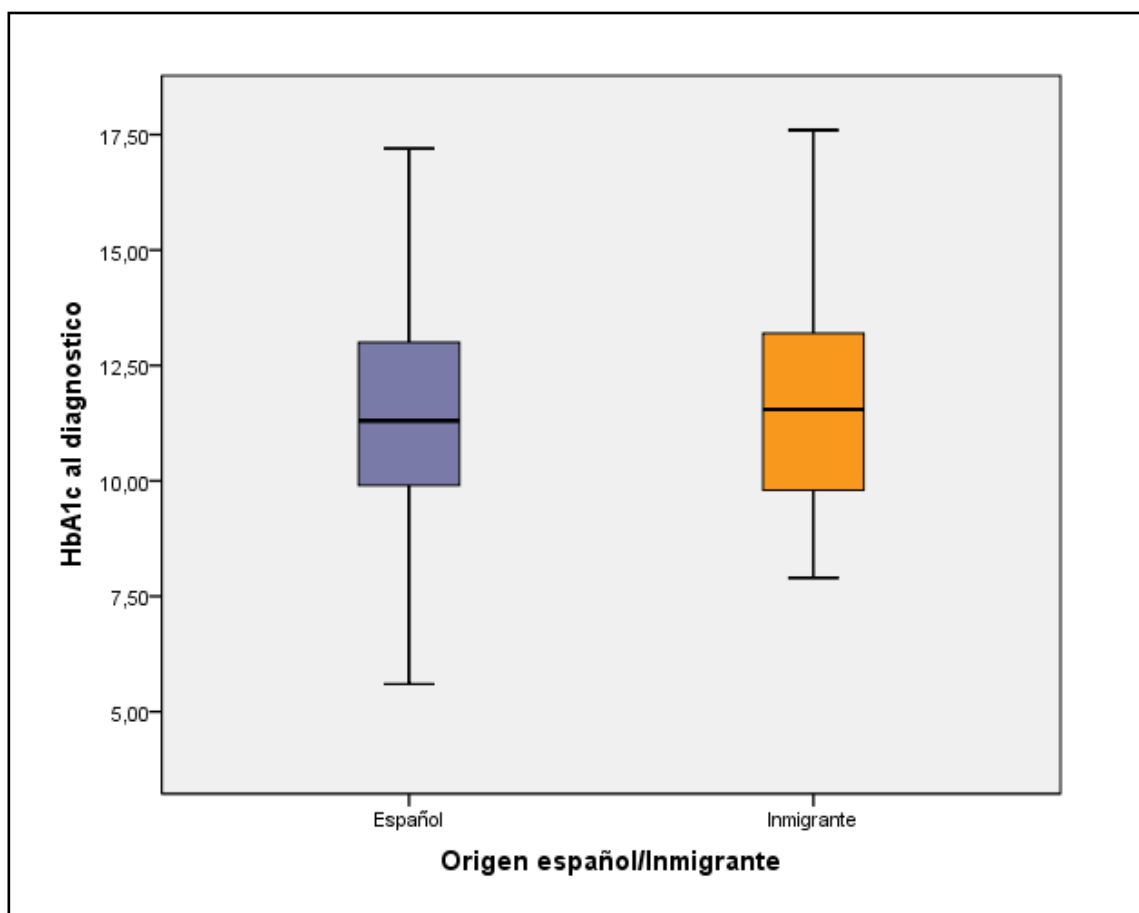


Figura 64. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según nacionalidad (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

5.4.4.5. HbA1c en el momento del diagnóstico según los antecedentes familiares de DM.

El valor medio de HbA1c al diagnóstico en los niños con antecedentes familiares de DM1 fue de $10,66 \pm 2,37\%$ (rango: 5,60-17,40) y en los que no tenían antecedentes familiares de DM1 de $11,60 \pm 2,15\%$ (rango: 6,30-17,60). La diferencia observada fue estadísticamente significativa ($p=0,002$).

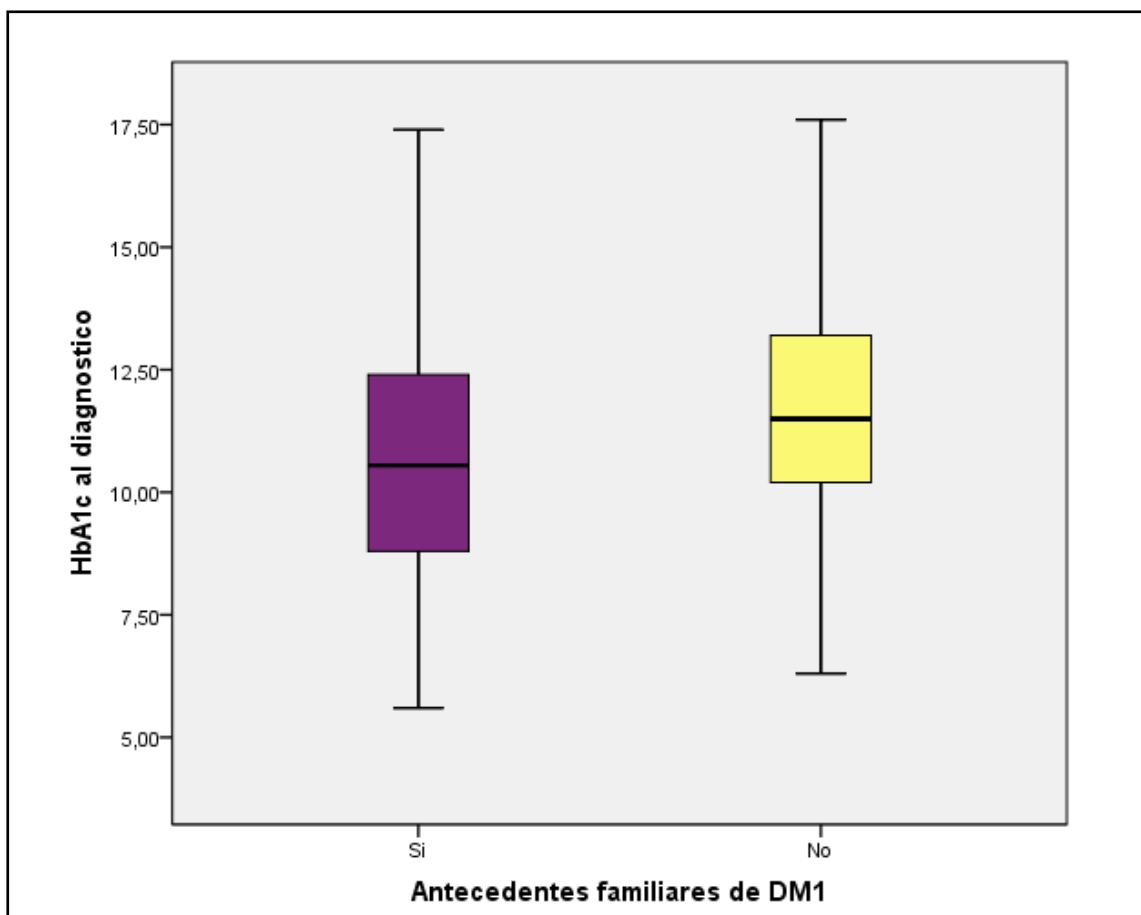


Figura 65. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM1 (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo).

El valor medio de HbA1c al diagnóstico en los niños con antecedentes familiares de DM2 fue de $11,51 \pm 2,24\%$ (rango: 5,80-17,40) y en los que no tenían antecedentes familiares de DM2 de $11,33 \pm 2,22\%$ (rango: 5,60-17,60). La diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($p=0,486$).

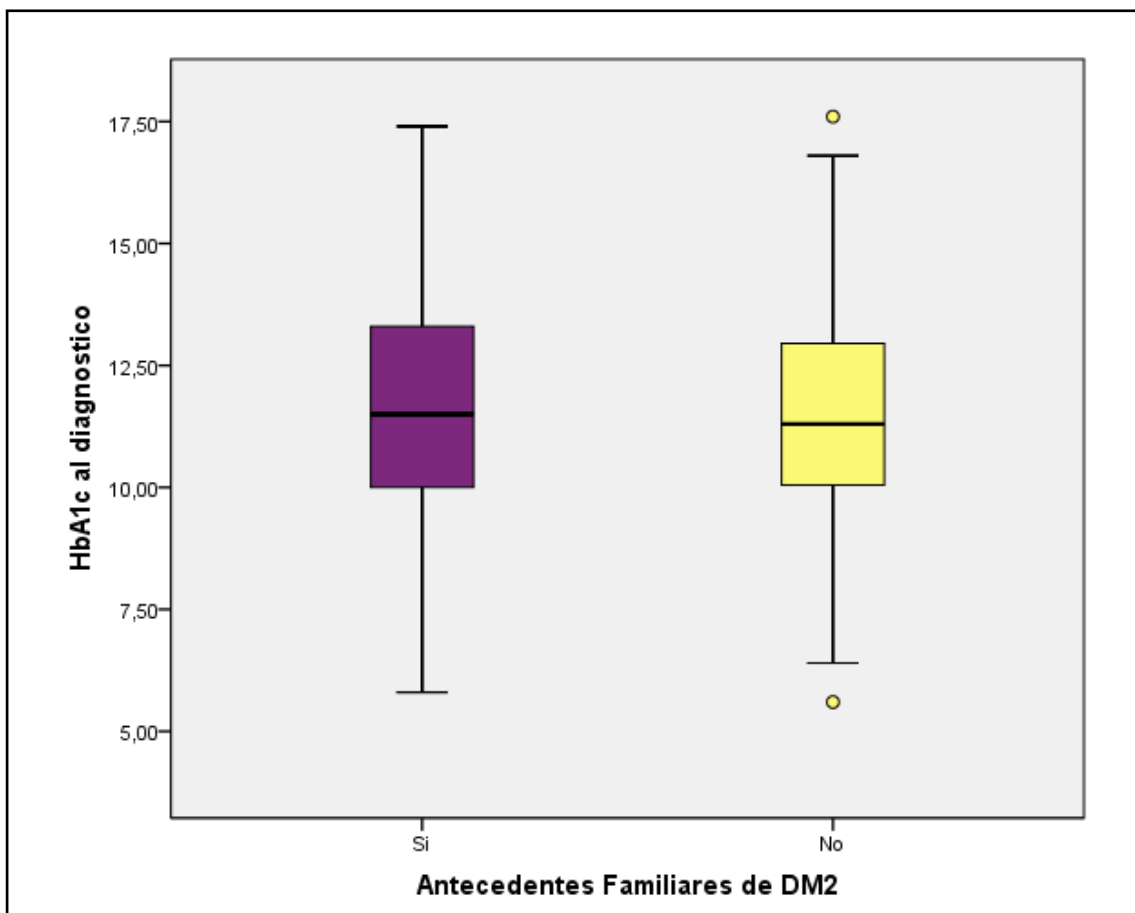


Figura 66. Distribución de la HbA1c al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM2 (valor mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo, valores extremos).

5.4.5. Estudio de los antecedentes familiares de DM1.

En 85 casos (18,76%) existían antecedentes familiares de DM1. 44 pacientes (9,71%) tenían antecedentes de primer orden, y 53 pacientes (11,7%) de segundo orden.

De los pacientes con antecedentes familiares de DM1, 32 casos (37,65%) tenían exclusivamente antecedentes familiares de primer orden, 41 (48,23%) tenían exclusivamente antecedentes de segundo orden y 12 (14,12%) tenían de primero y segundo orden.

En 37 pacientes (43,53%) el antecedente procedía de la rama paterna, en 22 pacientes (25,88%) de la rama materna y en 26 pacientes (30,59%) existían antecedentes tanto en la rama paterna como materna. Para este cálculo se consideró que los hermanos como pertenecientes a ambas ramas conjuntamente.

En 2 de los casos (2,35%) ambos padres estaban afectados de DM1, en 15 casos (17,65%) estaba afecto exclusivamente el padre y en 10 casos (11,76%) exclusivamente la madre. 19 casos (22,35%) tenían algún hermano afecto de DM1. En 2 de esos casos (2,35%) coincidía el antecedente de DM1 en la madre y un hermano (Figura 67).

En 8 casos (9,41%) existía antecedente de DM1 en uno de los abuelos/as paternos/as, en 8 casos (9,41%) en los abuelos/as maternos/as, en 14 casos (16,47%) en tíos/as paternos/as, en 15 casos (17,65%) en tíos/as maternos/as, en 11 casos (12,94%) en primos/as paternos/as y en 1 caso (1,18%) en primos/as maternos/as (Figura 68).

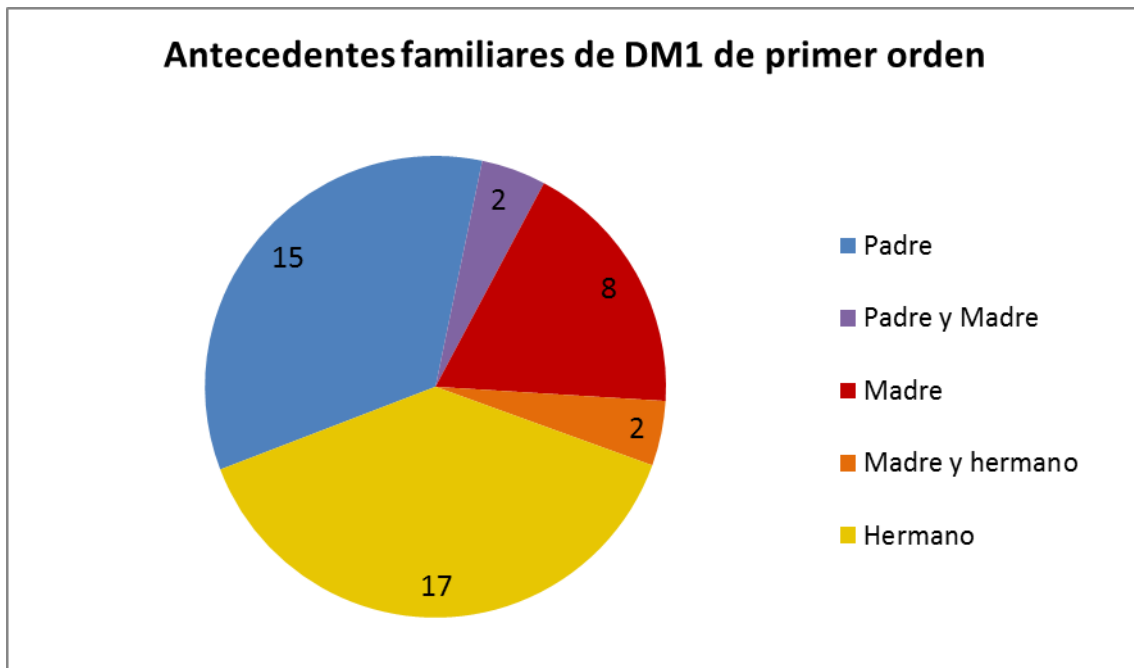


Figura 67. Distribución de los antecedentes familiares de DM1 de primer orden.

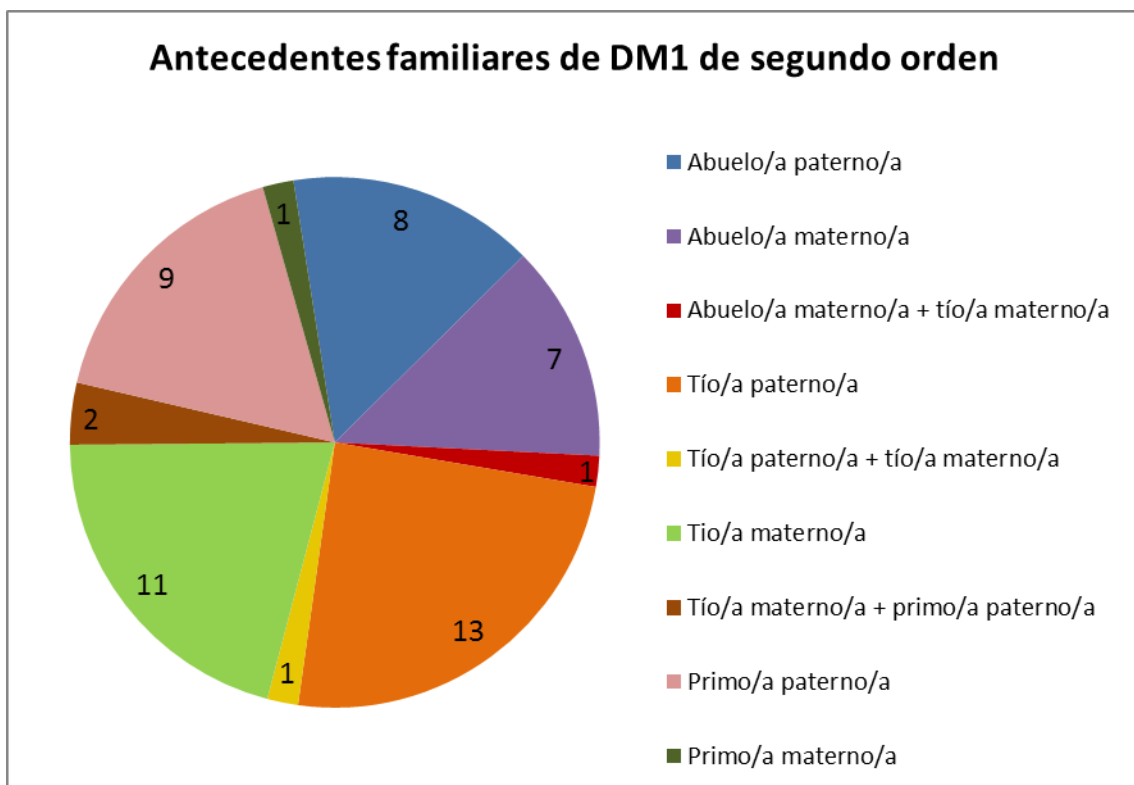


Figura 68. Distribución de los antecedentes familiares de DM1 de segundo orden.

Se exploró la relación entre las diferentes categorías de antecedentes familiares de DM1 (de primer y segundo orden, de rama paterna y de rama materna) y otras variables registradas (edad media al diagnóstico, porcentaje de CAD al diagnóstico, valor medio de HbA1c al diagnóstico, sexo, provincia de residencia y nacionalidad).

Las diferencias en la edad media al diagnóstico encontradas entre los pacientes con y sin antecedentes familiares de DM1 se observaron cuando se consideraron por separado los antecedentes de primer y segundo orden, y cuando se consideraron los antecedentes familiares en la rama paterna y materna, pero sólo resultaron estadísticamente significativas las diferencias encontradas para los antecedentes familiares de segundo orden y los antecedentes maternos.

| Antecedente estudiado | Edad media al diagnóstico en presencia del antecedente | Edad media al diagnóstico en ausencia del antecedente | Significación estadística de la diferencia de medias (valor de p) |
|--|---|--|--|
| Antecedentes familiares de DM1 | 7,83 | 8,89 | 0,057 |
| Antecedentes familiares de primer orden | 7,94 | 8,77 | 0,306 |
| Antecedentes familiares de segundo orden de DM1 | 6,64 | 8,96 | <0,001 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama paterna | 8,04 | 8,80 | 0,207 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama materna | 7,29 | 8,86 | 0,031 |

Tabla XXXI. Influencia de las diferentes categorías de antecedentes familiares de DM1 en la edad media al diagnóstico.

Se encontró un porcentaje significativamente menor de CAD al diagnóstico en pacientes con antecedentes familiares de DM1 de primer orden al compararlos con los pacientes sin antecedentes familiares de DM1 (18,60% vs 38,14%, $p=0,011$).

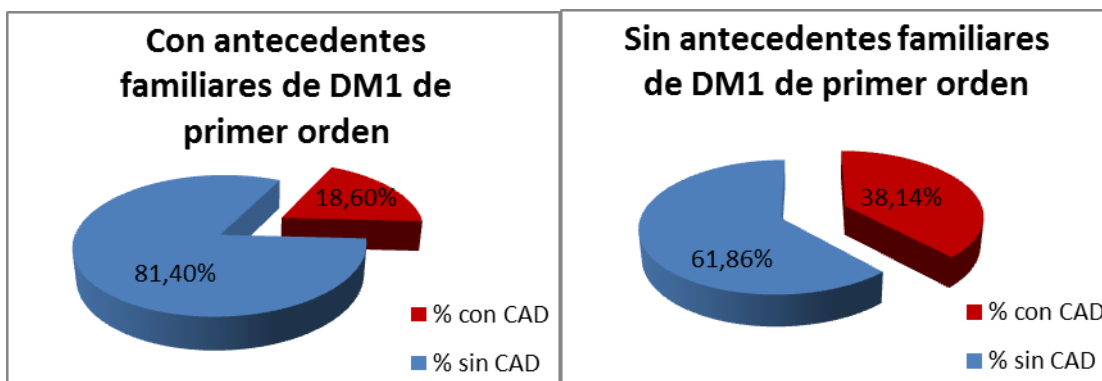


Figura 69. Porcentaje de diagnóstico en CAD según los antecedentes familiares de DM1 de primer orden.

La diferencia en el porcentaje de CAD al diagnóstico entre los pacientes que tenían antecedentes familiares de DM1 de segundo orden y los que no tenían antecedentes de DM1 no fue estadísticamente significativa (37,74% vs 36,09%; $p=0,815$).

Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias en el porcentaje de CAD en relación a la existencia de antecedentes familiares de DM1 en la rama paterna (27,42% vs 37,69%; $p=0,118$) o en la materna (27,66% vs 37,28%; $p=0,194$).

Las diferencias encontradas entre el valor de HbA1c en los pacientes con y sin antecedentes familiares de DM1 se mantenían cuando se consideraron por separado los antecedentes de primer y segundo orden, y cuando se consideraron los antecedentes familiares en la rama paterna y materna, y resultaron estadísticamente significativas en todos los casos.

| Antecedente estudiado | Valor medio de la HbA1c al diagnóstico en presencia del antecedente | Valor medio de la HbA1c al diagnóstico en ausencia del antecedente | Significación estadística de la diferencia de medias (valor de p) |
|--|--|---|--|
| Antecedentes familiares de DM1 | 10,66% | 11,60% | 0,002 |
| Antecedentes familiares de primer orden | 10,07% | 11,52% | 0,001 |
| Antecedentes familiares de segundo orden de DM1 | 10,50% | 11,57% | 0,001 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama paterna | 10,66% | 11,52% | 0,013 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama materna | 10,45% | 11,51% | 0,006 |

Tabla XXXII. Influencia de las diferentes categorías de antecedentes familiares de DM1 en el valor medio de HbA1c al diagnóstico.

El 18,22% de los niños y el 19,39% de las niñas presentaron antecedentes familiares de DM1 ($p=0,751$). Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la existencia de antecedentes familiares de DM1 en la rama materna (13,18% en niños frente a 7,14% en niñas, $p=0,038$).

| | Niños | Niñas | Significación estadística de la diferencia (valor de p) |
|--|--------|--------|---|
| Antecedentes familiares de DM1 | 18,22% | 19,39% | 0,751 |
| Antecedentes familiares de primer orden | 9,30% | 10,20% | 0,748 |
| Antecedentes familiares de segundo orden de DM1 | 11,63% | 11,73% | 0,972 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama paterna | 11,63% | 16,84% | 0,112 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama materna | 13,18% | 7,14% | 0,038 |

Tabla XXXIII. Antecedentes familiares de DM1 en función del sexo. Los valores expresan el porcentaje de casos de cada sexo que presentan una determinada categoría de antecedente familiar de DM1.

Se encontraron antecedentes familiares de DM1 en el 17,56% de los casos residentes en Zaragoza, en el 25% de los residentes en Huesca y en el 18,92% de los residentes en Teruel. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,373$).

La tabla XXXIV muestra los datos referidos a las distintas categorías de antecedentes familiares de DM1 en función de la provincia de residencia. Solamente en cuanto a los antecedentes familiares de DM1 en la rama materna las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

| | Zaragoza | Huesca | Teruel | Significación estadística de la diferencia (valor de p) |
|--|----------|--------|--------|---|
| Antecedentes familiares de DM1 | 17,56% | 25% | 18,92% | 0,373 |
| Antecedentes familiares de primer orden | 8,50% | 15,63% | 10,81% | 0,202 |
| Antecedentes familiares de segundo orden de DM1 | 11,61% | 10,94% | 13,51% | 0,925 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama paterna | 12,75% | 17,19% | 18,92% | 0,417 |
| Antecedentes familiares de DM1 en la rama materna | 8,78% | 21,88% | 8,11% | 0,006 |

Tabla XXXIV. Antecedentes familiares de DM1 en función de la provincia de residencia. Los valores expresan el porcentaje de casos de una provincia que presentan una determinada categoría de antecedente familiar de DM1.

Se estudió la presencia de antecedentes familiares en las zonas básicas de salud en las que en el análisis de la variabilidad geográfica había demostrado un exceso de riesgo en varones, encontrando antecedentes familiares de DM1 en un 24,73% frente a un 16,76% en el resto de Aragón ($p=0,07$), y antecedentes de DM2 en un 41,67% frente a un 34,60% en el resto de la comunidad ($p=0,231$).

En cuanto a la nacionalidad, el 18,10% de los niños de origen español y el 30,43% de los niños de origen inmigrante presentaban antecedentes familiares de DM1 ($p=0,229$). No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las categorías de antecedentes familiares de DM1.

5.4.6. Estudio de los antecedentes familiares de DM2.

Se conocía el dato de antecedentes familiares de DM2 (presencia o ausencia) en 397 casos. En 143 casos (36,02%) se conocían antecedentes familiares de DM2. 9 pacientes (2,77%) tenían antecedentes familiares de primer orden, y 134 (33,75%) de segundo orden.

Así, entre los casos con antecedentes familiares de DM2, 9 casos (6,29%) presentaban exclusivamente antecedentes familiares de DM2 de primer orden (padre o madre), 132 (92,31%) presentaban exclusivamente antecedentes de segundo orden (abuelos/as y tíos/as), y en 2 de casos (1,40%) coexistían antecedentes de primer y segundo orden.

Del total de pacientes en los que existían antecedentes familiares de DM2, 62 pacientes (43,36%) presentaban antecedentes exclusivamente en la rama paterna, 61 pacientes (42,66%) los presentaban exclusivamente en la rama materna y 20 pacientes (13,99%) presentaban antecedentes en la rama paterna y materna.

De los pacientes que presentaban antecedentes familiares de primer orden de DM1, 8 casos (72,73%) tenían al padre afecto de DM2 (2 de ellos tenían también un abuelo/a paterno/a afectado) y 3 casos (27,27%) tenían a la madre afectada de DM2. No se identificó ningún caso con hermanos diagnosticados de DM2.

Entre los pacientes con antecedentes familiares de segundo orden, en 62 casos (46,26%) estaba afectado algún abuelo/a paterno/a, en 75 casos (55,97%) algún abuelo/a materno/a; en 15 casos (11,19%) algún tío/a paterno/a y en 6 casos (4,48%) algún tío/a materno/a. En 3 de los casos (2,24%) estaban afectados ambos abuelos paternos y en 3 de los casos (2,24%) estaban afectados ambos abuelos maternos. En 15 casos (11,19%) estaban afectados un abuelo/a paterno/a y un abuelo/a materno/a.

La figura 70 muestra la distribución de los antecedentes familiares de DM2 de primer y segundo orden.

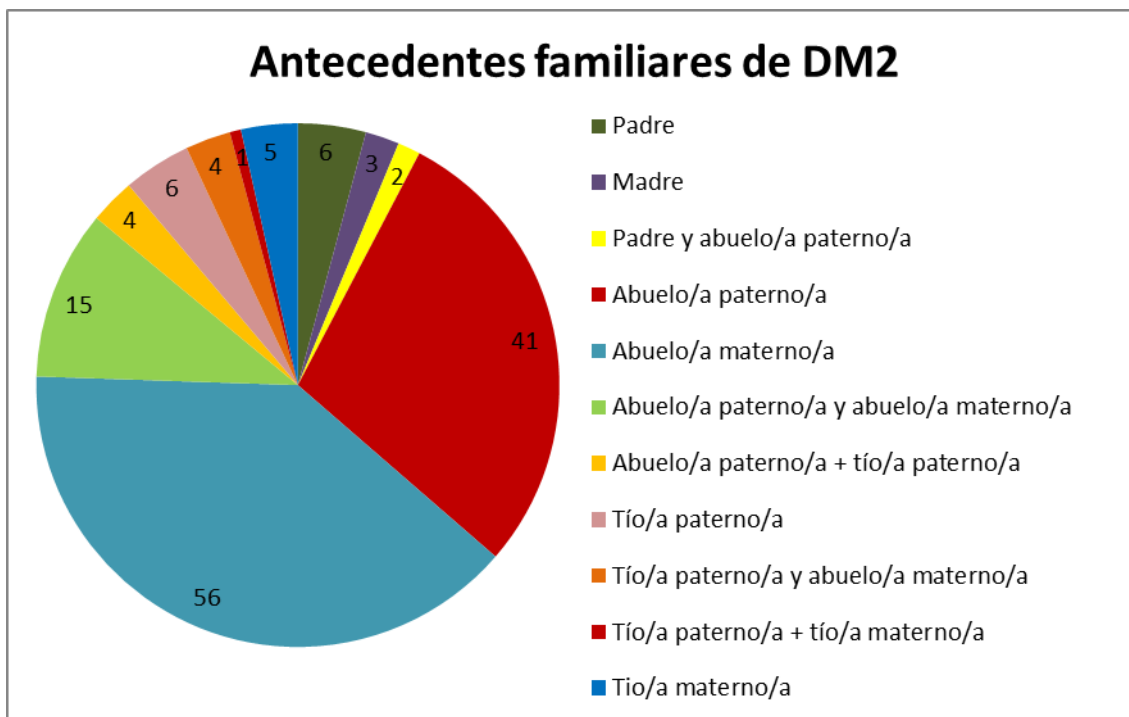


Figura 70. Distribución de los antecedentes familiares de DM2 de primer y segundo orden.

No se encontró ninguna asociación significativa entre los antecedentes familiares de DM2 y las otras variables estudiadas (sexo, provincia de residencia, edad media al diagnóstico, valor medio de HbA1 al diagnóstico y porcentaje de CAD al diagnóstico). Tampoco se encontraron relaciones significativas entre la presencia de antecedentes familiares de DM1 y de DM2.

El 40,91% de la población de origen inmigrante tenía antecedentes familiares de DM2, frente a un 35,73% de la población de origen español ($p=0,651$, ns). 2 casos de origen inmigrante tenían antecedentes de DM2 de primer orden (padres), frente a 9 casos en la población de origen español (9,09% vs 2,40%; $p=0,234$, ns). Las diferencias entre población de origen inmigrante y español en los antecedentes familiares de segundo orden y en los antecedentes de rama paterna y materna fueron mínimas y no significativas.

5.4.7. Estudio de los casos de origen inmigrante:

De los 569 casos notificados, 544 (95,61%) eran de origen español y 25 (4,39%) de origen inmigrante.

De los pacientes de origen inmigrante, 14 (56%) eran niños y 11 (44%) niñas. 21 (84%) correspondían a la provincia de Zaragoza, 2 (8%) a la provincia de Huesca y 2 (8%) a la de Teruel. En cuanto a los grupos de edad, 11 casos (44%) correspondían al grupo de 0-4 años, 6 casos (24%) al de 5-9 años y 8 casos (32%) al de 10-14 años.

El mayor número de pacientes de origen inmigrante correspondía a los últimos años del periodo de estudio, tal y como muestra la figura 71.

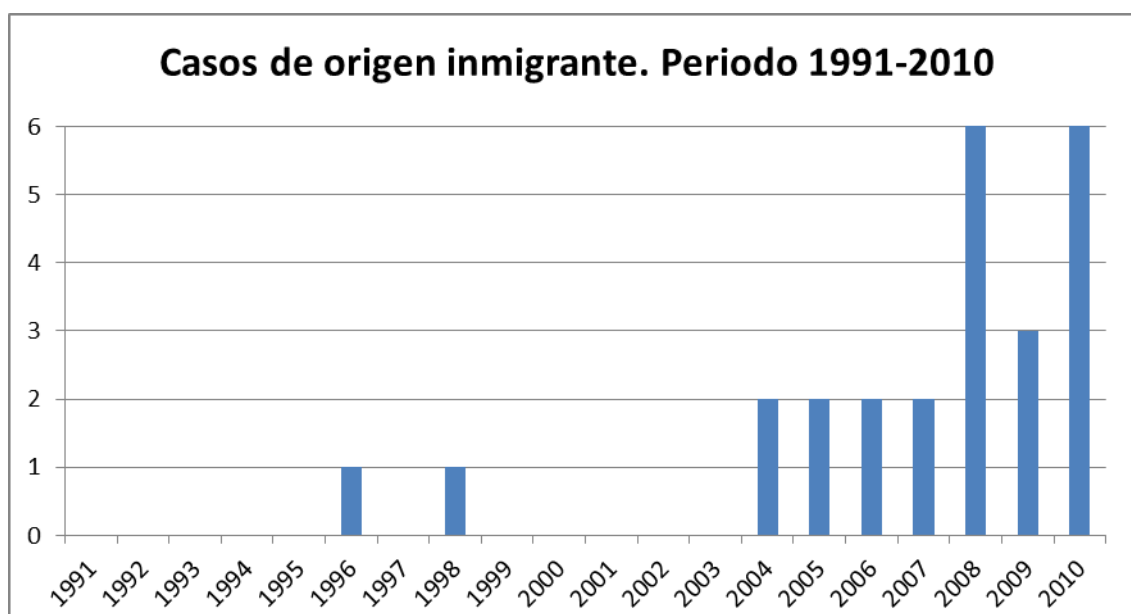


Figura 71. Distribución de los casos de origen inmigrante a lo largo del periodo 1991-2010.

Las características al diagnóstico de los casos de origen inmigrante (edad media al diagnóstico, porcentaje de CAD al diagnóstico, valor de HbA1c al diagnóstico, y Antecedentes familiares de DM) se han descrito en los apartados correspondientes.

5.5. Distribución de los casos según el mes y la estación de diagnóstico. Índices de Variación Estacional de los diagnósticos de DM1.

Se observó una distribución no homogénea de los diagnósticos a lo largo de los meses ($\chi^2=20,476$; 11 gl; $p=0,039$), con un mayor número de casos diagnosticados en los meses de octubre (66 casos, 11,60%), noviembre y febrero (59 casos cada uno, 10,37%), y un menor número de casos en los meses de marzo (35 casos, 6,15%), mayo y julio (39 casos cada uno, 6,85%).

| Mes | Número de casos | Porcentaje |
|-------------------|-----------------|------------|
| Enero | 44 | 7,73% |
| Febrero | 59 | 10,37% |
| Marzo | 35 | 6,15% |
| Abril | 45 | 7,91% |
| Mayo | 39 | 6,85% |
| Junio | 42 | 7,38% |
| Julio | 39 | 6,85% |
| Agosto | 45 | 7,91% |
| Septiembre | 46 | 8,08% |
| Octubre | 66 | 11,60% |
| Noviembre | 59 | 10,37% |
| Diciembre | 50 | 8,79% |

Tabla XXXV. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010.

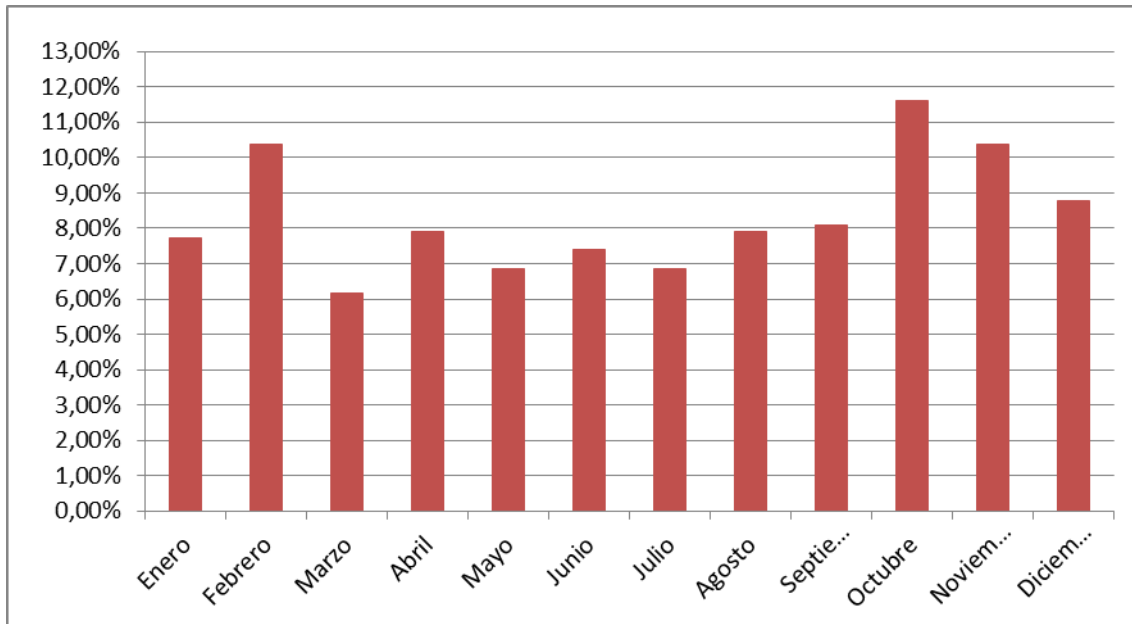


Figura 72. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010.

Se calculó el índice de variación estacional (IVE) de los diagnósticos de DM1 para cada mes (figura 73).

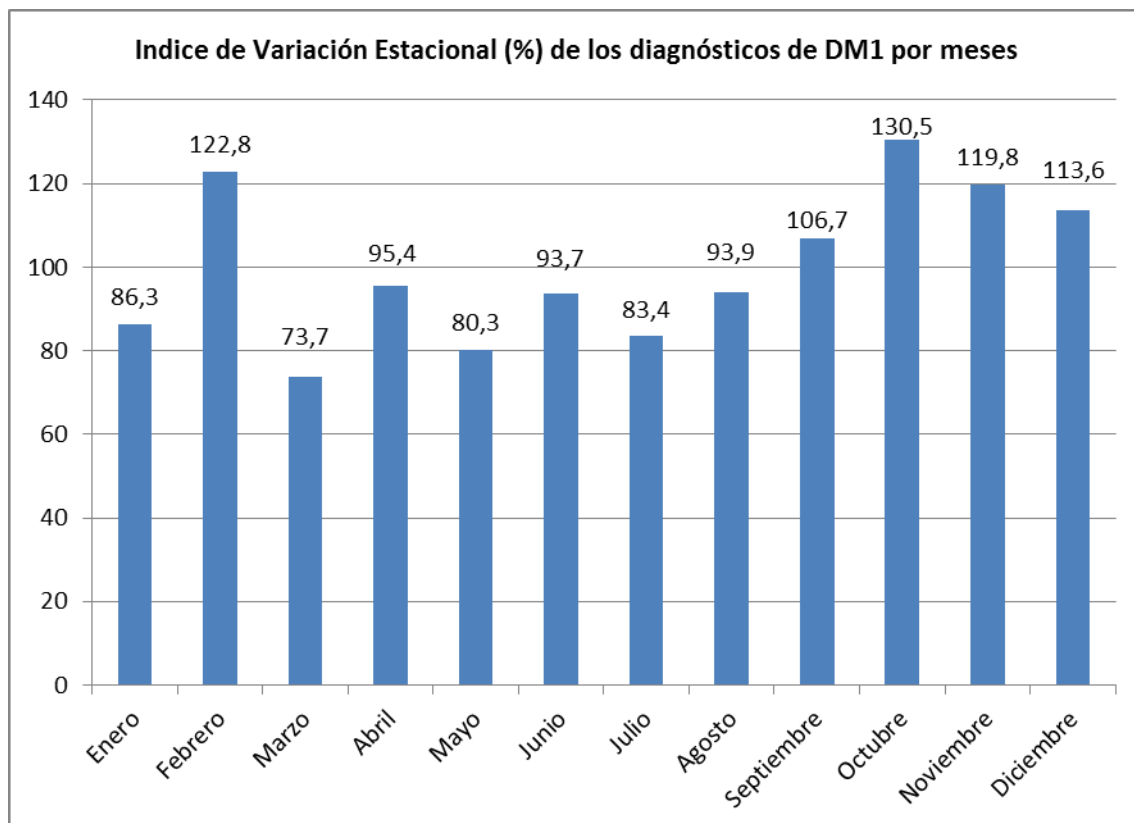


Figura 73. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada mes.

Del mismo modo se comprobó una distribución estacional no homogénea ($\chi^2=10,578$; 3 gl; $p=0,014$), con un mayor número de casos en otoño (175 casos, 30,76%) y un menor número en primavera (126 casos, 22,14%).

| Estaciones | Número de casos | Porcentaje de casos |
|------------|-----------------|---------------------|
| Invierno | 138 | 24,25% |
| Primavera | 126 | 22,14% |
| Verano | 130 | 22,85% |
| Otoño | 175 | 30,76% |

Tabla XXXVI. Distribución por estaciones de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010.

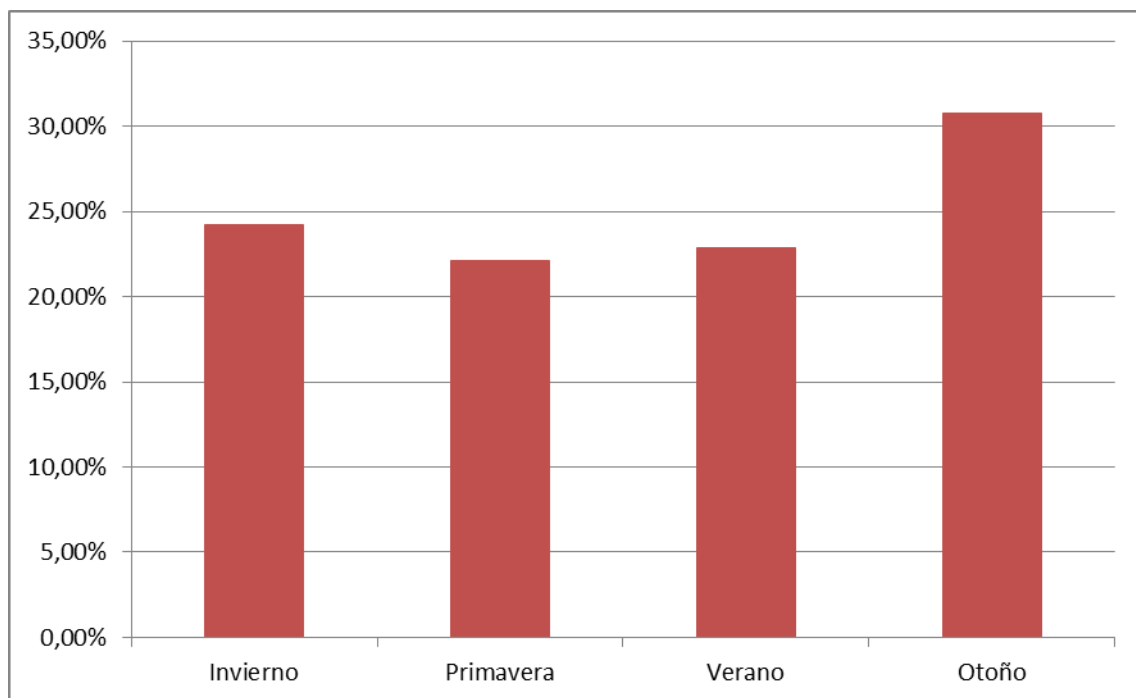


Figura 74. Distribución por estaciones de los casos de DM1 registrados en el periodo 1991-2010.

La figura 75 muestra el índice de variación estacional (IVE) de los diagnósticos de DM1 para cada estación.

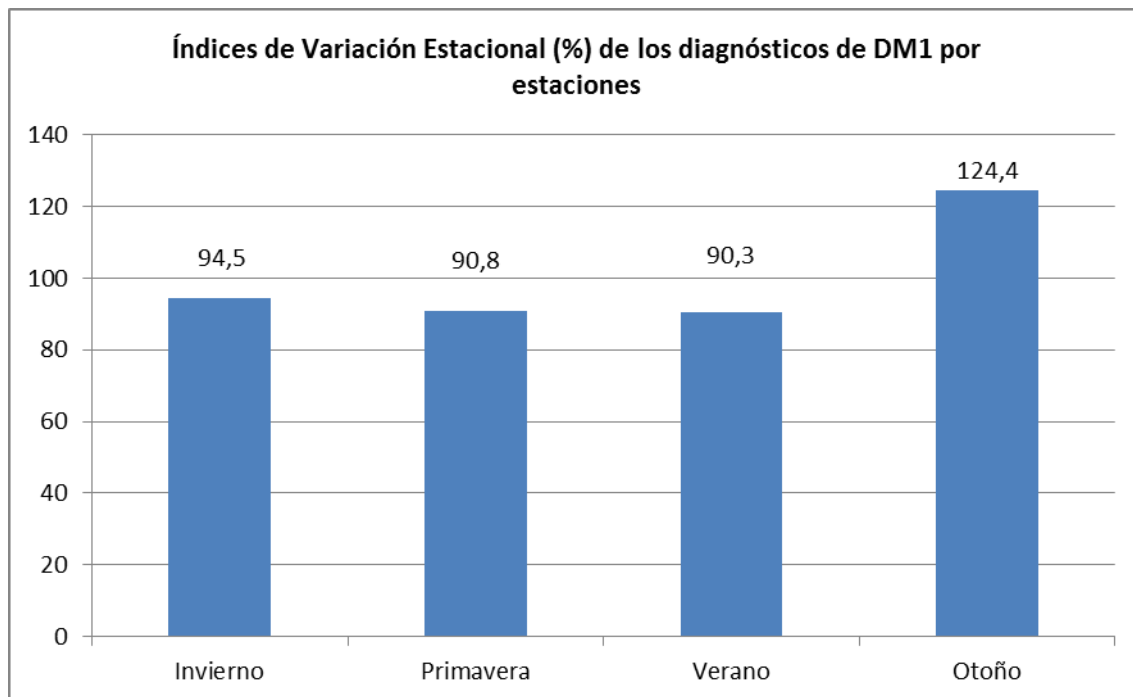


Figura 75. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación.

5.5.1. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y sexo.

Cuando se comprobó la distribución estacional de los diagnósticos según sexos, se observó un patrón significativo para los niños ($\chi^2=11,252$; 3 gl; $p=0,010$), con mayor número de diagnósticos en otoño (107 casos, 32,82%) y menor en verano (68 casos, 20,86). En las niñas el patrón de distribución estacional no resultó significativo ($\chi^2=1,889$; 3 gl; $p=0,596$), con un mayor número de casos diagnosticados en otoño (68 casos, 27,98%) y un menor número en primavera (53 casos, 21,81%).

| Estaciones | Niños | | Niñas | |
|------------------|-------|------------|-------|------------|
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 78 | 24,07% | 60 | 24,69% |
| Primavera | 73 | 22,53% | 53 | 21,81% |
| Verano | 68 | 20,99% | 62 | 25,51% |
| Otoño | 107 | 33,02% | 68 | 27,98% |

Tabla XXXVII. Distribución por estaciones de los casos según sexos.

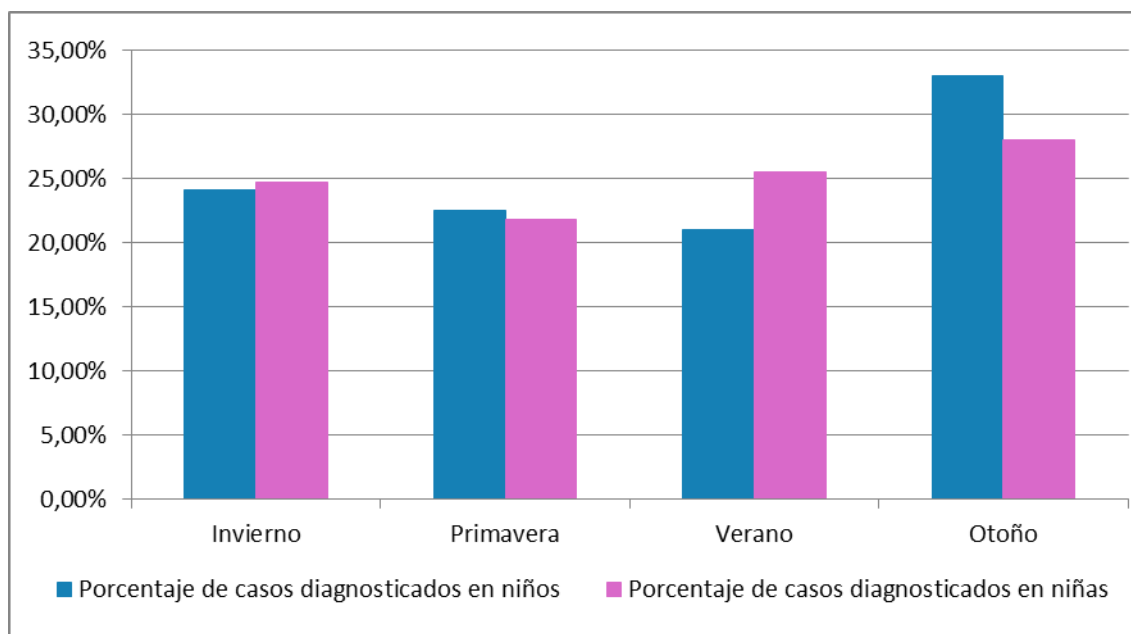


Figura 76. Distribución por estaciones de los casos según sexos.

La figura 77 muestra el índice de variación estacional (IVE) de los diagnósticos de DM1 para cada estación según sexos.

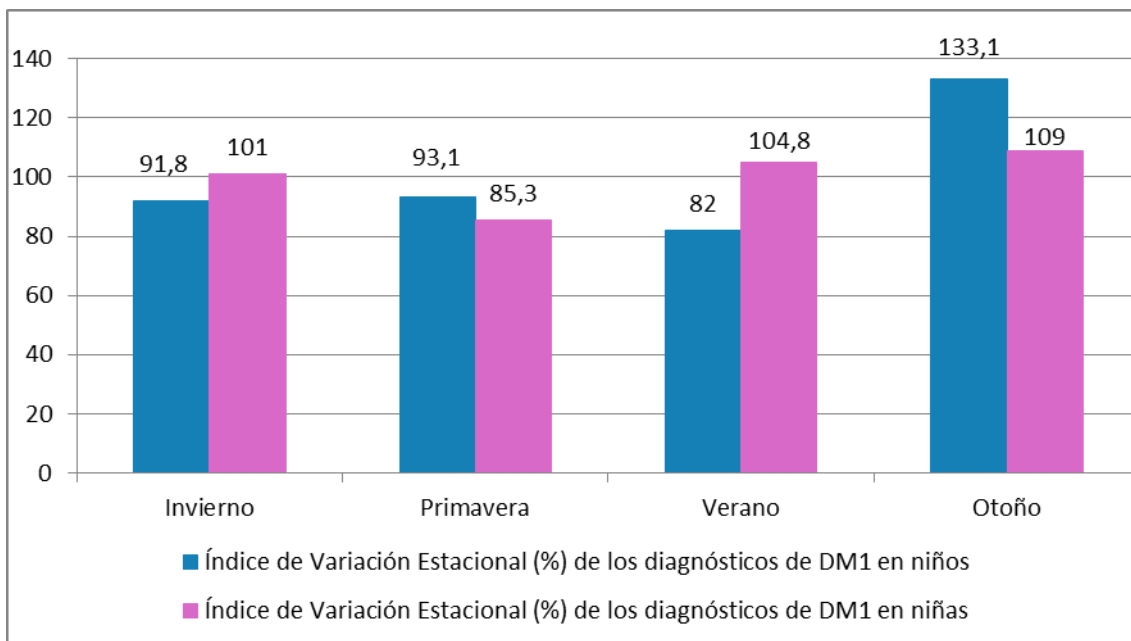


Figura 77. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación según sexos.

5.5.1. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y grupo de edad.

Se comprobó también la distribución estacional al diagnóstico según grupos de edad, encontrando un patrón estacional significativo para el grupo de 10-14 años ($\chi^2=13,219$; 3 gl; $p=0,004$), y no significativo en los de 0-4 años ($\chi^2=0,966$; 3 gl; $p=0,809$) y 5-9 años ($\chi^2=1,423$; 3 gl; $p=0,700$).

| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
|------------------|----------|------------|----------|------------|------------|------------|
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 28 | 23,53% | 44 | 22,68% | 66 | 25,78% |
| Primavera | 30 | 25,21% | 45 | 23,20% | 51 | 19,92% |
| Verano | 27 | 22,69% | 51 | 26,29% | 52 | 20,31% |
| Otoño | 34 | 28,57% | 54 | 27,84% | 87 | 33,98% |

Tabla XXXVIII. Distribución por estaciones de los casos según grupos de edad.

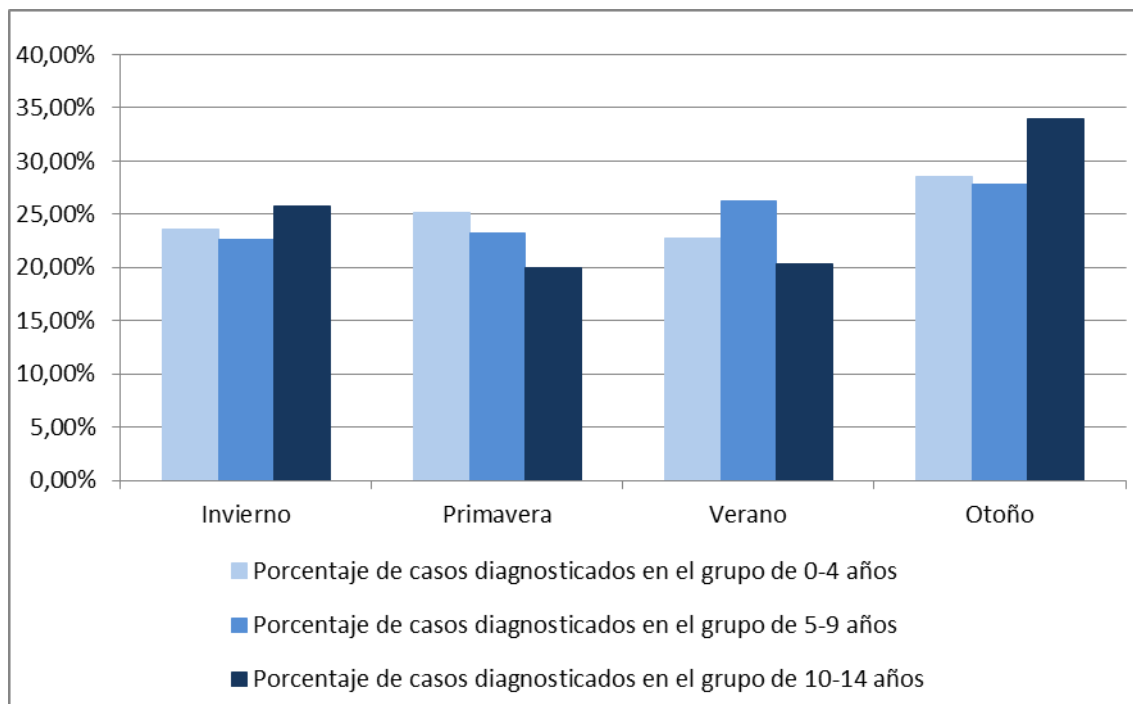


Figura 78: Distribución por estaciones de los casos según grupos de edad.

La figura 79 muestra el índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación según grupos de edad.

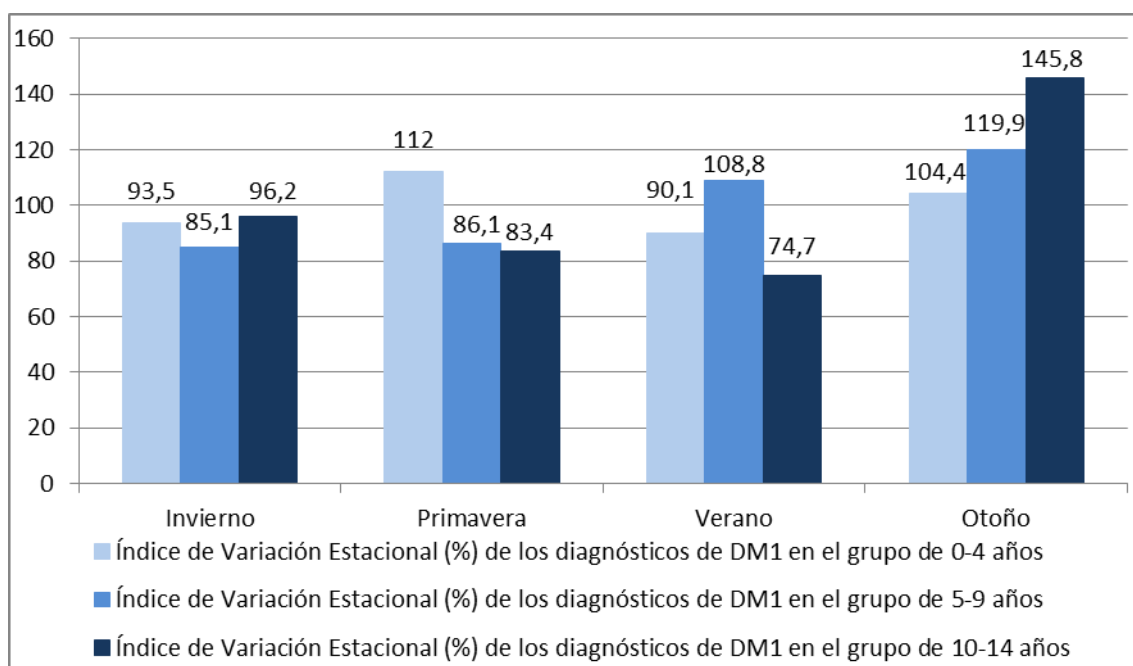


Figura 79. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación según grupos de edad.

5.5.3. Distribución de los casos según estación de diagnóstico y grupos de edad y sexo.

Se estudió por separado el patrón de estacionalidad al diagnóstico para cada grupo de edad al (tabla XXXIX, figura 80).

Se encontró significación estadística del patrón de estacionalidad al diagnóstico en el grupo de niños de 10-14 años ($\chi^2=12,906$; 3 gl; $p=0,005$). La tabla XL muestra los valores de significación encontrados para cada grupo de edad y sexo.

El índice de variación estacional al diagnóstico para cada grupo de edad y sexo no pudo calcularse por el método de medias móviles debido a un problema de exceso de ceros.

| Niños | | | | | | |
|------------------|----------|------------|----------|------------|------------|------------|
| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 20 | 27,03% | 21 | 20,39% | 37 | 24,83% |
| Primavera | 21 | 28,38% | 26 | 25,24% | 26 | 17,45% |
| Verano | 13 | 17,57% | 24 | 23,30% | 31 | 20,81% |
| Otoño | 20 | 27,03% | 32 | 31,07% | 55 | 36,91% |
| Niñas | | | | | | |
| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 8 | 17,78% | 23 | 25,27% | 29 | 27,10% |
| Primavera | 9 | 20,00% | 19 | 20,88% | 25 | 23,36% |
| Verano | 14 | 31,11% | 27 | 29,67% | 21 | 19,63% |
| Otoño | 14 | 31,11% | 22 | 24,18% | 32 | 29,91% |

Tabla XXXIX. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo.

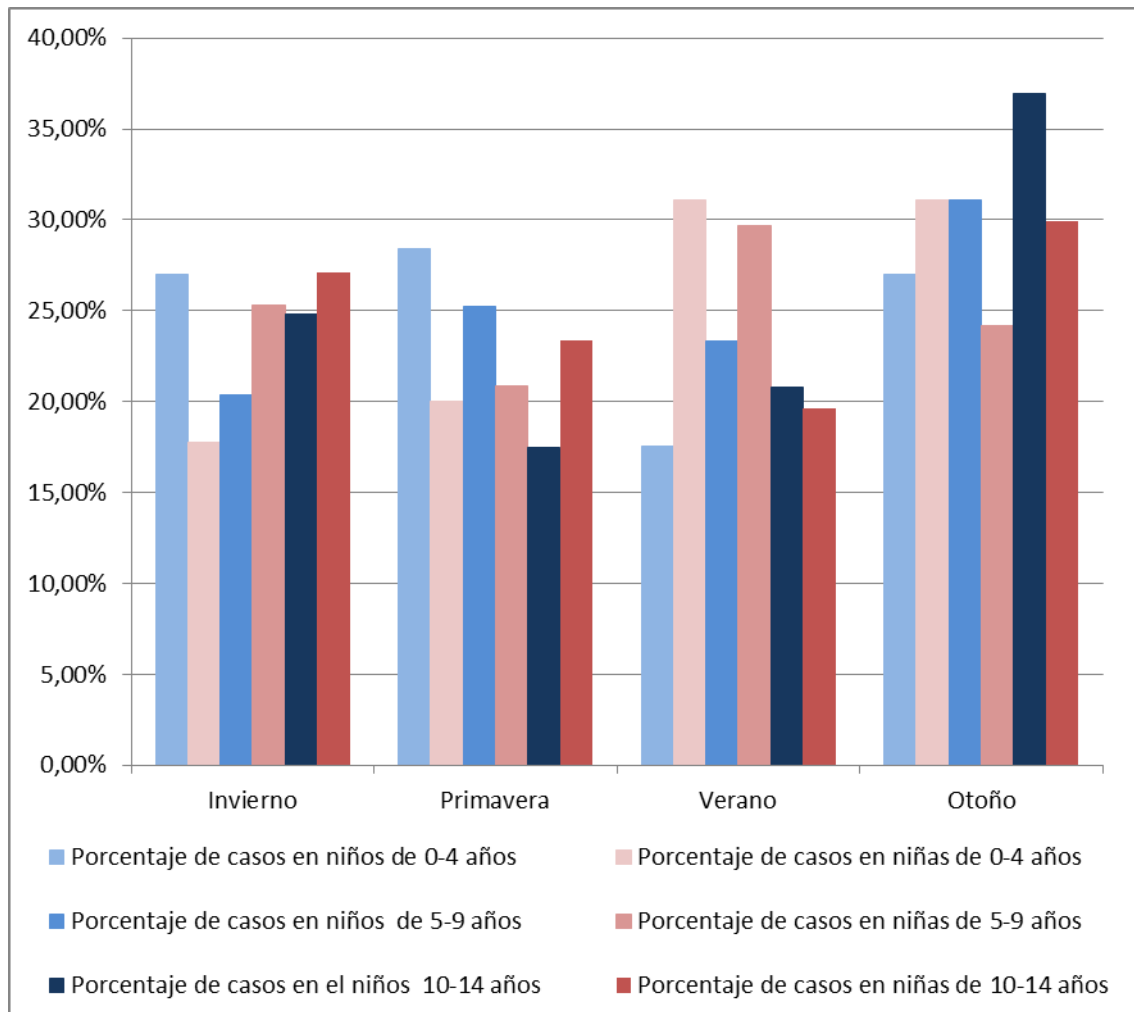


Figura 80. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo.

| Grupo de edad y sexo | χ^2 | Grados de libertad | Valor de p |
|----------------------|----------|--------------------|------------|
| Niños de 0-4 años | 2,216 | 3 | 0,529 |
| Niños de 5-9 años | 2,515 | 3 | 0,473 |
| Niños de 10-14 años | 12,906 | 3 | 0,005 |
| Niñas de 0-4 años | 2,733 | 3 | 0,435 |
| Niñas de 5-9 años | 1,440 | 3 | 0,696 |
| Niñas de 10-14 años | 2,570 | 3 | 0,463 |

Tabla XL. Resultados de la prueba de χ^2 aplicada a los patrones de distribución estacional de los diagnósticos de DM1 según grupos de edad y sexo.

5.6. Distribución de los casos según el mes de nacimiento. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1.

Se estudió la distribución de los casos según el mes de nacimiento, encontrando una distribución no homogénea ($\chi^2=23,808$; 11 gl; $p=0,014$), con un mayor número de nacimientos en los meses de septiembre (61 casos, 10,72%), julio (57 casos, 10,02%) y agosto (56 casos, 9,84%) y un menor número de nacimientos en los meses de marzo (27 casos, 4,75%) y enero (35 casos, 6,15%).

Se comparó la distribución de los casos según el mes de nacimiento con la distribución de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón, encontrando también una diferencia significativa ($\chi^2=20,891$; 11 gl; $p=0,035$).

La figura 81 y la tabla XLI muestran la distribución por meses de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010.

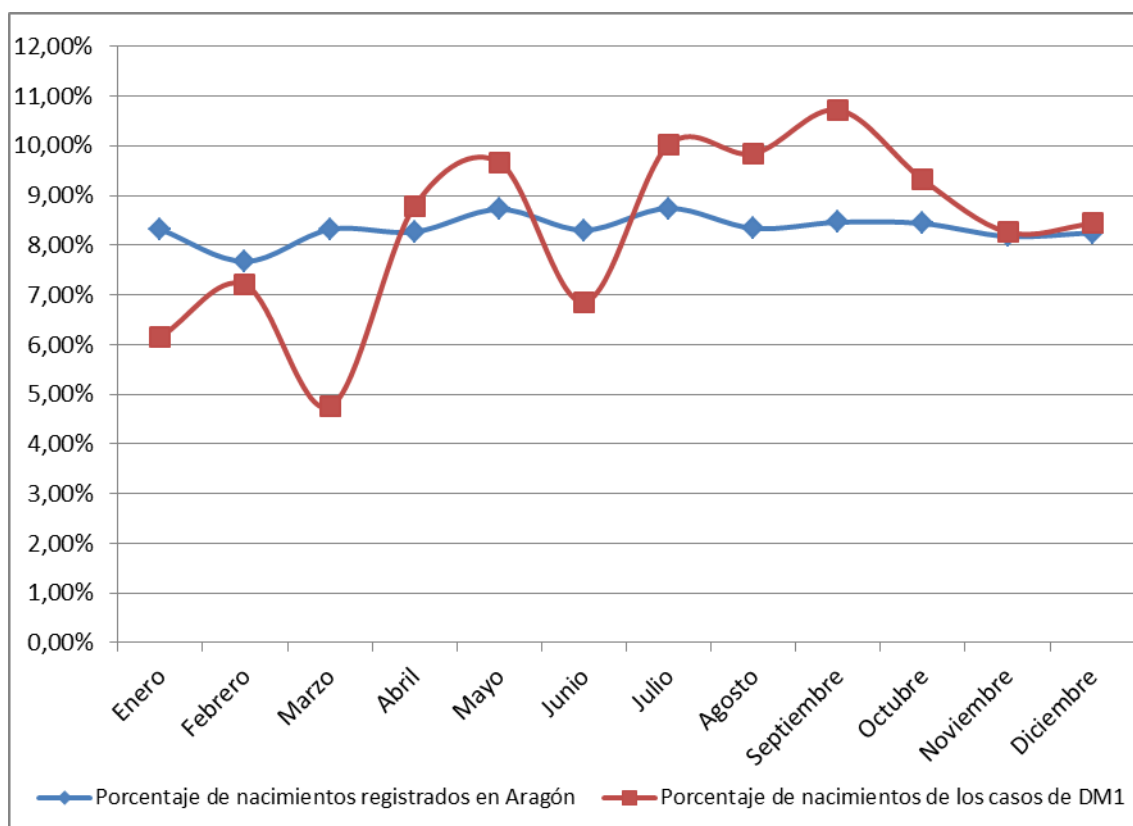


Figura 81. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

| Mes | Nacimientos de los casos de DM1 | Porcentaje | Nacimientos en Aragón | Porcentaje |
|-------------------|---------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| Enero | 35 | 6,15% | 17.902 | 8,32% |
| Febrero | 41 | 7,21% | 16.513 | 7,67% |
| Marzo | 27 | 4,75% | 17.897 | 8,32% |
| Abril | 50 | 8,79% | 17.795 | 8,27% |
| Mayo | 55 | 9,67% | 18.770 | 8,72% |
| Junio | 39 | 6,85% | 17.870 | 8,30% |
| Julio | 57 | 10,02% | 18.814 | 8,74% |
| Agosto | 56 | 9,84% | 17.948 | 8,34% |
| Septiembre | 61 | 10,72% | 18.210 | 8,46% |
| Octubre | 53 | 9,31% | 18.155 | 8,44% |
| Noviembre | 47 | 8,26% | 17.595 | 8,18% |
| Diciembre | 48 | 8,44% | 17.756 | 8,25% |

Tabla XLI. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 durante el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

Se calculó para cada mes el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010 (332 casos), así como de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo.

| Mes | IVE (%) de los nacimientos de los casos de DM1 | IVE (%) de los nacimientos en Aragón |
|------------|--|--------------------------------------|
| Enero | 64,1 | 100,6 |
| Febrero | 102,4 | 92,5 |
| Marzo | 35,3 | 100,5 |
| Abril | 68,8 | 99,9 |
| Mayo | 110,8 | 104,9 |
| Junio | 108,5 | 99,8 |
| Julio | 132,1 | 104,6 |
| Agosto | 138,3 | 99,8 |
| Septiembre | 126,5 | 101,2 |
| Octubre | 122,2 | 100,5 |
| Noviembre | 109,0 | 97,2 |
| Diciembre | 82,0 | 98,3 |

Tabla XLII. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010.

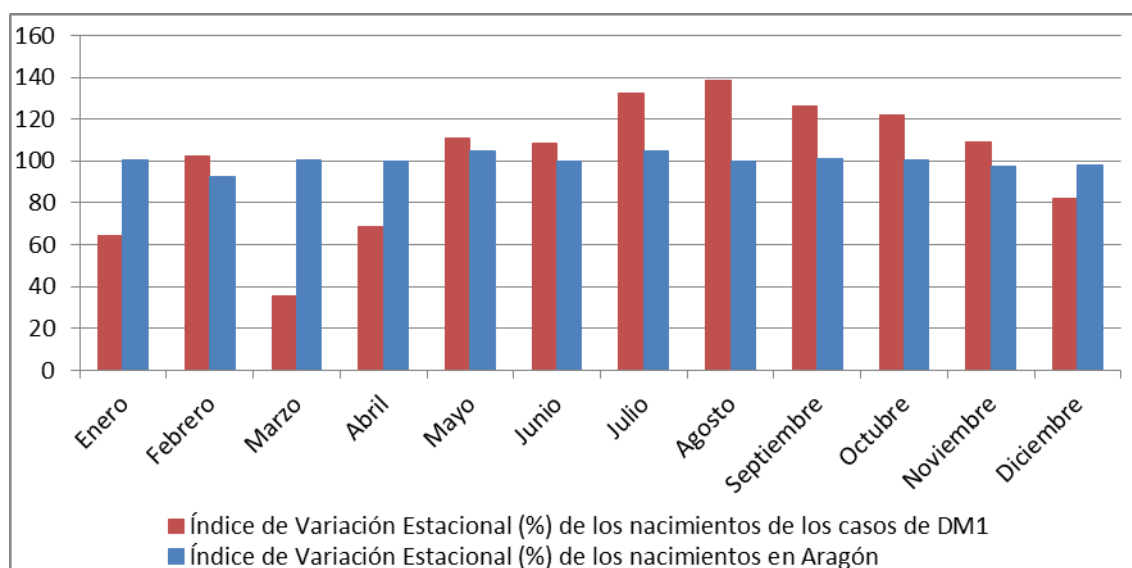


Figura 82. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo.

Se comprobó también la existencia de diferencias significativas entre la distribución de los casos de DM1 según la estación de nacimiento y la de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón, ($\chi^2=14,968$; 3 gl; $p=0,002$). Los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 fueron más frecuentes en los meses de verano y menos frecuentes en los meses de invierno.

| Estaciones | Casos de DM1 | | Nacimientos en Aragón | |
|------------------|--------------|------------|-----------------------|------------|
| | Nacimientos | Porcentaje | Nacimientos | Porcentaje |
| Invierno | 103 | 18,10% | 52.312 | 24,31% |
| Primavera | 144 | 25,31% | 54.435 | 25,29% |
| Verano | 174 | 30,58% | 54.972 | 25,54% |
| Otoño | 148 | 26,01% | 53.506 | 24,86% |

Tabla XLIII. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

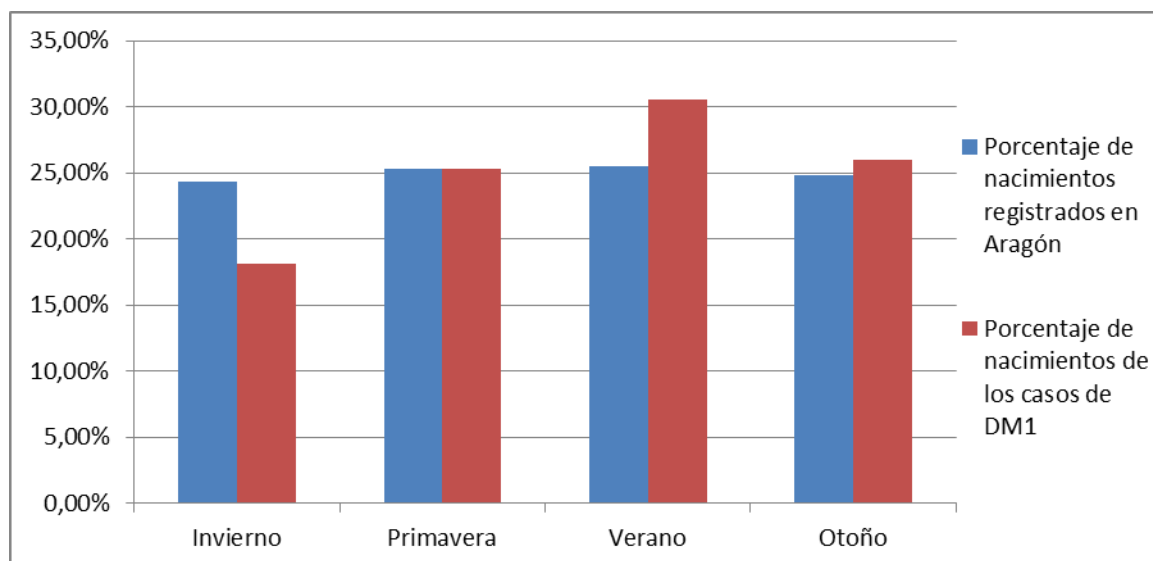


Figura 83. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

Se calculó para cada trimestre el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010, así como de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo

| Estaciones | IVE (%) de los nacimientos de los casos de DM1 | IVE (%) de los nacimientos en Aragón |
|------------|--|--------------------------------------|
| Invierno | 64,3 | 97,9 |
| Primavera | 101,5 | 101,5 |
| Verano | 134,3 | 101,9 |
| Otoño | 100 | 98,6 |

Tabla XLIV. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010.

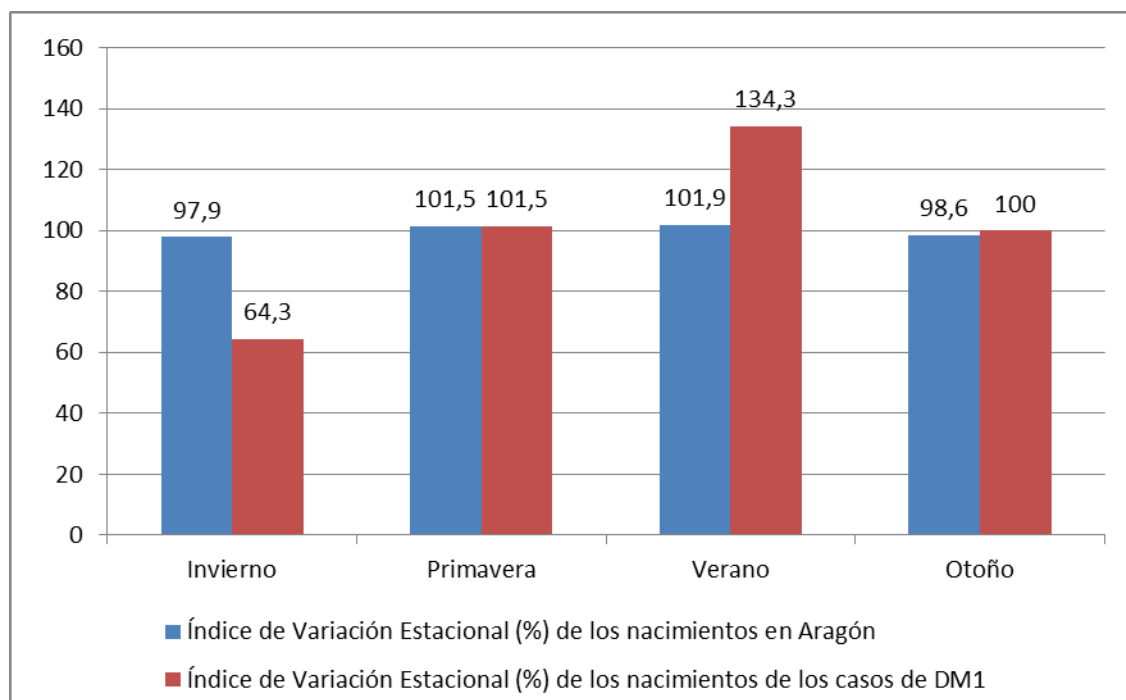


Figura 84. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010

5.6.1. Distribución de los casos según estación de nacimiento y sexo.

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 con la distribución estacional de los nacimientos de niños registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, encontrando una diferencia significativa ($\chi^2=13,736$; 3 gl; $p=0,003$), con un mayor número de nacimiento de los niños diabéticos en verano y un menor número de nacimientos en invierno.

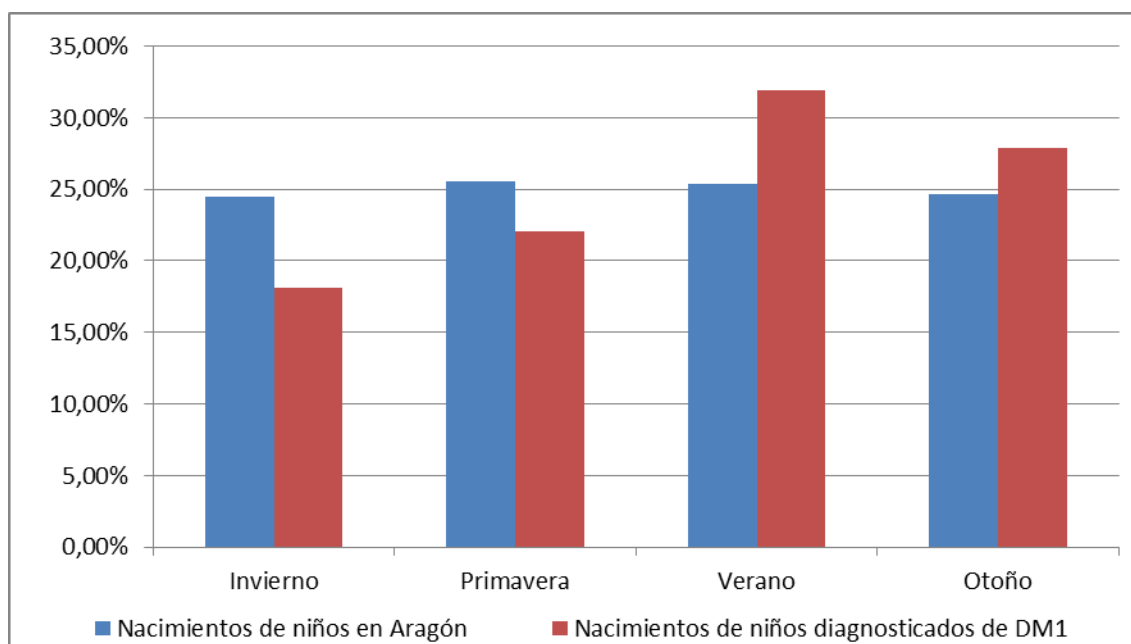


Figura 85. Distribución según la estación de nacimiento de los niños diagnosticados de DM1 y de los nacimientos de niños registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

Se realizó la misma comparación para las niñas, encontrando un mayor número de nacimientos de las niñas diabéticas en primavera y un menor número en invierno, resultando esta diferencia casi significativa ($\chi^2=6,840$; 3 gl; $p=0,077$).

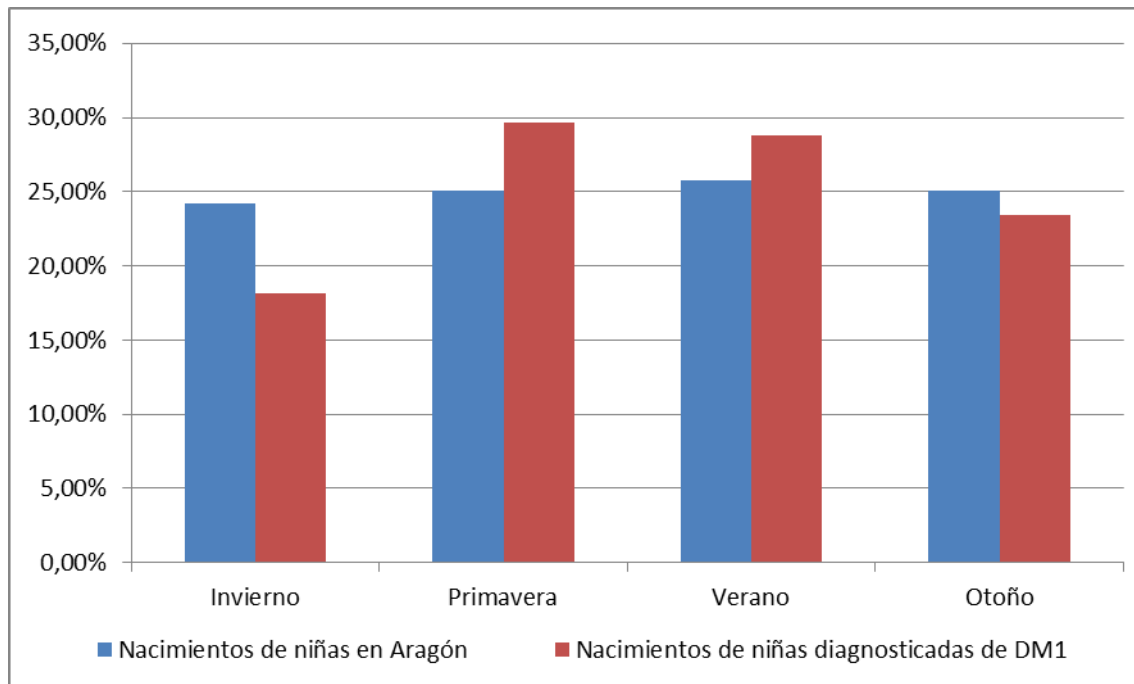


Figura 86. Distribución según la estación de nacimiento de las niñas diagnosticadas de DM1 y de los nacimientos de niñas registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

Se comparó también la distribución de los nacimientos de los niños y de las niñas diagnosticados de DM1, encontrando una diferencia significativa ($\chi^2=8,708$; 3 gl; $p=0,033$).

| Estaciones | Niños | | Niñas | |
|------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | Nacimientos | Porcentaje | Nacimientos | Porcentaje |
| Invierno | 59 | 18,10% | 44 | 18,11% |
| Primavera | 72 | 22,09% | 72 | 29,63% |
| Verano | 104 | 31,90% | 70 | 28,81% |
| Otoño | 91 | 27,91% | 57 | 23,46% |

Tabla XLV. Distribución estacional de los nacimientos de los niños y niñas diagnosticados de DM1.

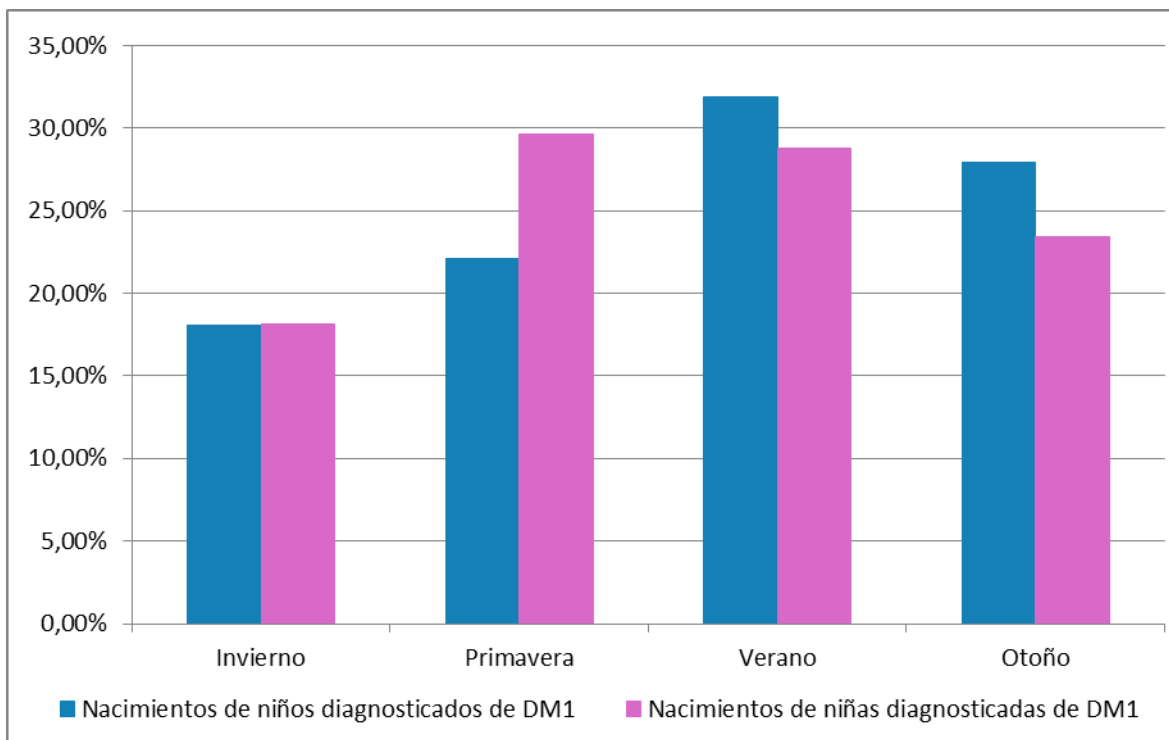


Figura 87. Distribución estacional de los nacimientos de los niños y niñas diagnosticados de DM1.

Se calculó para cada trimestre el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010, en niños y en niñas.

| Estaciones | IVE (%) de los nacimientos de los niños con DM1 | IVE (%) de los nacimientos de las niñas con DM1 |
|------------------|---|---|
| Invierno | 70,4 | 57,5 |
| Primavera | 99,4 | 115,2 |
| Verano | 124,8 | 144,0 |
| Otoño | 105,4 | 83,3 |

Tabla XLVI. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según sexos.

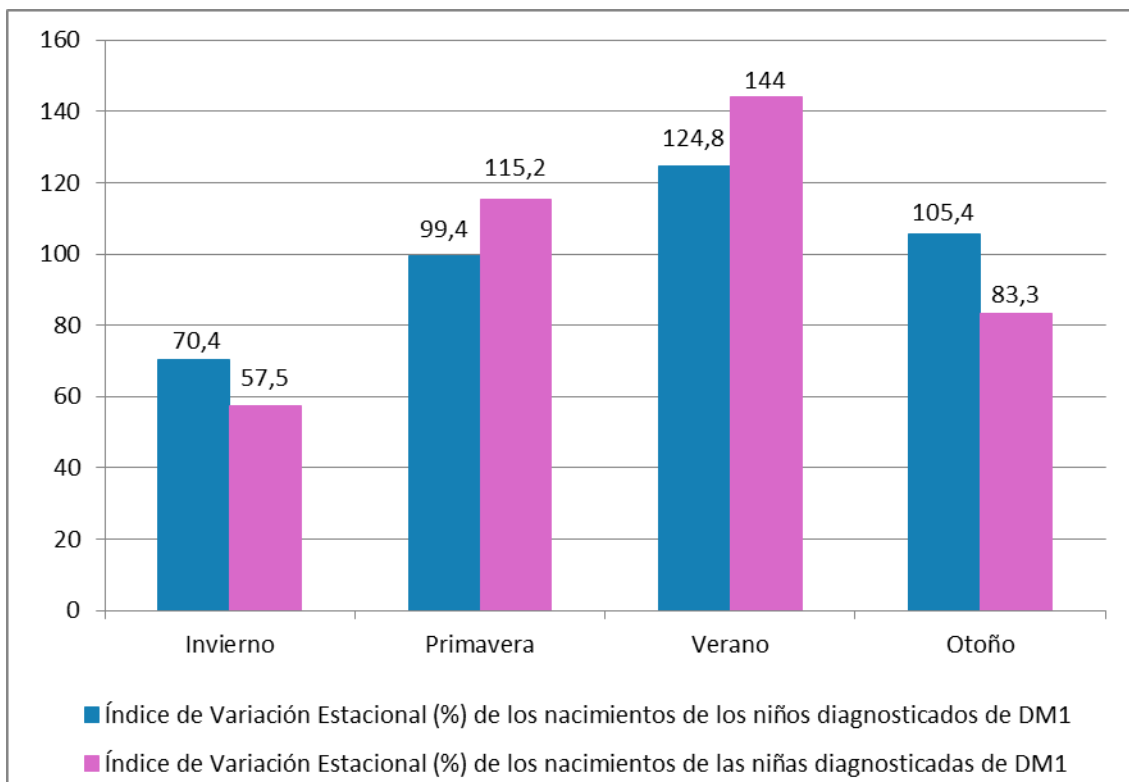


Figura 88. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según sexos.

5.6.2. Distribución de los casos según estación de nacimiento y grupo de edad al diagnóstico.

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en cada grupo de edad al diagnóstico con la distribución estacional de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, no encontrando diferencias significativas para el grupo de 0-4 años ($\chi^2=1,408$; 3 gl; $p=0,704$), pero sí para el de 5-9 años ($\chi^2=9,964$; 3 gl; $p=0,019$), y el de 0-14 años ($\chi^2=8,495$; 3 gl; $p=0,037$).

| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
|------------------|----------|------------|----------|------------|------------|------------|
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 26 | 21,85% | 34 | 17,52% | 43 | 16,80% |
| Primavera | 27 | 22,69% | 45 | 23,20% | 72 | 28,12% |
| Verano | 33 | 27,73% | 66 | 34,02% | 75 | 29,30% |
| Otoño | 33 | 27,73% | 49 | 25,26% | 66 | 25,78% |

Tabla XLVII. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según el grupo de edad en el momento del diagnóstico.

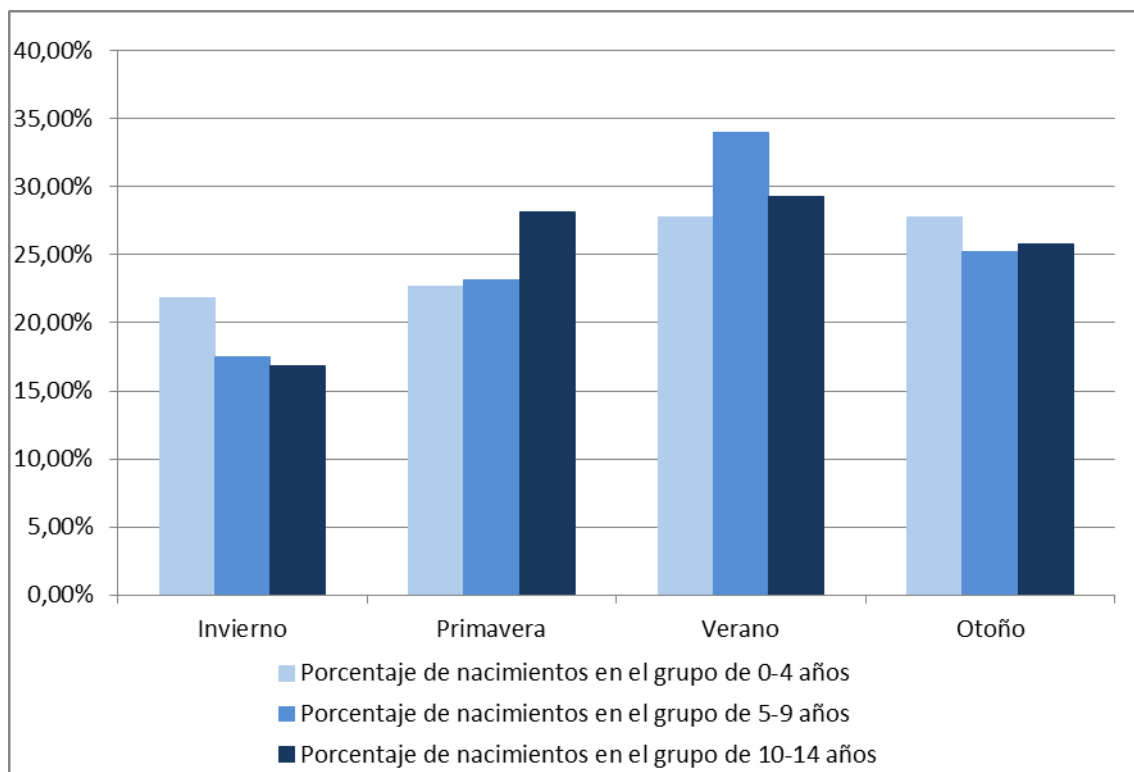


Figura 89. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según el grupo de edad en el momento del diagnóstico.

Se calculó para cada trimestre el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010 en cada grupo de edad.

| Estaciones | IVE (%) de los nacimientos en el grupo de 0-4 años al diagnóstico | IVE (%) de los nacimientos en el grupo de 5-9 años al diagnóstico | IVE (%) de los nacimientos en el grupo de 10-14 años al diagnóstico |
|------------|---|---|---|
| Invierno | 75,3 | 67,4 | 55,1 |
| Primavera | 88,9 | 107,9 | 107,1 |
| Verano | 120,5 | 136,2 | 144,6 |
| Otoño | 115,4 | 88,5 | 93,2 |

Tabla XLVIII. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según grupos de edad.

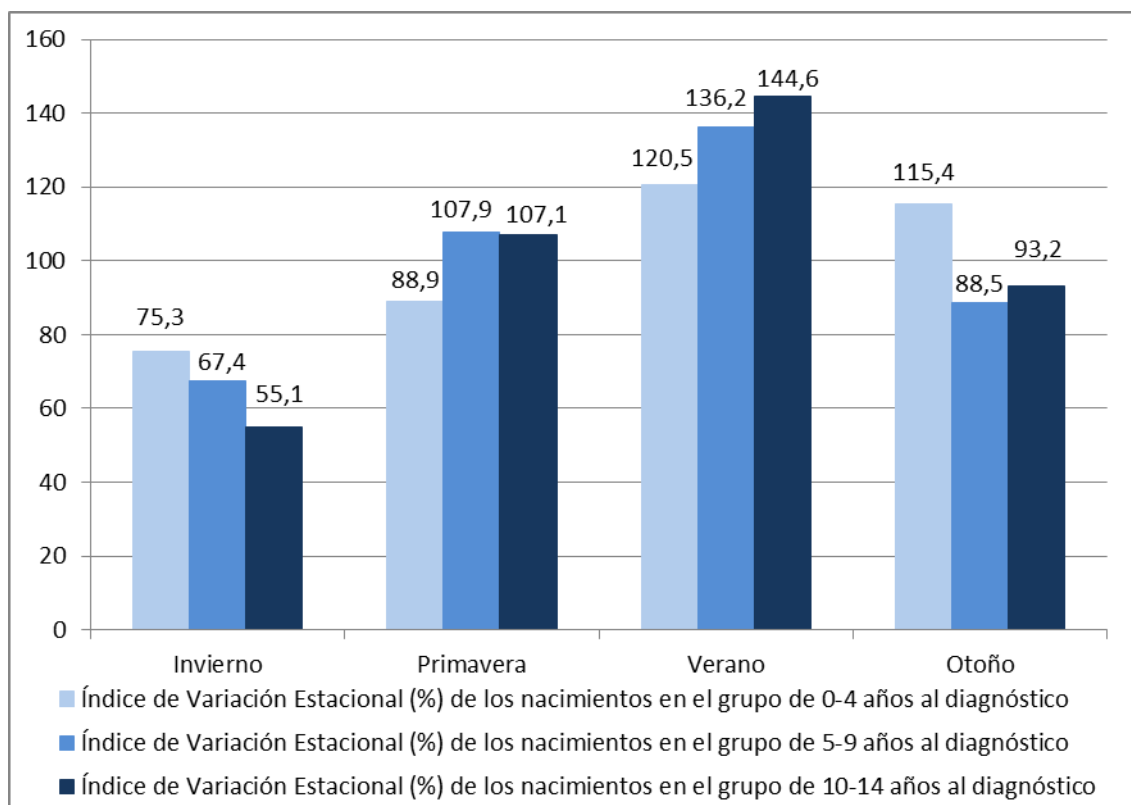


Figura 90. Índices de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 según grupos de edad.

5.6.3. Distribución de los casos según estación de nacimiento, grupos de edad al diagnóstico y sexo.

Se estudió por separado el patrón de estacionalidad al nacimiento para cada grupo de edad al diagnóstico (tabla XLIX, figura 91).

Al comparar el patrón de cada grupo de edad y sexo con el patrón de estacionalidad de los nacimientos en Aragón (nacimientos de niños o de niñas según los casos), se encontró significación estadística del patrón de estacionalidad al nacimiento en el grupo de niños de 5-9 años ($\chi^2=12,749$; 3 gl; $p=0,005$). La tabla L muestra los valores de significación encontrados para cada grupo de edad y sexo.

| Niños | | | | | | |
|------------|----------|------------|----------|------------|------------|------------|
| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 19 | 25,68% | 15 | 14,56% | 25 | 16,78% |
| Primavera | 14 | 18,92% | 19 | 18,45% | 39 | 26,17% |
| Verano | 22 | 29,73% | 38 | 36,89% | 44 | 29,53% |
| Otoño | 19 | 25,68% | 31 | 30,10% | 41 | 27,52% |
| Niñas | | | | | | |
| Estaciones | 0-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | |
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 7 | 15,56% | 19 | 20,88% | 18 | 16,82% |
| Primavera | 13 | 28,89% | 26 | 28,57% | 33 | 30,84% |
| Verano | 11 | 24,44% | 28 | 30,77% | 31 | 28,97% |
| Otoño | 14 | 31,11% | 18 | 19,78% | 25 | 23,36% |

Tabla XLIX. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo.

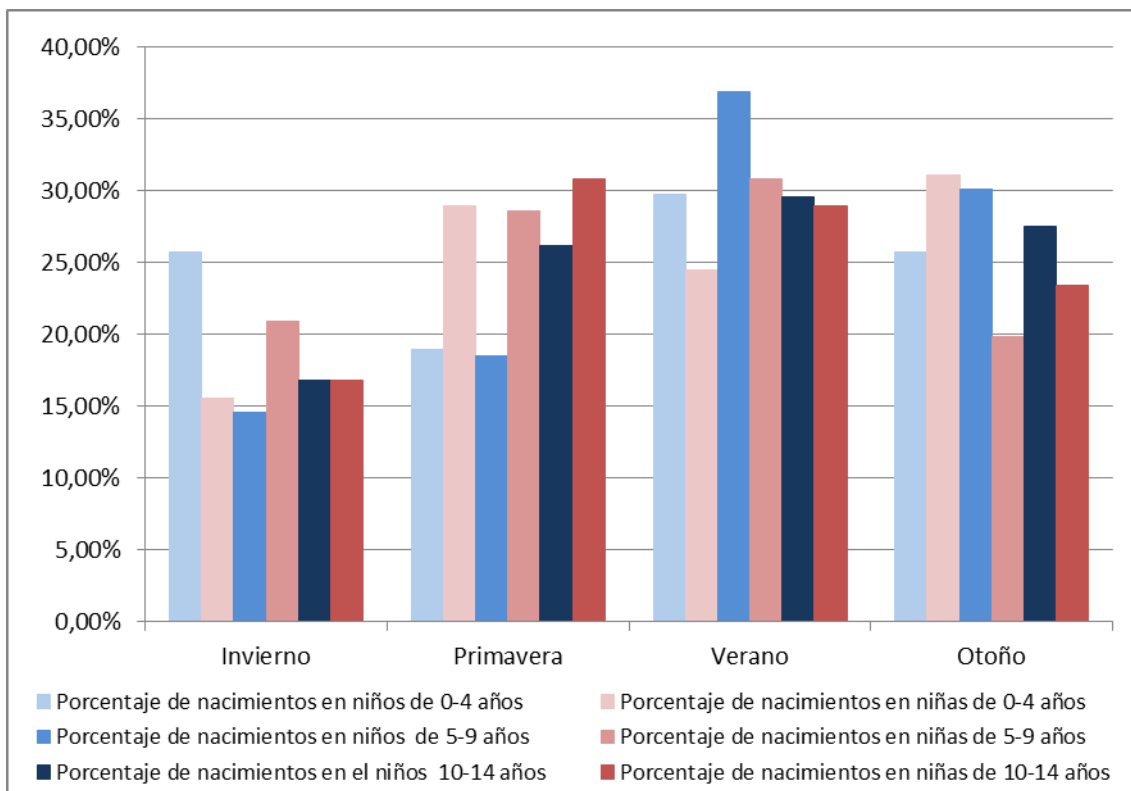


Figura 91. Distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo.

| Grupo de edad y sexo | χ^2 | Grados de libertad | Valor de p |
|----------------------|----------|--------------------|------------|
| Niños de 0-4 años | 1,897 | 3 | 0,594 |
| Niños de 5-9 años | 12,749 | 3 | 0,005 |
| Niños de 10-14 años | 5,107 | 3 | 0,164 |
| Niñas de 0-4 años | 2,330 | 3 | 0,507 |
| Niñas de 5-9 años | 2,758 | 3 | 0,430 |
| Niñas de 10-14 años | 4,372 | 3 | 0,224 |

Tabla L. Resultados de la prueba de χ^2 aplicada a los patrones de distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 según sus grupos de edad al diagnóstico y sexo.

El índice de variación estacional al nacimiento para cada grupo de edad y sexo no pudo calcularse por el método de medias móviles debido a un problema de exceso de ceros.

5.7. Comparación entre estacionalidad al diagnóstico y estacionalidad al nacimiento.

Se observó que el patrón de estacionalidad al diagnóstico es diferente del patrón de estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1, siendo esta diferencia muy significativa ($\chi^2=30,195$; 3 gl, $p<0,001$).

| Estaciones | Diagnósticos de DM1 | | Nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 | |
|------------------|---------------------|------------|--|------------|
| | Casos | Porcentaje | Casos | Porcentaje |
| Invierno | 138 | 24,25% | 103 | 18,10% |
| Primavera | 126 | 22,14% | 144 | 25,31% |
| Verano | 130 | 22,85% | 174 | 30,58% |
| Otoño | 175 | 30,76% | 148 | 26,01% |

Tabla LI: Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1.

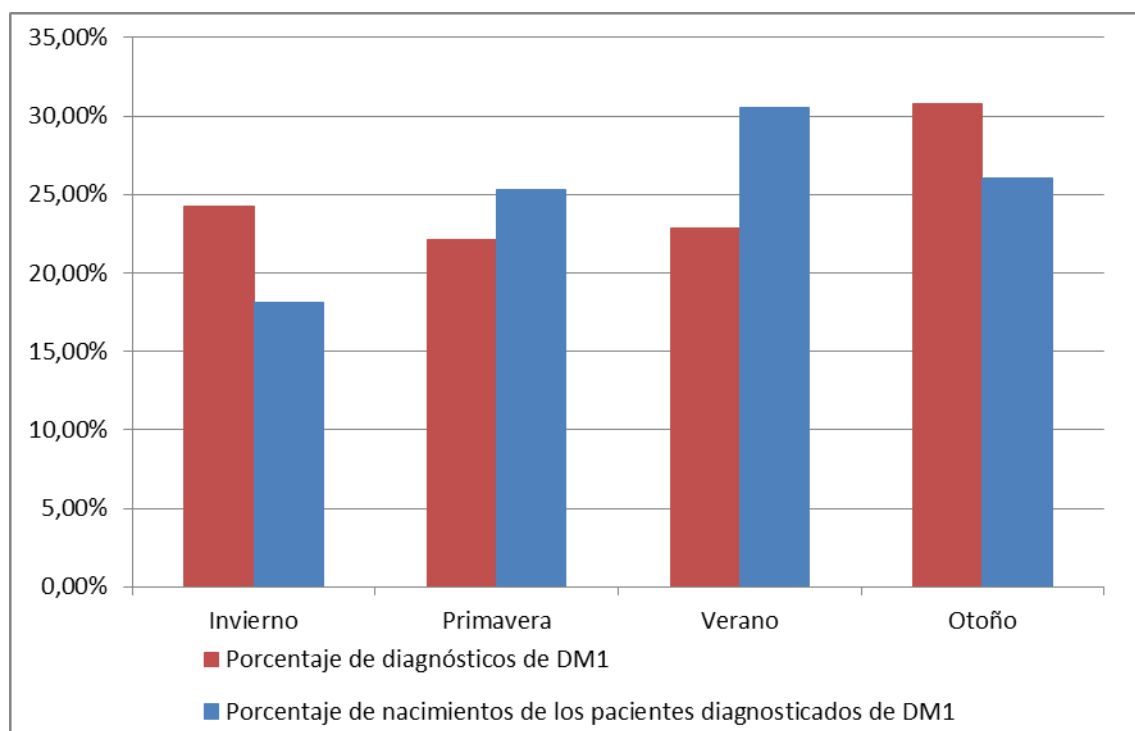


Figura 92. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1.

También se observaron diferencias entre los índices de variación estacional de los diagnósticos y de los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1.

| Estaciones | IVE (%) de los diagnósticos de DM1 | IVE (%) de los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 |
|------------|------------------------------------|---|
| Invierno | 94,5 | 64,3 |
| Primavera | 90,8 | 101,5 |
| Verano | 90,3 | 134,3 |
| Otoño | 124,4 | 100 |

Tabla LII. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1.

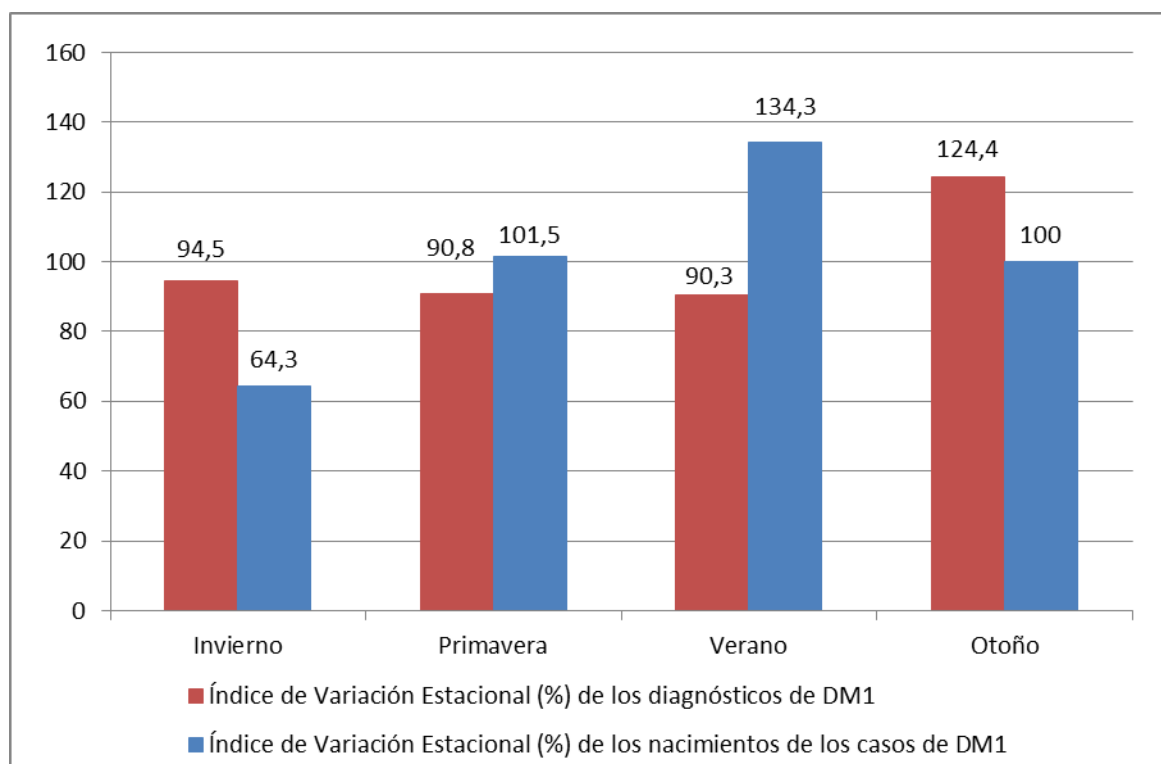


Figura 93 Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los casos de DM1.

5.8. Influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1 en Aragón en el periodo 1991-2010.

5.8.1. Relación entre el número mensual de casos, la temperatura y la pluviometría mensual media.

Se realizó un análisis de correlación entre la temperatura media de cada mes durante el periodo de estudio y el número de casos diagnosticados en Aragón en cada uno de esos meses, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,344; p=0,273). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

Se realizó un análisis de correlación entre la pluviometría media de cada mes y el número de casos diagnosticados, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,130; p=0,687). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

5.8.2. Relación entre el número anual de casos, la temperatura y la pluviometría anual media.

No se encontró correlación significativa entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en cada año en Aragón (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,202; p=0,394). Se comprobó también la correlación entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,001; p=0,997). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

No se encontró correlación significativa entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en cada año (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,11; p=0,962). Se comprobó también la correlación entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,338; p=0,157). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

5.9. Influencia de factores virológicos en la incidencia de DM1 en Aragón en el periodo 1991-2010.

5.9.1. Aislamientos de enterovirus en Aragón en el periodo 1996-2010.

Durante el periodo 1996-2010 se aislaron enterovirus en 913 muestras procesadas. De ellas, 687 (75,25%) correspondían a muestras de boca, nariz y faringe (aspirado nasofaríngeo, frotis faríngeo y saliva), 181 (19,82%) a muestras de LCR, 42 (4,60%) a muestras de heces y 3 (0,33%) a muestras de orina.

Se observó un mayor número de aislamientos en los años 2004, 2005 y 2006.

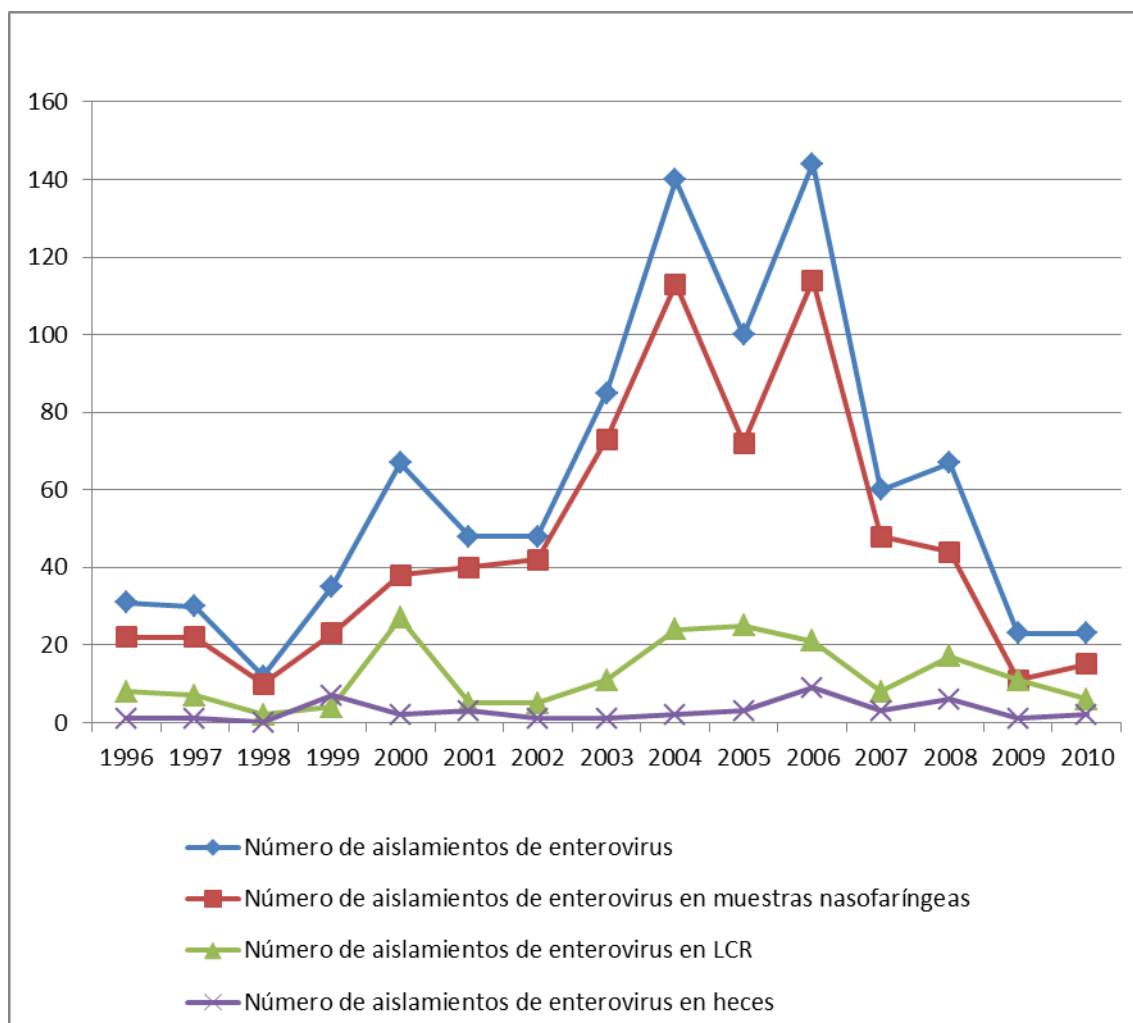


Figura 94. Distribución por años de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010.

| Año | Número de aislamientos de enterovirus | Aislamientos en muestras nasofaríngeas y orales | Aislamientos en LCR | Aislamientos en heces |
|--------------|--|--|----------------------------|------------------------------|
| 1996 | 31 | 22 | 8 | 1 |
| 1997 | 30 | 22 | 7 | 1 |
| 1998 | 12 | 10 | 2 | 0 |
| 1999 | 35 | 23 | 4 | 7 |
| 2000 | 67 | 38 | 27 | 2 |
| 2001 | 48 | 40 | 5 | 3 |
| 2002 | 48 | 42 | 5 | 1 |
| 2003 | 85 | 73 | 11 | 1 |
| 2004 | 140 | 113 | 24 | 2 |
| 2005 | 100 | 72 | 25 | 3 |
| 2006 | 144 | 114 | 21 | 9 |
| 2007 | 60 | 48 | 8 | 3 |
| 2008 | 67 | 44 | 17 | 6 |
| 2009 | 23 | 11 | 11 | 1 |
| 2010 | 23 | 15 | 6 | 2 |
| Total | 913 | 687 | 181 | 42 |

Tabla LIII. Distribución por años de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010.

Se observaron dos picos en el número de aislamientos de enterovirus por meses, uno mayor en el mes de junio y uno menor el mes de noviembre.

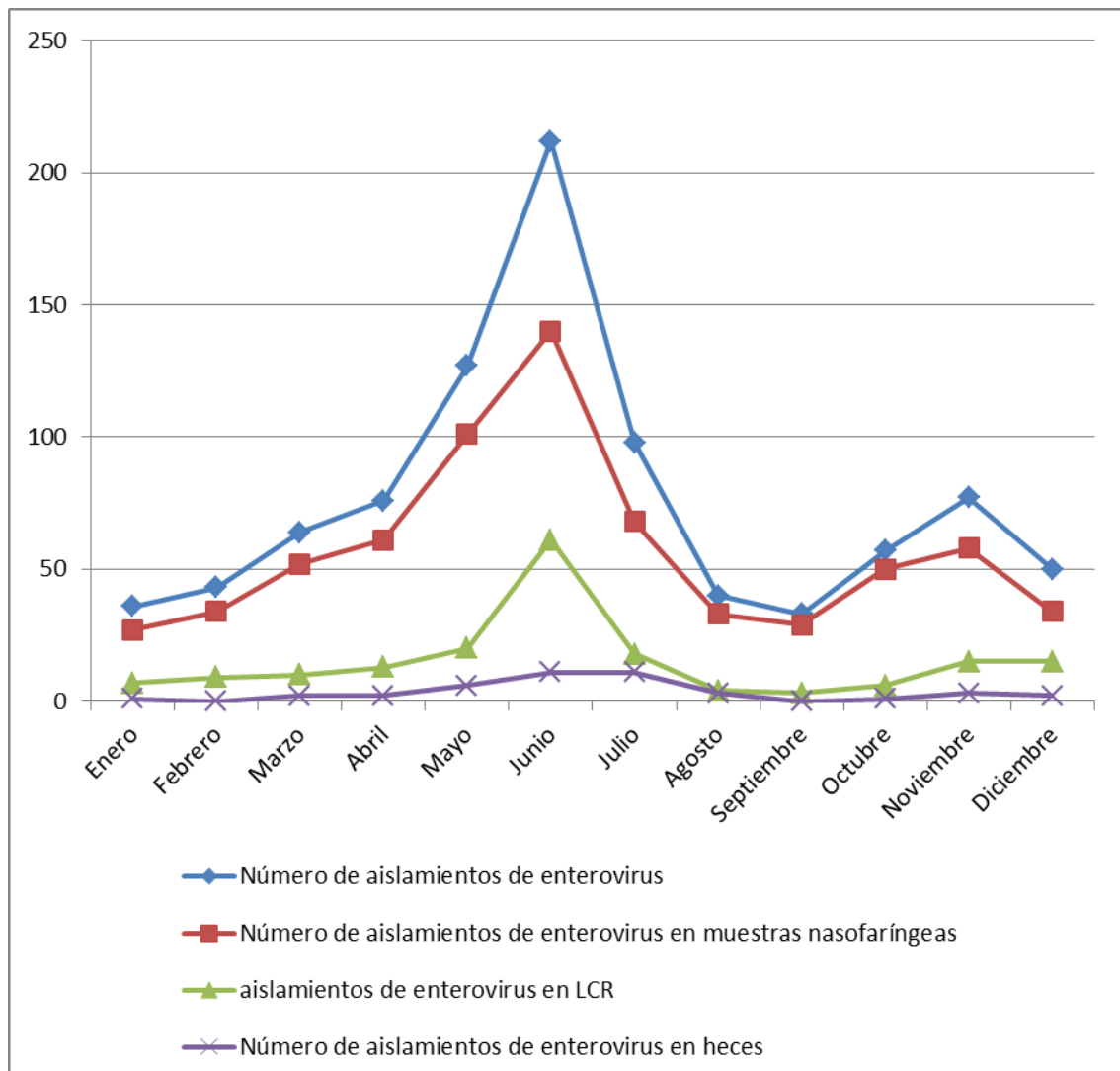


Figura 95. Distribución por meses de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010.

| Mes | Número de aislamientos de enterovirus | Aislamientos en muestras nasofaríngeas y orales | Aislamientos en LCR | Aislamientos en heces |
|-------------------|--|--|----------------------------|------------------------------|
| Enero | 36 | 27 | 7 | 1 |
| Febrero | 43 | 34 | 9 | 0 |
| Marzo | 64 | 52 | 10 | 2 |
| Abril | 76 | 61 | 13 | 2 |
| Mayo | 127 | 101 | 20 | 6 |
| Junio | 212 | 140 | 61 | 11 |
| Julio | 98 | 68 | 18 | 11 |
| Agosto | 40 | 33 | 4 | 3 |
| Septiembre | 33 | 29 | 3 | 0 |
| Octubre | 57 | 50 | 6 | 1 |
| Noviembre | 77 | 58 | 15 | 3 |
| Diciembre | 50 | 34 | 15 | 2 |
| Total | 913 | 687 | 181 | 42 |

Tabla LIV. Distribución por meses de los aislamientos de enterovirus en Aragón durante el periodo 1996-2010.

5.9.2. Relación entre el número de aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en el periodo 1996-2010.

Se estudió la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por años y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas. Tampoco se encontró ninguna correlación entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los años siguientes. La figura 96 muestra gráficamente el número de aislamientos de enterovirus totales y el número de casos de DM1 diagnosticados en cada año del periodo 1996-2010.

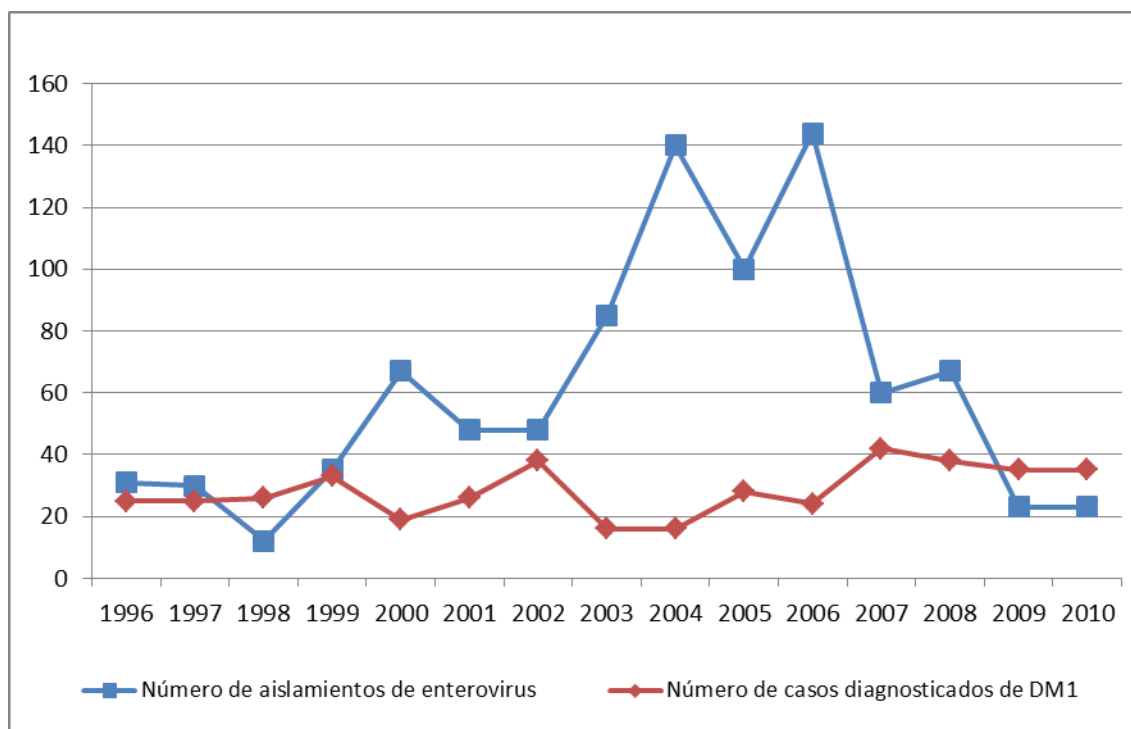


Figura 96. Distribución por años del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados durante el periodo 1996-2010.

Se estudió también la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por meses y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas. Tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los meses siguientes. La figura 97 muestra gráficamente el número de aislamientos de enterovirus totales y el número de casos de DM1 diagnosticados por meses durante el periodo 1996-2010.

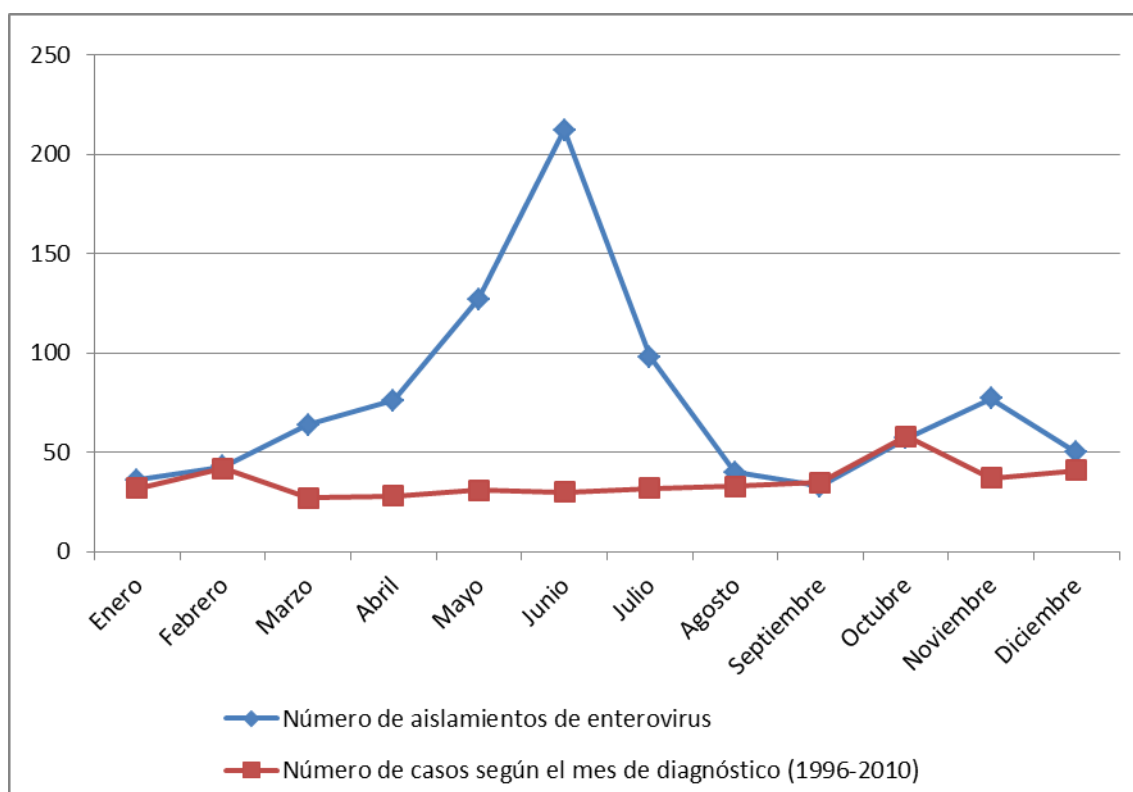


Figura 97. Distribución por meses del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados.

6.- DISCUSIÓN.

6.1. Sobre los aspectos metodológicos del estudio.

La DM1, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, representa por su frecuencia, por su carácter de cronicidad, y por la ausencia de un tratamiento curativo, un problema importante de Salud Pública.

Su etiopatogenia aún no ha sido totalmente aclarada, existiendo probablemente diversos factores etiológicos implicados (susceptibilidad genética, factores nutricionales, infecciosos, etc.). La enfermedad presenta además una gran variabilidad geográfica, y en los últimos años la incidencia está aumentando considerablemente en algunas regiones, sin que los factores genéticos puedan explicar por sí mismos este incremento. Los estudios epidemiológicos permiten conocer la distribución de la enfermedad y la evolución de la incidencia a lo largo del tiempo, y permiten observar la influencia de posibles factores etiopatogénicos implicados.

Por todo ello se planteó la creación del Registro de DM1 en menores de 15 años de Aragón, con el objetivo de monitorizar la incidencia de la enfermedad en la comunidad autónoma y conocer las características sociodemográficas y clínicas de los nuevos casos. Aragón fue en 1995 la tercera comunidad autónoma de España donde se creó un registro específico de DM1, después de Madrid y Cataluña. En la actualidad están en funcionamiento también registros de DM1 en Andalucía, Castilla La Mancha y Navarra.

El mantenimiento del registro a lo largo de más de 20 años ha sido posible gracias a la colaboración de todos los profesionales implicados en la declaración de los casos a través del sistema de notificación anual. La comunicación y coordinación entre la sección de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet, la Dirección General de Salud Pública del gobierno de Aragón y las distintas fuentes de declaración ha sido imprescindible para garantizar la exhaustividad del registro desde su creación. La institucionalización del registro ha garantizado el cumplimiento de los requisitos éticos y ha proporcionado el respaldo administrativo necesario para la recogida y almacenamiento de los datos correspondientes a los nuevos casos.

Para la puesta en marcha del registro se tuvieron en cuenta las recomendaciones nacionales e internacionales de metodología estandarizada. El carácter dinámico del registro y su mantenimiento a lo largo de los años permite, a diferencia de los estudios

puntuales, detectar casos que hubiesen sido obviados en años anteriores, mejorando el grado de exhaustividad.

El sistema de notificación anual se ha considerado adecuado para mantener el nivel de participación de las fuentes de declaración, ya que se pensó que una frecuencia mayor podría repercutir en un menor interés por parte de los declarantes. Para facilitar la notificación se incluye un sobre franqueado en la carta con la encuesta enviada anualmente. También se adjunta al envío un pequeño informe de los resultados más recientes obtenidos a partir del registro.

Se eligió como fuente principal a los servicios de endocrinología pediátricos y de adultos a nivel hospitalario y ambulatorio por ser la DM1 una enfermedad que tanto en el momento del diagnóstico como en su evolución suele precisar atención especializada. El límite de la asistencia pediátrica en Aragón está establecido en los 14 años, por lo que es necesaria la participación de los endocrinólogos no pediátricos para la declaración de los casos entre 14 y 15 años de edad. En el momento de la creación del registro la asistencia sanitaria pública tenía una cobertura del 98,5% de la población aragonesa, y es por ello que se consideró a las consultas y centros privados como fuentes secundarias.

Los Servicios de Pediatría de los hospitales públicos de Aragón han participado de forma constante. El grado de participación de los Servicios de Endocrinología de adultos fue algo menor en los primeros años del estudio, pero prácticamente total a partir de 1998.

La participación de hospitales públicos de provincias limítrofes ha sido útil para la declaración de algunos casos, especialmente desde los hospitales públicos de las provincias de Lérida y Navarra, donde con frecuencia son diagnosticados y controlados pacientes aragoneses residentes en las zonas cercanas (franja oriental de Aragón en el caso de Lérida; Jacetania y Cinco Villas en el caso de Navarra).

El hecho de que más del 97% de los casos fuesen declarados por los Servicios de Endocrinología hospitalarios y de los Centros Médicos de Especialidades confirma que es adecuado considerar esta fuente como principal.

Dentro de las fuentes secundarias, la participación de los pediatras y médicos de atención primaria, que es la que cuenta con un mayor número de encuestados, se puede considerar alta, llegando al 80% en alguno de los años del estudio.

El grado de participación de las mutuas y clínicas privadas y de los miembros de la Sociedad Aragonesa de Endocrinología ha sido menor. Muchos de los miembros de esta sociedad forman parte también de unidades de endocrinología hospitalarias y centros médicos de especialidades, declarando los casos conocidos por esta vía.

También las asociaciones de diabéticos mostraron una alta participación. Los listados de asistentes a campamentos y colonias de niños diabéticos fueron también una importante fuente de declaración, excepto en los años 2009 y 2010, en los que no se realizaron campamentos para niños diabéticos en la comunidad autónoma.

El sistema CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) permitió identificar un caso que había escapado a otras fuentes de declaración. Aunque algunos registros de enfermedades utilizan este sistema dentro de la fuente principal, en el caso de Aragón no se ha considerado así por no existir desde la creación del registro.

Se desecharon otras posibles fuentes de información por no ser de fácil acceso o por no estar disponibles en la comunidad autónoma.

Una vez recogidos todos los casos declarados por las distintas fuentes se excluyeron aquellos que no cumplían criterios de inclusión en el registro (diabetes secundaria a fibrosis quística, DM2, diabetes tipo MODY, pacientes no residentes en la comunidad autónoma de Aragón los 6 meses previos al diagnóstico, etc.).

Los niveles de exhaustividad de las fuentes (96,24% para la primaria y 64,51% para las secundarias), y el nivel de seguridad del registro (98,67%) son muy altos, y constituyen un indicador de la validez del estudio, ya que se considera adecuado un grado de exhaustividad superior al 90%²¹².

Sin interferir en la independencia de las fuentes de declaración se procedió a la revisión de historias clínicas cuando fue necesario para completar datos no recogidos en fichas de declaración o comprobar datos cuando existían discrepancias entre los datos aportados por dos fuentes de declaración.

6.2. Sobre la incidencia.

El registro de DM1 en menores de 15 años en Aragón ha permitido realizar el estudio epidemiológico de la enfermedad en la comunidad autónoma siguiendo una metodología estandarizada que permite comparar sus resultados con los de otros estudios nacionales e internacionales.

La incidencia bruta de DM1 encontrada en Aragón durante el periodo 1991-2010 es de 17,43 casos/100.000 habitantes-año, y la incidencia ajustada según la metodología utilizada en los estudios internacionales es de 17,10 casos/100.000 habitantes-año. En base a estos datos Aragón se puede considerar una región de alta incidencia de DM1 (10-19,99 casos/100.000 habitantes-año) según la clasificación propuesta por la OMS a partir del estudio DIAMOND. Además, encontramos en el último quinquenio una incidencia media anual de 20,89 casos/100.000 habitantes año, por lo cual se podría considerar una región de incidencia muy alta de DM1 (>20 casos/100.000 habitantes-año) en el periodo 2006-2010.

Al comparar las provincias de Aragón, se observa una incidencia mayor en la provincia de Zaragoza, muy similar a la encontrada en Huesca, y una incidencia menor en la provincia de Teruel, si bien las diferencias no resultan significativas, ya que el pequeño número de casos notificados en la provincia de Huesca y especialmente de Teruel origina un intervalo de confianza bastante amplio en la estimación.

Incluso cuando se comparan los mismos años de estudio, estas cifras de incidencia difieren ligeramente de las encontradas en el estudio realizado en Aragón durante el periodo 1991-1999, donde se cifró la incidencia media anual en 17,8 casos/100.000 habitantes-año y la tasa ajustada en 16,4 casos/100.000 habitantes-año. Esto se debe a diversos motivos: en primer lugar el carácter dinámico del registro, al haber excluido algún caso por haberse comprobado que no cumplía criterios de inclusión; por otra parte, se han utilizado tablas de población más completas y actualizadas (en el estudio inicial sólo estaban disponibles las cifras de población de 1991 y 1996 y a partir de éstas fueron estimadas las cifras de los otros años); además, el ajuste de tasas se realizó según la población mundial propuesta por la OMS y en el estudio actual se ha realizado según la población utilizada en los proyectos EURODIAB y DIAMOND).

6.2.1. Comparación con otros estudios nacionales.

A lo largo de los últimos 20 años se han desarrollado estudios epidemiológicos de DM1 en casi toda la geografía española²²¹⁻²⁷². Aunque inicialmente la metodología utilizada era heterogénea, se han ido definiendo líneas de trabajo comunes que facilitan la comparación de los resultados obtenidos.

La definición de caso de DM1 es común en los trabajos revisados, siguiendo los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados. La mayoría de ellos incluyen como requisito para la inclusión de los casos el haber vivido en la zona de estudio al menos los 6 meses previos al diagnóstico. El límite superior de edad utilizado en los estudios es variable, siendo en la mayoría de los trabajos de 14 ó 15 años. Esta variabilidad es debida en ocasiones a la delimitación de la edad de asistencia pediátrica propia de cada hospital o Servicio de Salud. En Aragón se ha optado por el límite de 15 años por el utilizado en los estudios internacionales.

La duración de los estudios revisados es también variable, encontrando periodos de seguimiento que van desde 12 meses (Castilla La Mancha) hasta 20 años o más (Aragón, Cataluña, Navarra, Vizcaya). El momento de realización de los estudios también influye en su comparabilidad, debido a las mejoras en los sistemas de notificación y registro de los nuevos casos en los últimos años (incluyendo herramientas informáticas como el CMBD), que disminuyen las posibilidades de infradeclaración de los casos, complementando las fuentes de notificación. Además, algunos estudios tienen una antigüedad superior a 10 años y es posible que la incidencia de DM1 en las áreas geográficas estudiadas haya variado desde su realización.

El mantenimiento de Registros Estandarizados de DM1 a lo largo del tiempo permite obtener datos más fiables de la incidencia de la enfermedad en un área geográfica que los estudios de corta duración, así como conocer la evolución de la misma a lo largo del tiempo. Varias comunidades autónomas cuentan ya con registros de DM1 con resultados publicados (Andalucía, Aragón, Cataluña y Madrid), y en otros casos (Castilla La Mancha, Navarra) existe constancia de la reciente puesta en marcha de los mismos. En algunas comunidades (Comunidad Valenciana, Extremadura, Región de Murcia, País Vasco) existen únicamente estudios de ámbito provincial y/o

hospitalario, y en el caso de Baleares y La Rioja no se han encontrado referencias sobre estudios de incidencia de DM1 en edad pediátrica.

Los índices de exhaustividad de los estudios revisados, cuando constan, son generalmente superiores al 90%. Esta exhaustividad está calculada a partir de las fórmulas aplicables al método captura-recaptura en el caso de los registros estandarizados y estudios que utilizan múltiples fuentes de información, o estimada en función del porcentaje de cobertura poblacional del sistema público de salud en otros casos. En muchos de los trabajos revisados no consta si se ha realizado ajuste de tasas a una población de referencia. Para calcular los intervalos de confianza de las tasas de incidencia se utiliza habitualmente la distribución de Poisson.

Las diferentes tasas de incidencia comunicadas muestran una amplia variabilidad geográfica, con un rango que va desde los 11,5 casos/100.000 habitantes-año de Asturias hasta los 27,6 casos/100.000 habitantes-año de Castilla La Mancha, siendo por tanto regiones de incidencia alta (10-19,99 casos/100.000 habitantes-año) o muy alta (>20 casos/100.000 habitantes-año) según la clasificación de la OMS. Las tasas de incidencia encontradas en las diferentes comunidades autónomas están reflejadas en la tabla VII (página 101).

La tasa de incidencia encontrada en Aragón ocupa un puesto intermedio al compararla con las comunicadas para otras comunidades autónomas españolas. Así, es similar a la de Navarra, Cantabria, Galicia, Extremadura y Comunidad Valenciana, inferior a la de Andalucía, Castilla León, Canarias, Región de Murcia y Castilla La Mancha, y superior a la encontrada en Madrid, Cataluña, País Vasco y Asturias.

Con respecto a las comunidades vecinas, Aragón presenta una incidencia parecida a la comunicada en Navarra para un periodo de estudio similar (16,4 casos/100.000 habitantes-año en el periodo 1990-2011), y superior a la observada en Cataluña a partir del registro catalán, si bien al analizar la incidencia de DM1 en las comarcas catalanas se encuentra que la comarca del Segriá (que es la que limita con Aragón en mayor longitud y tiene por capital a la ciudad de Lérida) es la de mayor incidencia, con 15 casos/100.000 habitantes-año^{248, 249}. A su vez, la incidencia en Aragón es inferior a la encontrada en Castilla y León (aunque la incidencia ajustada en la provincia de Soria, que es la que limita con Aragón, es de 17,10 casos/100.000

habitantes-año, exactamente igual a la aragonesa) y Castilla La Mancha (cuyas cifras de incidencia más bajas se dan en las provincias limítrofes con Aragón, que son Cuenca con 17,6 casos/100.000 habitantes-año y Guadalajara con 20,3 casos/100.000 habitantes-año). Los únicos datos disponibles de la Comunidad Valenciana corresponden a la provincia de Alicante, que no limita con Aragón, con una incidencia de 16,7 casos/100.000 habitantes-año.

El patrón norte-sur descrito para la incidencia de DM1 a nivel mundial y europeo no parece cumplirse en España, donde las tasas de incidencia más elevadas corresponden a regiones situadas en el sur (Andalucía, Canarias, Región de Murcia) y centro del país (Castilla La Mancha, Castilla y León) y las más bajas a regiones situadas al norte (Asturias, País Vasco y Cataluña). Incluso en las comunidades autónomas de Castilla La Mancha y Castilla y León, situadas en el centro de país y con una gran extensión geográfica, se encuentran cifras de incidencia más altas en las provincias situadas al sur y cifras menores en provincias situadas al norte. En Aragón si se ha constatado un gradiente de incidencia norte-sur, con una menor incidencia en Teruel.

Hay que tener en cuenta que, a excepción de Andalucía, con un registro de más de diez años de funcionamiento, los periodos de estudio correspondientes a las regiones de alta incidencia han sido relativamente cortos (un año en el caso de Castilla La Mancha, dos en Canarias y Castilla y León, cuatro años en Murcia), y las tasas obtenidas pueden no ser tan representativas como las procedentes de estudios de larga duración.

Se observa que las tasas de incidencia comunicadas en Cataluña están entre las más bajas del país. El registro catalán fue pionero y constituye la referencia de la incidencia de DM1 en España en los estudios internacionales, pero posiblemente no refleja la incidencia real de la enfermedad en todo el país.

A partir de los datos reflejados en los estudios revisados, y únicamente como ejercicio de aproximación a la realidad, tenidas en cuenta las limitaciones referidas en cuanto a la heterogeneidad metodológica de los mismos, se ha realizado una estimación de la incidencia global de DM1 en menores de 15 años en España. Para ello se aplicó el porcentaje de población española de 0 a 14 años correspondiente a cada comunidad autónoma en base a los datos del padrón municipal a 1 de Enero de 2011 (datos

obtenidos del INE)²⁸⁶, eliminando de los cálculos la población de Baleares y La Rioja por carecer de datos. La incidencia media anual obtenida por este método para la población española es de 17,97 casos/100.000 habitantes-año. Esta tasa, aplicada a la población española de 0-14 años a 1 de enero de 2011 (6.979.933 personas), supondría unos 1.254 nuevos casos anuales de DM1 en menores de 15 años. La tabla LV refleja el número esperado de nuevos casos de DM1 en menores de 15 años para cada comunidad autónoma, estimado a partir de las cifras de incidencia comunicadas en los estudios revisados.

| Comunidad autónoma | Población de 0-14 años a 1 de enero de 2011 | Incidencia estimada (c/10⁵h-a) | Número esperado de casos anuales |
|-----------------------------|--|--|---|
| Andalucía | 1.373.160 | 20,76 | 285 |
| Aragón | 184.668 | 17,05 | 31 |
| Asturias | 114.784 | 11,50 | 13 |
| Canarias | 311.328 | 23,20 | 72 |
| Cantabria | 78.224 | 16,40 | 13 |
| Castilla y león | 306.521 | 22,22 | 68 |
| Castilla La Mancha | 325.722 | 27,60 | 90 |
| Cataluña | 1.167.830 | 13,35 | 156 |
| Comunidad Valenciana | 764.842 | 16,70 | 128 |
| Extremadura | 159.808 | 17,32 | 28 |
| Galicia | 324.119 | 17,20 | 56 |
| Islas Baleares | 169.412 | 17,97 | 30 |
| La Rioja | 47.324 | 17,97 | 9 |
| Madrid | 999.664 | 15,90 | 159 |
| Región de Murcia | 259.083 | 25,41 | 66 |
| Navarra | 99.090 | 16,48 | 16 |
| País Vasco | 294.354 | 11,60 | 34 |
| Total España | 6.979.933 | 17,97 | 1.254 |

Tabla LV. Número esperado de nuevos casos de DM1 en menores de 15 años para cada comunidad autónoma, estimado a partir de las cifras de incidencia comunicadas en los estudios revisados. Los casos de Islas Baleares y La Rioja se han estimado a partir de la incidencia media nacional.

6.2.2. Comparación con estudios internacionales.

Los resultados del estudio EURODIAB para el periodo 1988-1999 proporcionaron las tasas de incidencia de DM1 en Europa²¹⁵, encontrando las cifras de mayor incidencia en los países escandinavos (con un máximo de 40,2 casos/100.000 habitantes-año en Finlandia.) y Cerdeña, y las de menor incidencia en el sur y este de Europa (con un mínimo de 3,2 casos/100.000 habitantes-año en la República de Macedonia).

La incidencia encontrada en la isla de Cerdeña constituye una notable excepción en la distribución geográfica de la DM1 en Europa, ya que con 36,6 casos/100.000 habitantes año es la única región del sur donde se puede encontrar una incidencia tan elevada.

Las tasas de incidencia encontradas en los estudios españoles son, exceptuando las de Cerdeña, las más altas del sur de Europa, sólo comparables a las encontradas en algunas zonas de Portugal (entre 13,6 y 19 casos/100.000 habitantes-año), y superiores a las encontradas en otros países del entorno mediterráneo como Francia, Italia continental y Grecia. Algunas regiones españolas (Castilla La Mancha, Canarias, Castilla y León, Murcia y Andalucía) muestran una incidencia similar a la de los países del norte de Europa.

La tasa de incidencia de DM1 de Aragón, sin ser tan alta, resulta igualmente elevada con respecto a las encontradas en el entorno mediterráneo. La duración del periodo de estudio, con veinte años de observación, y la alta exhaustividad comprobada dan mayor validez a los resultados de cara a su comparación con otros estudios.

Al estudiar la variación geográfica de la incidencia de DM1 a nivel mundial a través de los resultados del proyecto DIAMOND²¹⁴, se observa que las mayores tasas de incidencia corresponden a países europeos o cuya población es de origen europeo. Así, las tasas más altas se encuentran en los países del norte de Europa (Finlandia, Suecia, Reino Unido y Noruega) y Cerdeña, y también en Norteamérica (Estados Unidos y Canadá), Oceanía (Nueva Zelanda y Australia) y Kuwait, que es el único país asiático de muy alta incidencia. A continuación se encuentran países de alta incidencia correspondientes a Europa occidental, entre ellos España. Los países del centro y este de Europa tienen una incidencia entre alta e intermedia, al igual que algunos países de

África y Sudamérica. Los países de baja y muy baja incidencia se encuentran principalmente en Centroamérica, el Caribe, Asia y algunos países de Sudamérica. Es importante destacar que con frecuencia los datos correspondientes a países en vías de desarrollo se han obtenido a partir de estudios considerados de baja calidad.

La incidencia observada en Aragón confirma que España puede ser considerado un país de incidencia alta, similar a la de a otros países de Europa Occidental y a su vez superior a la encontrada en la mayoría de las regiones del área mediterránea.

La variación de las tasas de incidencia entre varias regiones dentro de un mismo país se ha observado en muchos de los países incluidos en los proyectos EURODIAB y DIAMOND, destacando la variabilidad encontrada en Italia, con una incidencia 5 veces mayor en Cerdeña que en otras áreas continentales. Esta variabilidad también es llamativa en países como Reino Unido, Bulgaria y Grecia, que cuentan con varios centros participantes que permiten observar tasas diferentes. Las tasas de incidencia encontradas en España muestran también una marcada variabilidad, siendo la máxima incidencia (Castilla La Mancha) 2,4 veces superior a la mínima (Asturias).

6.3. Sobre la evolución de la incidencia.

En las publicaciones realizadas por el grupo EURODIAB se encuentra en el periodo 1989-2003 un incremento de la incidencia de DM1 en todos los países estudiados con la excepción de España, representada por Cataluña²¹⁸. A nivel europeo se describe un incremento medio de un 3,9% anual. Este incremento es mayor en los países del centro y este de Europa (Rumanía, Polonia, República Checa, Eslovaquia), que son de baja incidencia, y menor en los países del oeste y norte de Europa, que son de alta incidencia. Además se encuentra un incremento mayor de las tasas de incidencia en los grupos de menor edad (0-4 años). Estos datos se han confirmado posteriormente para el periodo 1989-2008, si bien los incrementos calculados para este periodo fueron algo diferentes y confirmaron que el aumento de la incidencia no se produce de forma uniforme (lineal), sino que probablemente sigue un modelo exponencial²¹⁹.

A nivel mundial el estudio DIAMOND encontró en el periodo 1990-1999 un incremento significativo de las tasas de incidencia de DM1 en todas las regiones del

mundo a excepción de Centroamérica y el Caribe²¹⁴. El mayor incremento medio anual se observó en Norteamérica (5,3%; IC95%: 3,3-7,3) y Sudamérica (5,3% IC95%:2,8-7,9), seguidas de Asia (4%; IC95%: 1,6-6,2), Europa (3,2%, IC95%:2,7-3,6), Oceanía (3,2%, IC95%:-0,4-6,9) y África (3,0%; 0,3-5,8%). En Centroamérica y el Caribe, que son áreas de baja y muy baja incidencia, se observó una reducción de la incidencia de un 3,6% anual (IC95%: -5 a -2,2). El incremento medio a nivel mundial se estimó en un 2,8% anual (IC95%: 2,4-3,2).

Los incrementos de las tasas de incidencia de DM1 encontrados a nivel mundial parecen debidos a cambios en los posibles factores ambientales que actúan como desencadenantes de la enfermedad (factores nutricionales, infecciosos, etc.), ya que no son explicables únicamente por cambios en el factor genético, ni tampoco por factores sociodemográficos como las migraciones.

En Aragón se ha encontrado un incremento significativo de la incidencia a lo largo del periodo estudiado, estimado en un 1,8% anual (IC95%: 0,4-3,2). Este cálculo se ha realizado mediante el método utilizado en el proyecto EURODIAB. La tasa de incremento anual encontrada, aún siendo significativa, está entre las más bajas de Europa, únicamente por encima de la encontrada en Cataluña (0,6%; IC95%: -0,4-0,6, ns), Noruega (1,3%; IC95%: 0,1-2,6) y tal vez Luxemburgo (2,4%; IC95%: -1,4-6,3%, ns)²¹⁸. En Aragón no se han encontrado diferencias significativas en el incremento de incidencia según grupos de edad o sexo. Al estudiar la incidencia por quinquenios, se observa que el mayor aumento de la misma se ha producido en el periodo 2006-2010.

En cuanto a los estudios realizados en España²²¹⁻²⁷², en algunas comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco) no se ha observado un incremento significativo de la incidencia de DM1 a lo largo de los últimos 20 años. Sin embargo, otros estudios (Andalucía, Aragón, Cantabria, Castilla y León, Navarra y Murcia) encuentran un incremento de la incidencia, especialmente marcado en los últimos 5-10 años, similar al observado en la mayoría de los países del proyecto EURODIAB.

Únicamente el análisis de tendencia de Cataluña (sin un incremento significativo de la incidencia), Andalucía (incremento estimado en un 3,15% anual) y Aragón proceden de estudios de metodología estandarizada basados en registros de DM1. Los datos de tendencia de Galicia, Madrid, País Vasco y Navarra se han obtenido al

comparar estudios realizados en dos periodos diferentes sobre la misma área geográfica. El incremento observado en Castilla y León procede de comparar los datos obtenidos en las provincias de Ávila y Salamanca en periodos diferentes. El incremento notificado en la región de Murcia se comprobó a lo largo del periodo 2003-2007, y el observado en Cantabria se basó en la comparación de la incidencia encontrada en 2008 con la incidencia calculada en años anteriores.

6.4. Sobre la incidencia según sexos.

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinmunes que afectan a órganos endocrinos, como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Addison, en la DM1 no parece haber un predominio en el sexo femenino. En el grupo de edad de 0 a 14 años, se describe una mínima diferencia en la incidencia según sexos a nivel mundial, si bien se han encontrado tasas ligeramente mayores en varones en Europa y poblaciones de origen europeo, y algo mayores en mujeres en los países asiáticos y africanos²¹⁴. Paralelamente, se describe un discreto predominio de la enfermedad en varones en las áreas de alta incidencia y un discreto predominio en mujeres en las áreas de baja incidencia²⁸⁹. Únicamente en Tailandia y Australia se ha notificado una incidencia significativamente mayor en mujeres^{290, 291}. En los estudios realizados en edades superiores (15-29 años), si se observa, especialmente en Europa, un claro predominio en varones, que sugiere una mayor susceptibilidad en el sexo masculino tras la pubertad^{216, 292}.

Por el momento no se han descrito posibles factores ambientales desencadenantes de DM1 que pudiesen afectar de forma diferente a varones y mujeres, por lo que se sospecha que sean factores genéticos u hormonales los que puedan influir en las diferencias observadas al modular el efecto de los factores ambientales.

En España, los datos procedentes de Cataluña no muestran diferencias en la incidencia según sexos en el grupo de 0-14 años, existiendo un claro predominio en varones en el grupo de 15-29 años²⁴⁹, tal y como se describe en otros países europeos. Los estudios de Castilla La Mancha, Madrid y Cáceres no encontraron diferencias en las incidencias según sexo. En Castilla La Mancha se ha encontrado un ligero predominio en mujeres (razón de incidencias entre hombres/mujeres: 0,95), no significativo. Los

estudios de Canarias y Navarra si muestran una incidencia superior en varones (razón de incidencias de 1,41 y 1,24 respectivamente).

En Aragón se ha encontrado en el grupo de edad de 0-14 años una mayor tasa de incidencia en los varones, con una razón de incidencias de 1,27 (IC95%: 1,08-1,50). Sería interesante disponer de datos en edades superiores para comprobar si se mantiene, al igual que en otros estudios europeos, una mayor incidencia en varones, o por el contrario existiese una mayor incidencia en mujeres al finalizar la pubertad, hipótesis que se ha utilizado para explicar las diferencias en otros estudios.

Al estudiar la incidencia según sexos y provincias, se ha observado que el predominio del sexo masculino se produce en las provincias de Zaragoza (razón de incidencias: 1,25; IC95%: 1,04-1,52) y Huesca, siendo más marcado en esta última (razón de incidencias: 1,57; IC95%: 1,02-2,44). En la provincia de Teruel, que es la de menor incidencia, se observa un discreto predominio en el sexo femenino, no significativo (razón de incidencias: 0,96 (IC95%: 0,53-1,74). Este hecho es debido a una menor incidencia en el sexo masculino en la provincia de Teruel (13,12 casos/100.000 habitantes-año vs 20,07 casos/100.000 habitantes-año en la provincia de Zaragoza y 20,96 casos/100.000 habitantes-año en la provincia de Huesca).

En el análisis de la variabilidad geográfica de la incidencia de DM1 en Aragón, que se discute más adelante, se han encontrado áreas de mayor riesgo de DM1 únicamente en el caso de los varones, y es posible que la mayor incidencia encontrada en ellos esté asociada a ese patrón geográfico.

6.5. Sobre la incidencia según grupos de edad.

Al igual que la mayoría de estudios nacionales e internacionales, en el presente estudio se han establecido grupos de edad quinquenales (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años), por existir tablas de población referenciadas a esos grupos de edad, y para poder comparar los resultados con otros estudios.

En los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años se observa que la incidencia aumenta con la edad, para encontrar valores máximos alrededor de la

pubertad. Por ello, se observa paralelamente una incidencia mayor cuanto mayor es el grupo de edad estudiado.

Los datos del estudio DIAMOND²¹⁴ aportan, en base a la incidencia calculada para cada grupo de edad, un riesgo relativo de desarrollar DM1 de 1,62 (IC95%: 1,57-1,66) para el grupo de edad de 5-9 años y un riesgo relativo de 1,94 (IC95%: 1,89-1,98) para el grupo de 10-14 años cuando se les compara con el grupo de 0-4 años. Cuando se estudian edades superiores, se observa a partir de la pubertad un descenso marcado de la incidencia en mujeres que no se da en el caso de los varones.

También en Aragón la incidencia es mayor cuanto mayor es el grupo de edad observado (0-4 años: 11,63 casos/100.000 habitantes-año; 5-9 años: 18,03 casos/100.000 habitantes-año; 10-14 años: 21,81 casos/100.000 habitantes-año). La diferencia entre la incidencia el grupo de 0-4 años y la de los grupos de mayor edad, resulta estadísticamente significativa. Al compararlos con el grupo de 0-4 años, el riesgo relativo de desarrollar DM1 en los niños de 5-9 años es de 1,55 (IC95%: 1,24-1,96) y en el grupo de 10-14 años de 1,87 (IC95%: 1,52-2,35).

Únicamente en el año 2000, que fue uno de los de menor incidencia, la tasa en el grupo de 0-4 años fue superior a las de los grupos de 5-9 y 10-14 años. A diferencia de lo que sucede en otros países europeos, a lo largo del periodo estudiado no se ha demostrado un mayor incremento de la incidencia en el grupo de 0-4 años, ya que no se encontraron diferencias significativas al analizar el incremento de la incidencia en los diferentes grupos de edad.

Al estudiar la incidencia por grupos de edad y sexo se observa que en los tres grupos de edad estudiados las tasas de incidencia son mayores en los niños que en las niñas, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

En los niños, la diferencia entre la incidencia del grupo de 0-4 años y los de mayor edad es menos marcada que al estudiar ambos sexos conjuntamente (0-4 años: 14,08 casos/100.000 habitantes-año; 5-9 años: 18,58 casos/100.000 habitantes-año; 10-14 años de 24,76 casos/100.000 habitantes-año), y no resulta significativa. En las niñas la incidencia en el grupo de 0-4 años es menor, y su diferencia con los otros grupos de mayor edad si es significativa (0-4 años: 9,04 casos/100.000 habitantes-año; 5-9 años: 17,46 casos/100.000 habitantes-año; 10-14 años: 18,70 casos/100.000 habitantes-año).

También llama la atención que en las niñas, la diferencia entre la incidencia del grupo de 5-9 años y de 10-14 años es menor.

Al estudiar la incidencia por grupos de edad y provincias se mantiene el patrón de mayor incidencia en los grupos de mayor edad, excepto en la provincia de Teruel, donde la incidencia en el grupo de 5-9 años fue ligeramente superior a la encontrada en el grupo de 10-14 años (0-4 años: 9,96 casos/100.000 habitantes-año; 5-9 años: 15,25 casos/100.000 habitantes-año; 10-14 años: 14,51 casos/100.000 habitantes-año).

6.6. Sobre la prevalencia.

Las primeras referencias a la prevalencia de DM1 en España datan de los años 1980 y 1990, antes de ponerse en marcha los primeros estudios epidemiológicos. Así, en 1991, una publicación del Ministerio de Sanidad²⁹³ cifraba la prevalencia de diabetes en menores de 15 años en 0,3 casos/1.000 habitantes. Los resultados de los primeros estudios epidemiológicos realizados en el país apuntaron cifras mayores (0,78 casos/1.000 habitantes en Málaga en 1993²⁹⁴).

La tasa de prevalencia encontrada en Aragón a partir de los datos del registro es de 1,07 casos/1.000 habitantes (IC95%: 0,93-1,24). Las diferencias en la prevalencia calculada para cada provincia pueden ser explicadas al menos parcialmente por las diferencias encontradas en la incidencia. Las tasas de prevalencia según sexos no mostraron diferencias significativas. Las tasas de prevalencia son mayores en los grupos de mayor edad, a causa del patrón de incidencia (mayor en los grupos de mayor edad) y a que la DM1 tiene en la actualidad una baja mortalidad en la edad pediátrica.

Conviene apuntar que estas tasas de prevalencia se han calculado en base a los datos del registro (pacientes incluidos en el mismo que eran menores de 15 años al final del periodo estudiado), pero la tasa de prevalencia real puede ser algo diferente, ya que no se han tenido en cuenta los pacientes diabéticos residentes en Aragón que no están incluidos en el registro (por ejemplo, por haber sido diagnosticados en otro área geográfica y posteriormente haber trasladado su domicilio a la comunidad aragonesa), al igual que no se ha excluido ningún paciente que ya no residiese en Aragón.

Otros trabajos realizados en España en los últimos años comunican también la prevalencia estimada al final del periodo de estudio, que varía desde 0,95 casos/1.000 habitantes (área del Hospital de Mérida en Badajoz)²⁵⁵ hasta 1,53 casos/1.000 habitantes (Cantabria)²³⁶. Teniendo como extremos esos datos, el número de pacientes diabéticos de tipo 1 menores de 15 años estaría entre 6.500 y 11.000 a fecha 1 de enero de 2011.

A nivel mundial, los datos de prevalencia de DM1 suelen proceder de estudios locales, ya que los estudios internacionales de metodología estandarizada están orientados al estudio de la incidencia de la enfermedad y la evolución de la misma a lo largo del tiempo. Generalmente, los datos de prevalencia comunicados suelen ser mayores o menores en función de la incidencia propia del área estudiada.

Los estudios internacionales destacan que, a causa del incremento en la incidencia observado en los últimos años, especialmente en los grupos de menor edad, se está produciendo un aumento de la prevalencia que puede llegar a ser de un 70% en un futuro próximo²¹⁸.

6.7. Sobre el análisis de la variabilidad geográfica.

A partir del análisis bayesiano de la variabilidad geográfica se observa que, en los niños, la incidencia de DM1 presenta un claro patrón geográfico decreciente norte sur, con valores de RIE (Razón de Incidencia Estandarizada) más elevadas al norte de la comunidad. Sin embargo este patrón norte sur no se repite en el caso de las niñas ni en el conjunto de los sexos, en los que vemos que no existe variabilidad geográfica. Esta situación diferente en los niños no parece apreciarse en otros trabajos de metodología similar^{296, 297}.

Entre las limitaciones debemos mencionar que este tipo de análisis²⁹⁸⁻³⁰⁰ está diseñado para el estudio de áreas pequeñas y las ZBS no son las unidades geográficas de menor tamaño, abarcando varios municipios en las zonas rurales. Sin embargo existen publicaciones que han utilizado esta unidad de estudio para el análisis en ciudades³⁰¹.

La utilización de la ZBS como unidad de estudio, coincidiendo con el campo de actuación de los equipos de atención primaria, puede facilitar el análisis de factores

explicativos de la variabilidad en la incidencia de DM1 y la implantación de programas de salud o de promoción de la salud específicos derivados de este tipo de estudios.

La exhaustividad encontrada en el estudio de incidencia, la georreferenciación de casi la totalidad de los casos, y las diferencias encontradas entre sexos hacen creer que los resultados no se deben a disparidades en la recogida de casos del registro.

A partir de los resultados observados se plantea como hipótesis la posible existencia de factores desencadenantes que afectasen de modo diferente a ambos sexos, influyendo fundamentalmente en los niños, y que estos factores desencadenantes justificasen la distribución geográfica de la enfermedad en niños. También es posible, como se ha comentado anteriormente, que sean factores genéticos u hormonales los que puedan modular el efecto de los factores ambientales y producir así las diferencias observadas. A este respecto, hay que recordar que el presente estudio se ha realizado exclusivamente en menores de 15 años. Por ello sería posible pensar que los factores desencadenantes que afectan a los niños actuasen en las niñas en edades superiores, estableciendo en ese caso un patrón geográfico a una edad diferente.

Por otra parte, al margen de las diferencias encontradas según sexos, algunos estudios han sugerido que una elevada tasa de endogamia en regiones concretas podría justificar diferencias geográficas en la incidencia de la enfermedad, con una mayor presencia de genes predisponentes de DM1 en las áreas de alta incidencia y de genes protectores en áreas de baja incidencia³⁰². Esto podría ser también considerado en Aragón, ya que algunas áreas de alta incidencia encontradas al norte de la provincia de Huesca (Jacetania) y Zaragoza (norte de las Cinco Villas) se han considerado históricamente de alta endogamia. El mayor porcentaje de antecedentes familiares de DM1 encontrado en las zonas con exceso de riesgo (24,73% frente a un 16,76% en el resto de Aragón) podría apoyar la hipótesis de que la endogamia influya en estas diferencias.

Sin embargo, los índices de endogamia de esas áreas han disminuido considerablemente en las últimas décadas debido a factores como la inmigración y la actual repoblación de algunas áreas del entorno rural³⁰³, por lo que, si el patrón de variabilidad geográfica en la incidencia de DM1 observado en Aragón responde a la

tasa de endogamia, se debería observar una disminución de las diferencias observadas a lo largo de los próximos años.

6.8. Sobre la edad al diagnóstico.

La edad media al diagnóstico de DM1 en los menores de 15 años en Aragón fue de 8,77 años, existiendo una disminución significativa de la misma lo largo del periodo estudiado, desde 9,34 años en el periodo 1991-1995 hasta 8,45 en el periodo 2006-2010. Esta disminución sugiere un desplazamiento del diagnóstico hacia edades más tempranas o un aumento de la incidencia en los grupos de menor edad, similar al encontrado en otros países europeos²¹⁸. En el caso de Aragón, el análisis de la tendencia de la incidencia no demostró que el incremento de la misma fuese mayor en los grupos de menor edad.

Llama la atención la baja edad media al diagnóstico encontrada en el año 2000 (6,06 años), que se debió la coincidencia en ese año de una mayor incidencia en el grupo de edad de 0-4 años (valor máximo del periodo 1991-2010) y una menor incidencia de la enfermedad en los grupos de mayor edad (con el valor mínimo del periodo 1991-2010 para el grupo de 10-14 años).

La edad media al diagnóstico en Aragón es superior a la encontrada en Castilla y León durante el periodo 2003-2004 (8,10 años)²⁴⁴, y en Andalucía durante el periodo 2000-2009 (8,12 años)²³¹, y discretamente inferior a la comunicada en Navarra para el periodo 1990-2011 (9,1 años)²⁶².

No existieron diferencias significativas en la edad media al diagnóstico entre las tres provincias aragonesas, ni se encontraron diferencias significativas en la edad al diagnóstico según sexos, a diferencia de otros estudios que encuentran una edad media al diagnóstico significativamente inferior en las niñas, achacada al inicio más temprano de la pubertad.

Las diferencias observadas en la edad media al diagnóstico según los antecedentes familiares de DM y según la nacionalidad se comentarán en los apartados correspondientes.

En la distribución de los casos del estudio según la edad al diagnóstico se observa que el número de casos aumenta con la edad, con un mínimo en el grupo de menores de un año (5 casos) y un máximo en los 13 años (68 casos). Se aprecia además una disminución del número de casos notificados a la edad de 14 años de edad (31 casos), que también fue observada también en el periodo 1991-1995. Los estudios basados en registros de DM1 encuentran un pico en la incidencia de la enfermedad entre los 11 y 14 años, coincidiendo con la pubertad, para disminuir en edades superiores. Esto podría tal vez justificar el menor número de casos notificados en el grupo de 14 años de edad.

También cabe la posibilidad de que, a pesar de la alta exhaustividad calculada para el registro durante el periodo estudiado, haya existido una pérdida de casos en el grupo de edad de 14 a 15 años, no detectada a través del sistema captura-recaptura. Esta pérdida de casos estaría originada por el límite de la edad de la asistencia pediátrica en Aragón, fijado al cumplir los 14 años de edad. El diseño del estudio pretende minimizar dichas pérdidas, al incluir como fuente primaria a los servicios de endocrinología de adultos, pero la fuente secundaria con mayor grado de participación la constituyen los pediatras de atención primaria, entre cuyos pacientes no se incluyen los mayores de 14 años. Sin embargo, si que existen otras fuentes secundarias que permiten identificar a los pacientes de mayor edad, como las asociaciones y los campamentos de diabéticos, y el sistema CMBD. Este último es el que ofrece más garantías para evitar la pérdida de casos, al precisar ingreso hospitalario prácticamente todos los pacientes en el momento del diagnóstico, pero su utilización sólo ha sido posible para los diagnósticos realizados a partir del año 1997.

El escaso número de casos diagnosticados antes de cumplir el primer año de edad coincide con los datos de otros estudios a nivel mundial, que encuentran una incidencia muy baja en los primeros meses de vida, que aumenta progresivamente a partir del año de edad. Entre las hipótesis que se han utilizado para explicar este hecho está la existencia de un periodo latente entre el inicio del proceso autoinmune pancreático y el diagnóstico de la enfermedad; la presencia de anticuerpos maternos en el lactante (recibidos por paso transplacentario o a través de lactancia materna), que le protegerían de posibles infecciones desencadenantes de DM1; o tal vez la existencia en los primeros meses de vida de un patrón de respuesta inmune que resultase protector frente a los fenómenos de autoinmunidad.

6.9. Sobre la existencia de CAD al diagnóstico.

Diversos estudios realizados en la geografía española especifican el porcentaje de casos que presentan CAD al diagnóstico, habitualmente en el rango del 25-40%, describiéndose en algunos trabajos un mayor porcentaje de CAD en el grupo de edad de 0-4 años. Un estudio multicéntrico publicado en 2012 por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEP³⁰⁵, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país, encontró un porcentaje de 39,5% de CAD al diagnóstico, que se elevó a 51,7% en el grupo de 0-4 años. No se encontraron diferencias en el porcentaje de CAD según sexos.

Llama la atención el elevado porcentaje de CAD observado en el Hospital de Elda en el periodo 1992-1996 (77%)²⁵⁰, si bien otra publicación reciente del mismo equipo notifica un porcentaje del 16,7% para el periodo 1993-2004, atribuyendo la reducción de los casos de CAD a una mejora en el diagnóstico de la enfermedad en base a los síntomas iniciales³⁰⁶.

En Aragón se ha encontrado un porcentaje de CAD al diagnóstico del 36,72%, algo inferior a la media nacional referida, sin una tendencia a aumentar ni a disminuir a lo largo del periodo 1991-2010. Únicamente a partir del año 2002 se aprecia una discreta tendencia descendente que sería necesario confirmar en los años posteriores a la finalización de este estudio.

A diferencia del estudio nacional, en el que no existían diferencias según sexos, en Aragón se ha observado la existencia de un mayor porcentaje de CAD al diagnóstico en el sexo femenino (40,91% vs 33,56%). Otros estudios internacionales tampoco encuentran diferencias significativas según sexos, si bien algunos refieren que, cuando la DM1 ya está diagnosticada, existe un mayor riesgo de CAD en las niñas alrededor de la pubertad y la adolescencia, que podría estar asociado a los cambios endocrinológicos producidos en la pubertad femenina³⁰⁹⁻³¹¹.

También se ha comprobado en Aragón, al igual que en el estudio nacional, una mayor proporción de CAD al diagnóstico en el grupo de 0-4 años de edad (45,19% vs 34,60% en el grupo de 5-14 años). Esta diferencia podría deberse a una menor capacidad de compensación metabólica en los niños de menor edad, que daría lugar a un acortamiento del periodo transcurrido entre los síntomas iniciales y la aparición de

CAD, o bien a una mayor agresividad en el proceso de destrucción pancreática cuando éste se produce en edades más precoces. Además, en los niños de menor edad el cuadro clínico inicial puede resultar menos sugestivo de DM1 que en edades superiores, retrasándose por ello el diagnóstico en la fase sintomática.

Al comparar la existencia de CAD al diagnóstico entre las provincias aragonesas, se encontró una mayor proporción de casos diagnosticados en CAD en la provincia de Teruel, donde el 50% de los casos la presentaron, frente a un 35,65% en el resto de Aragón. Los estudios internacionales sugieren una mayor proporción de casos diagnosticados en CAD en áreas de menor incidencia, atribuyendo este hallazgo a un menor conocimiento de los síntomas de DM en la población general³¹². Esto podría explicar también la diferencia encontrada en Aragón, ya que es en Teruel donde la incidencia de la enfermedad es menor. También se ha considerado que el mayor porcentaje de CAD en algunos países de baja incidencia fuese debido a un nivel de asistencia sanitaria inferior, ya que muchos de los países con baja incidencia de DM1 son países con menor grado de desarrollo socioeconómico. Esto parece menos probable en Aragón, donde las diferencias en la asistencia sanitaria no son tan marcadas, aunque podría ser considerado en algunas áreas rurales y montañosas alejadas de los centros hospitalarios.

En los últimos años se han llevado a cabo a nivel mundial campañas sanitarias orientadas a diagnosticar la enfermedad por sus síntomas iniciales, disminuyendo la incidencia de CAD en el momento del diagnóstico. Una de las más significativas tuvo lugar en Parma (Italia)³¹³, donde una campaña preventiva a gran escala (estrategias de formación a los profesores de colegios de atención primaria y asociaciones de padres; difusión de pósters; acceso telefónico gratuito de información y colaboración de los pediatras de atención primaria y especializada), disminuyó la presencia de CAD al debut de DM1 del 78% (entre los años 1987-1991, previos a la campaña) al 12,5% (1991-1997, durante la campaña). Desde el segundo año de campaña no se diagnosticó ningún debut de DM1 con CAD. Otra campaña de metodología similar realizada a lo largo de 2 años en Australia³¹⁴ demostró una reducción significativa del porcentaje de CAD al diagnóstico (de un 37,5% a un 13,8%).

También en España se han iniciado campañas orientadas a un diagnóstico más precoz de la enfermedad. En el año 2009, en colaboración con el grupo de trabajo de

diabetes de la SEEP, se inició en Aragón y otras comunidades españolas una campaña para dar a conocer los síntomas iniciales de la DM1 y favorecer el diagnóstico en fases más tempranas y disminuir la incidencia de CAD al diagnóstico³¹⁵. Dicha campaña consistió en la difusión de carteles en farmacias, centros de salud y centros educativos. La proporción de CAD al diagnóstico en el año 2009 fue de 34,29% y en el año 2010 de 25,71%. La evolución del porcentaje de CAD al diagnóstico en los próximos años podría constituir un indicador de la efectividad de la campaña.

6.10. Sobre el valor de HbA1c en el momento del diagnóstico.

El valor medio de HbA1c al diagnóstico en Aragón en el periodo 1996-2010 fue de $11,36 \pm 2,24\%$. Se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad (0-4 años: $10,09 \pm 1,93\%$; 5-9 años: $11,26 \pm 1,98\%$; 10-14 años: $12,13 \pm 2,28\%$).

Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios realizados en España. Así, en Galicia en el periodo 2001-2010²⁵⁸ se encontró un valor medio de HbA1c de 8,9% en el grupo de 0-4 años, 10,9% en el de 5-9 años y 11,8% en el de 10-14 años; en Murcia²⁷² el valor medio en el grupo de edad de 0-11 años fue de 11,8%; en el área del Hospital de Palencia²⁴⁶ el valor medio fue de $11,7 \pm 2,3\%$ en menores de 15 años diagnosticados durante el periodo 1991-2011. En un estudio de Madrid se notificó un valor medio de HbA1c de $10,1 \pm 2,5\%$ en el grupo de 0-4 años de edad³¹⁶. En el área del Hospital de Mérida²⁵⁵ se encontró para los niños menores de 14 años un valor medio de HbA1c al diagnóstico de $7,24 \pm 2,71\%$, muy inferior al observado en Aragón.

Dado que la cifra de HbA1c es un reflejo de las cifras de glucemia plasmática durante los 2-3 meses previos a su determinación, el hecho de que los valores medios de HbA1c al diagnóstico sean superiores en los grupos de mayor edad hace suponer un mayor tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico, o unas cifras de glucemia mayores en las semanas que preceden al mismo. Esto puede deberse a que en edades superiores exista una mayor capacidad de compensación metabólica en los estadios iniciales de la enfermedad, que daría lugar a un periodo presintomático de mayor duración, o tal vez a la existencia una correlación inversa entre el grado de agresividad del proceso de destrucción pancreática y la edad del paciente. Este hecho explicaría que en los niños de menor edad exista un mayor porcentaje de pacientes

diagnosticados en CAD a pesar de presentar valores de HbA1c menores en el momento del diagnóstico.

En Aragón se ha observado también una diferencia significativa en el valor de HbA1c al diagnóstico en función del sexo ($11,03 \pm 2,12\%$ en los niños vs $11,80 \pm 2,32\%$ en las niñas), hecho que puede sugerir un mayor tiempo de evolución hasta el diagnóstico en el sexo femenino. No se han encontrado observaciones similares en otros estudios.

Únicamente en 5 de los pacientes en los que se conocía el valor de HbA1c al diagnóstico (1,42%) se encontró un valor inferior al 6,5%, que es el punto de corte señalado para el diagnóstico de DM en los criterios ADA 2010. Ninguno de esos 5 pacientes presentó CAD al diagnóstico. En todos ellos existían antecedentes familiares de DM (3 tenían antecedente de DM1 en madre, hermano y primo, y 2 tenían antecedente de DM2 en abuelos). Estos datos sugieren que los antecedentes familiares de DM facilitasen un diagnóstico temprano de la enfermedad en esos pacientes.

Se ha observado un aumento del valor medio de HbA1c al diagnóstico a lo largo del periodo 1996-2010. No se han encontrado referencias a hallazgos similares en otros estudios. Este hallazgo deberá confirmarse en años posteriores, ya que podría deberse a cambios en el método de determinación de HbA1c a lo largo del periodo de estudio y a la implantación de la calibración NGSP (utilizada para estandarizar los valores HbA1c a los resultados del estudio DCCT) en los laboratorios de bioquímica de los hospitales de Aragón dentro del periodo estudiado. En el momento de finalizar el estudio en la mayoría de los hospitales aragoneses la determinación se realizaba mediante método de HPLC (high performance liquid chromatography).

6.11. Sobre los antecedentes familiares de DM1.

EL 18,76% de los pacientes incluidos en el registro tenían antecedentes familiares de DM1. Esta cifra es similar a la descrita en otras publicaciones sobre DM1, que relatan la existencia de antecedentes familiares de DM1 en un 15-20% de los casos. El porcentaje encontrado en Aragón es algo inferior al observado en Castilla y León durante el periodo 2003-2004 (26%)²⁴⁴, si bien el estudio realizado en la provincia de

Palencia²⁴⁶ notificó una cifra similar a la de Aragón (17,1%). Otro estudio realizado en el área del Hospital de Valme (Sevilla)³¹⁶ notificó una proporción muy superior (43,5%). Es posible que las diferencias se deban, entre otros factores, a diferencias en la prevalencia de DM1 en las áreas estudiadas (mayor porcentaje de antecedentes familiares en áreas de mayor prevalencia).

En Aragón, un 9,71% de los casos tenía antecedentes de primer orden de DM1, cercano al 10-15% descrito a nivel mundial. En el estudio de Castilla y León este porcentaje fue únicamente del 5%. Una posible causa de encontrar un menor porcentaje de antecedentes familiares de DM1 podría ser la disminución del número de hijos por familia que se ha observado en los últimos años, ya que años atrás era relativamente frecuente encontrar más de un hijo afectado de DM1 en familias numerosas.

Los antecedentes familiares fueron más frecuentes en la rama paterna, tal y como se describe en la literatura. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la existencia de antecedentes familiares según sexos, aunque sí se encontró que los antecedentes familiares en la rama paterna fueron más frecuentes en las niñas y los antecedentes en la rama materna fueron más frecuentes en los niños. Estas diferencias podrían ser explicadas por fenómenos de impronta genómica, que se han descrito para la DM1 a partir de la observación de un mayor riesgo de DM1 asociado a la carga genética paterna³¹⁷.

Se observó una menor edad al diagnóstico en los pacientes con antecedentes familiares de DM1, hecho también descrito previamente, que sugiere que una mayor carga genética puede dar lugar a un inicio más precoz de la enfermedad, así como a una mayor agresividad del proceso de destrucción de las células beta pancreáticas.

Se ha encontrado un menor porcentaje de CAD al diagnóstico en los pacientes con antecedentes familiares de DM1 de primer orden (padre y hermanos). Este hecho orienta a pensar que se produce un diagnóstico más precoz de la enfermedad cuando los familiares están familiarizados con los síntomas sugestivos de diabetes, al igual que la existencia de un menor valor de HbA1c al diagnóstico en los pacientes con antecedentes familiares de DM1. Como ya se ha comentado anteriormente, todos los pacientes con valor de HbA1c al diagnóstico menor de 6,5% tenían antecedentes familiares de DM.

Existen diferencias en cuanto a la existencia de antecedentes familiares de DM1 según provincias (17,56% en Zaragoza, 25% en Huesca, 18,92% en Teruel). Estas diferencias no fueron significativas, excepto para los antecedentes familiares de DM1 en la rama materna (21,88% en Huesca vs 8,78% en Zaragoza y 8,11% en Teruel). La mayor proporción de antecedentes familiares en la provincia de Huesca podría estar relacionada con la posible influencia de la endogamia en el patrón de distribución geográfica de la DM1 encontrado en Aragón, si bien se desconoce la causa de que las diferencias se produzcan principalmente en la rama materna.

6.12. Sobre los antecedentes familiares de DM2

Se encontraron antecedentes familiares de DM2 en el 36,02% de los pacientes diagnosticados de DM1. Este porcentaje, superior al de los antecedentes de DM1, se justifica principalmente por la alta prevalencia de la DM2 en España, que se ha estimado cercana al 15% en la población adulta³¹⁸.

Únicamente 9 casos tenían antecedentes de DM2 de primer orden (todos ellos en los padres y ninguno en los hermanos), siendo el resto de segundo orden. La mayoría de los antecedentes familiares de DM2 correspondían a abuelos y abuelas. Estos hallazgos se explican porque la prevalencia de DM2 es mucho mayor en edades avanzadas de la vida.

En el estudio de Castilla y León²⁴⁵ el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de DM2 fue del 23,9%, sin embargo en el estudio realizado en Palencia²⁴⁶ este porcentaje fue del 36,8%, muy similar al encontrado en Aragón.

No se encontraron relaciones significativas entre los antecedentes familiares de DM2 y las otras variables estudiadas, incluidas la edad media al diagnóstico, la existencia de CAD o el valor de HbA1c. Estos datos sugieren que los factores genéticos asociados a la DM2 no influyen en la forma de presentación de la DM1 ni en la velocidad de progresión de la misma en fases iniciales.

Tampoco se encontró ninguna relación significativa entre los antecedentes familiares de DM1 y de DM2. Estos resultados parecen contrarios a teorías recientes como la hipótesis del acelerador¹³⁷, que sugiere que la DM1 y la DM2 pudieran ser

formas diferentes de presentación de una misma enfermedad, producidas por la interacción de tres mecanismos patogénicos (apoptosis de la célula beta pancreática, resistencia a la insulina y autoinmunidad).

6.13. Sobre la nacionalidad.

En el registro de DM1 de Aragón se aprecia un aumento de los casos de origen inmigrante en los últimos años del estudio, que se ha producido de forma paralela al incremento del porcentaje de población de origen inmigrante en la comunidad autónoma y en España. Así, en el periodo 2008-2010, el porcentaje de casos de origen inmigrante fue de aproximadamente un 14%, cifra que se aproxima al porcentaje de población infantil de origen inmigrante en Aragón en el momento de finalizar el estudio (15,49%). Aunque en el estudio no se ha estudiado directamente la incidencia de DM1 en población inmigrante, estos datos parecen concordantes con la conclusión obtenida en otros estudios de que la incidencia de DM1 en la población inmigrante se iguala con frecuencia a la de la región de residencia³¹⁹.

En todo caso, el número de pacientes de origen inmigrante es escaso (25 casos a lo largo del periodo 1991-2010). Esto va asociado a una baja significación de los resultados, y exige cautela en la valoración de los mismos.

Se ha encontrado en los casos de origen inmigrante una menor edad media al diagnóstico (7,04 vs 8,85 años), una mayor proporción de CAD al diagnóstico (50% vs 36,12% en niños de origen español), y un valor ligeramente mayor de HbA1c al diagnóstico (11,90% vs 11,32%), así como un mayor porcentaje de antecedentes familiares de DM1 (30,43% vs 18,1%), y de DM2 (40,91% vs 35,73%; 9,09 vs 2,40% en los antecedentes de DM2 de primer orden), si bien únicamente la diferencia en la edad media al diagnóstico resultó estadísticamente significativa. Se observa que a pesar de existir una mayor proporción de antecedentes familiares en la población inmigrante, el porcentaje de CAD es más elevado, lo cual sugiere que en este grupo de población la presencia de antecedentes familiares no previene la aparición de CAD al diagnóstico.

La mayoría de publicaciones realizadas sobre inmigración y diabetes mellitus en España se han realizado en población adulta, correspondiendo principalmente a pacientes diagnosticados de DM2³²⁰.

El estudio epidemiológico sobre la DM1 en menores de 5 años realizado en Cataluña entre 1989 y 2002¹⁴¹ no encontró diferencias entre la población autóctona e inmigrante en cuanto al porcentaje de CAD ni en la duración de los síntomas previos al diagnóstico. Entre 21 pacientes de origen inmigrante, únicamente 2 casos (9,52%) tenían antecedentes familiares de DM1. Al igual que en Aragón, el número de pacientes de origen inmigrante fue mayor en los últimos años del periodo estudiado. Otro estudio realizado en Cataluña sobre la DM1 en población de origen inmigrante incidió exclusivamente en los aspectos del control metabólico de la enfermedad³²¹.

6.14. Sobre la metodología utilizada para el análisis de la estacionalidad.

En el presente estudio se ha realizado el cálculo de los índices de variación estacional mediante el método de las medias móviles, que suaviza el componente estacional de la serie y permite diferenciarlo de otros componentes (irregular, cíclico y de tendencia) y observar las diferencias, si bien no cuantifica el nivel de significación de las mismas y limita la comparabilidad de los resultados. Por otra parte, puede resultar inadecuado cuando el número de casos observados es pequeño. Este método fue el utilizado en un estudio nacional que valoró la estacionalidad del diagnóstico de los casos de DM1 en España³²². Otros estudios internacionales emplean para el estudio de la estacionalidad métodos estadísticos validados que entrañan mayor complejidad, como el test de Rayleigh, el análisis de Fourier, el método de Walter y Elwood o el análisis Cosinor.

Para la comparación de la distribución de los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 (totales, por sexos y por grupos de edad) con los nacimientos registrados en la población aragonesa, se han realizado dos análisis diferentes, uno con todos los pacientes incluidos en el registro y otro con los pacientes nacidos entre 1991 y 2010.

En un primer análisis se han comparado los nacimientos de los casos de DM1 incluidos en el registro de DM1 con los nacimientos de la población aragonesa registrados entre 1991-2010. Los pacientes incluidos en el registro tienen un rango de fechas de nacimiento más amplio, desde 1986 hasta 2009, por lo que se podría pensar que la distribución de los nacimientos de la población aragonesa en los años anteriores a 1991 fuese diferente a la utilizada. Sin embargo, se ha comprobado que a partir de 1960 las variaciones estacionales en los nacimientos de la población española se redujeron de forma marcada para desaparecer completamente a partir de 1990³²³, por lo que dicha comparación se puede considerar aceptable.

Por otra parte, comparar los nacimientos de los pacientes incluidos en el registro con los nacimientos registrados en años anteriores en Aragón hubiese sido incorrecto, al no estar incluidos en el registro muchos otros pacientes por haber sido diagnosticados antes de 1991.

Por todo ello, para el cálculo de los índices de variación estacional se decidió utilizar únicamente los nacimientos de los pacientes del registro nacidos entre 1991 y 2010 y compararlos con los nacimientos de la población aragonesa entre 1991 y 2010.

El análisis óptimo de la estacionalidad al nacimiento sería el resultante de comparar la distribución de los nacimientos de los niños nacidos entre 1991 y 2010 en dos cohortes: población general y pacientes diagnosticados de DM1, pero para ello se deberían incluir todos los pacientes que naciendo en ese periodo fuesen diagnosticados de DM1 antes de cumplir los 15 años de vida, por lo que la realización de ese análisis no será posible hasta finalizar el año 2015.

6.15. Sobre la estacionalidad al diagnóstico.

Muchos estudios han comunicado un patrón estacional en la incidencia de DM1, principalmente en el hemisferio norte, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno, que se describe en todos los grupos de edad y sexo, más marcado cuanto más alejada del ecuador está la zona estudiada (con una mayor diferencia de temperatura entre las estaciones cálidas y frías)³²⁴⁻³²⁸. A su vez, este patrón es más pronunciado en los países de alta incidencia de DM1. La existencia de este patrón se ha

atribuido a factores precipitantes de DM1, principalmente climatológicos (temperatura media, cantidad de radiación solar, niveles de vitamina D resultantes de la exposición a la luz solar) e infecciosos (mayor circulación de agentes infecciosos implicados en el desarrollo de DM1 en meses fríos o cálidos).

En el caso de Aragón, se ha observado un mayor número de diagnósticos en meses fríos (octubre, noviembre y febrero). Al estudiar el número de casos por estaciones, se encontró un número mayor de diagnósticos en otoño e invierno y un menor número en primavera y verano. El estudio de los índices de variación estacional demuestra que el exceso de casos se produce principalmente en los meses de otoño.

El patrón de estacionalidad al diagnóstico es más marcado en los niños que en las niñas, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño en ambos sexos. Por grupos de edad, la estacionalidad al diagnóstico es más marcada en el grupo de 10-14 años, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño y un menor número en verano.

Otros estudios españoles muestran resultados similares en cuanto a la estacionalidad del diagnóstico. Así, en Cataluña²²², Madrid²⁵⁹ y Navarra²⁶⁰⁻²⁶⁴ se ha observado un mayor número de casos diagnosticados en los meses de invierno. Sin embargo, en Castilla La Mancha se encontró durante el periodo 2003-2004 un mayor número de casos diagnosticados en los meses de verano. El estudio multicéntrico realizado en España con los datos de 4853 pacientes diagnosticados de DM1 notificó un mayor número de diagnósticos en invierno y otoño³²².

6.16. Sobre la estacionalidad al nacimiento.

Se han descrito variaciones relativas a la estación de nacimiento en muchas enfermedades autoinmunes, entre ellas la esclerosis múltiple, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto y la DM1³²⁹⁻³³⁷. De este modo, se describe que la distribución mensual y trimestral de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 es diferente a la de los nacimientos de la población de origen. Estas variaciones podrían estar relacionadas con factores desencadenantes que actúasen durante la vida prenatal

(infecciones, factores nutricionales y tóxicos, niveles de vitamina D en la madre) o en los primeros meses tras el nacimiento.

Los hallazgos en cuanto a la estacionalidad al nacimiento son diferentes según la región y según el grupo étnico estudiado. Además, los patrones de estacionalidad al nacimiento se describen en poblaciones étnicamente homogéneas, y los resultados son menos significativos cuando se estudian poblaciones heterogéneas, por lo que se supone que el componente genético podría interaccionar con los factores ambientales. Así, cuando se estudió la estacionalidad de los nacimientos de los pacientes incluidos en 19 centros participantes en el proyecto EURODIAB, únicamente se encontró estacionalidad al nacimiento en varios centros del Reino Unido³³⁰.

En el estudio multicéntrico realizado en España no se observó un patrón marcado de estacionalidad al nacimiento en los pacientes posteriormente diagnosticados de DM1, si bien el índice de variación estacional fue ligeramente superior a 100 en primavera y verano y discretamente inferior en otoño e invierno³²².

En Aragón se ha comprobado una distribución diferente de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 al compararla con la distribución de los nacimientos de la población aragonesa, con un mayor número de nacimientos en verano y un menor número de nacimientos en invierno. Los índices de variación estacional más altos correspondieron a verano y primavera.

Por sexos, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los niños, con un mayor número de nacimientos en verano, y menos marcado en las niñas, con un mayor número de nacimientos en primavera. Sin embargo, en ambos sexos, el índice de variación estacional mayor se encontró en verano. El menor número de nacimientos se dio en invierno en ambos sexos.

Por grupos de edad al diagnóstico, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los grupos de 5-9 años y de 10-14 años, con un número mayor de nacimientos en el verano y menor en invierno. Para los tres grupos de edad los mayores índices de variación estacional se dieron en verano y los menores en invierno.

6.17. Sobre las diferencias observadas entre la estacionalidad al diagnóstico y la estacionalidad al nacimiento.

El patrón de variabilidad estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 encontrado en Aragón es más marcado que el patrón de estacionalidad al diagnóstico. Este hecho, podría sugerir una mayor influencia de factores desencadenantes de DM1 alrededor del momento del nacimiento (en el embarazo o en los primeros meses de vida) que alrededor del momento del diagnóstico.

En Aragón se observa un patrón “en espejo” de la estacionalidad al nacimiento frente a la estacionalidad al diagnóstico, encontrando en las estaciones cálidas (verano y primavera) los mayores índices de variación estacional para los nacimientos y en las estaciones frías (otoño e invierno) los mayores índices de variación estacional para los diagnósticos. Este patrón en espejo, referido en otros estudios internacionales^{336, 337}, se ha descrito únicamente en países de alta incidencia de DM1.

La coexistencia de estos dos patrones de estacionalidad diferentes sugieren que los factores asociados al desarrollo de la DM1 (tanto protectores como desencadenantes) podrían influir en dos momentos diferentes, uno alrededor del nacimiento y otro alrededor del diagnóstico.

Esto podría indicar que el modelo de historia natural de la DM1 se iniciase ya en la vida fetal, de modo que la exposición a factores desencadenantes antes del nacimiento iniciaría ya entonces el proceso autoinmune que lleva a la destrucción pancreática. También es posible, en relación a infecciones virales, que la exposición de la madre gestante a las mismas pudiese actuar como factor protector frente a la DM1, al inducir la producción de anticuerpos en la madre que protegiesen al recién nacido frente a virus potencialmente diabetógenos en los primeros meses de vida. Esto produciría también un patrón de estacionalidad al nacimiento, al estar más protegidos frente a la DM1 los niños nacidos en los meses posteriores a los de mayor circulación de los virus implicados en el desarrollo de DM1.

6.18. Sobre la influencia de factores climatológicos.

La influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1 se ha utilizado para explicar el patrón de distribución geográfica de la enfermedad³³⁸, y se ha relacionado con la posible circulación de factores infecciosos (mayor en meses fríos), así como en la influencia de la radiación solar en la producción de vitamina D. De este modo, los países situados a mayor distancia del ecuador asociarían un mayor riesgo de déficit de vitamina D, que daría lugar a un riesgo aumentado de DM1, al tener la vitamina D un papel protector frente a la enfermedad por su efecto inmunomodulador.

A pesar de encontrar un mayor número de casos diagnosticados en los meses de otoño e invierno, en Aragón no se ha constatado una correlación significativa entre el número de casos diagnosticados de DM1 y la temperatura o la pluviometría. En el estudio realizado en el periodo 1991-1999 tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los factores climatológicos estudiados y el número de casos diagnosticados de DM1². En un estudio realizado en Málaga en 1992 sí se encontró correlación entre la temperatura media mensual y el número de casos diagnosticados de DM1³³⁹.

6.19. Sobre la influencia de factores virológicos.

Los agentes infecciosos, principalmente los enterovirus, se consideran actualmente uno de los posibles agentes desencadenantes de DM1 sobre el que mayores evidencias existen²⁴, si bien se desconoce el mecanismo por el que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad¹⁷³. Dentro de los enterovirus, se ha sugerido que podrían existir serotipos predisponentes y serotipos protectores frente a la enfermedad¹⁷⁴.

Además, se ha comprobado que otros virus también pueden influir en el proceso autoinmune de destrucción pancreática, con un efecto protector (modulando la respuesta inmune) o acelerador (favoreciendo la destrucción de los islotes pancreáticos). También se ha sugerido que el proceso de destrucción pancreática fuese asociado a una infección crónica a nivel pancreático o a un modelo de infección latente con reactivaciones sucesivas¹⁷³.

En el presente estudio se ha analizado la relación epidemiológica entre el número de aislamientos de enterovirus en Aragón y el número de casos diagnosticados de DM1. Este análisis tiene marcadas limitaciones, ya que en los aislamientos no se ha realizado la identificación de los serotipos de enterovirus, por lo que no se conocen los momentos de mayor circulación de los diferentes serotipos. Sí que se conocía la muestra de origen, por lo que se ha analizado el número de aislamientos en función de la muestra de procedencia.

No se ha observado un mayor número de casos diagnosticados de DM1 en los años con mayor número de aislamientos, ni tampoco una relación entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número mensual de diagnósticos de DM1. Esto es compatible con el modelo de historia natural de la enfermedad, ya que se sabe que desde la exposición a los posibles factores etiológicos hasta el diagnóstico de DM1 pueden pasar meses o incluso años, y que la velocidad de evolución de este proceso puede estar modulada por otros factores (nutricionales, genéticos, etc.).

Tampoco se ha encontrado una correlación significativa entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número de casos de DM1 diagnosticados en los mismos meses o en los meses posteriores. Sin embargo se puede observar que los dos picos mensuales de aislamientos de enterovirus (mayor en junio y menor en noviembre) parecen preceder a los picos de diagnósticos de DM1, que se producirían unos 4 meses después (uno mayor en octubre y noviembre, uno menor en febrero). Esto podría sugerir el papel de algunos enterovirus en una etapa avanzada del proceso autoinmune que llevaría a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Se han encontrado estudios epidemiológicos sobre aislamientos de enterovirus en la geografía española, realizados por laboratorios de microbiología³⁴⁰, o en el contexto de brotes epidémicos como los de la enfermedad mano-pie-boca, que sirvieron para identificar a los enterovirus como agentes causales de la onicomadesis³⁴¹. Sin embargo, no se han encontrado estudios nacionales que relacionen las infecciones por enterovirus con los casos de DM1, si bien se han realizado en ocasiones estudios serológicos en pacientes recientemente diagnosticados de DM1.

6.20. Sobre la relación entre los factores infecciosos y la variabilidad estacional al diagnóstico y al nacimiento. Nuevas hipótesis de investigación.

La existencia de patrones de estacionalidad diferentes para el nacimiento y el diagnóstico de los casos de DM1, así como las evidencias existentes acerca del papel de los enterovirus en el desarrollo de la enfermedad, obligan a plantear nuevas hipótesis etiopatogénicas y estudios orientados a conocer la historia natural de la enfermedad para llegar establecer medidas de prevención en el futuro.

En esta línea, se plantea la posibilidad de que el inicio y la progresión del proceso autoinmune que da lugar a la DM1 no vaya ligado a una única infección, sino que tal vez una secuencia de infecciones con una cronología determinada podría ser la responsable del proceso de destrucción de la célula pancreática. Así, el proceso sería iniciado por la interacción entre los agentes infecciosos y el sistema inmune y estaría modulado por otros factores relacionados con la DM1 (factores genéticos, niveles de vitamina D, factores nutricionales), actuando de nuevo en estadios avanzados los agentes infecciosos, que darían lugar a una fase irreversible que llevaría a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Un proceso análogo se ha descrito para el dengue severo^{342, 343}. La infección inicial por el virus del dengue suele producir una sintomatología gripal sin consecuencias graves. Sin embargo, en ocasiones, ante una segunda infección por un diferente serotipo de virus del dengue, se desarrolla un proceso inmunológico mediado por linfocitos T que produce daño celular por diversos mecanismos, incluidos fenómenos de autoinmunidad y apoptosis que, unidos a la progresión de la infección viral, pueden llevar al fallecimiento del paciente. Este proceso, al igual que la DM1, parece producirse en personas con una predisposición genética concreta, en la que se han implicado polimorfismos en diversos genes (relacionados con el sistema HLA, TNF- α , TGF- β , receptor de vitamina D y CTLA-4) que también se han implicado en la patogenia de la DM1.

En el caso de la DM1, es posible que el proceso fuese iniciado por un virus (o un serotipo de enterovirus) concreto, y que otro/s virus (o serotipo/s) fuesen los que actuasen como aceleradores en estadios más avanzados del periodo presintomático, o como auténticos desencadenantes en la fase previa al inicio de los síntomas.

La existencia de diferentes serotipos de virus con papel desencadenante o protector frente a la DM1 podría justificar las variaciones geográficas y temporales en la incidencia de la enfermedad, al no distribuirse los distintos serotipos de forma universal, de modo que la mayor circulación de serotipos predisponentes o de serotipos protectores diese lugar a una mayor o menor incidencia de la enfermedad.

La investigación de los antecedentes infecciosos mediante análisis serológico exhaustivo de los pacientes recientemente diagnosticados de DM1, que incluyese la determinación de anticuerpos frente a serotipos concretos de enterovirus, y el estudio serológico de sus madres, como indicador de exposición a infecciones virales durante la gestación o existencia de anticuerpos protectores en los primeros meses de vida podría aportar nuevos datos en el conocimiento del papel de las infecciones virales en el desarrollo de DM1.

6.21. Sobre la aplicación de los resultados del estudio en la planificación sanitaria.

El estudio epidemiológico de la DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2010 demuestra una alta incidencia de la enfermedad en la comunidad autónoma, que ha aumentado de forma significativa, especialmente en el periodo 2006-2010. Este incremento, sin ser tan llamativo como el observado en otros países europeos, se ha observado también en otras comunidades autónomas españolas.

El análisis exhaustivo de los datos existentes en el registro ha permitido conocer las características de los nuevos casos de DM1 en Aragón. El mantenimiento del registro en los próximos años permitirá actualizar los resultados y plantear estudios colaborativos a nivel nacional e internacional.

Al ser la DM1 una enfermedad crónica sin un tratamiento curativo disponible, el incremento de su incidencia y la disminución de la edad media al diagnóstico darán lugar a un aumento de la prevalencia en los próximos años. Esto debe llevar a una adecuada planificación de los recursos destinados a la atención de la enfermedad, dotándolos de capacidad para atender a un número de pacientes cada vez mayor.

A su vez, el desarrollo de las nuevas tecnologías aplicadas al tratamiento de la DM1 hace necesaria una actualización continua del conocimiento de las mismas por parte del personal dedicado a la atención de estos pacientes.

Por todo ello, es cada vez más necesaria la creación de unidades de referencia a nivel nacional, que han demostrado optimizar el manejo del paciente diagnosticado de DM1 de cara a disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad, tanto en la edad pediátrica como en la vida adulta³⁴⁴.

Por otra parte, el proceso que origina la DM1 es todavía mal conocido, por lo que es preciso desarrollar programas de investigación orientados al conocimiento de los factores etiológicos de la enfermedad, ya que el conocimiento de las causas de la misma es la única vía para disponer en el futuro de un tratamiento preventivo.

Los registros estandarizados de DM1 sirven para monitorizar la incidencia de la enfermedad en un área geográfica y proporcionan datos que orientan en la investigación de los factores etiológicos, por lo que es necesario mantener los que están actualmente en funcionamiento y plantear su creación en aquellas comunidades autónomas donde no existen

7.- CONCLUSIONES.

1. La tasa de incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2010 fue de 17,10 casos /100.000 habitantes-año, por lo que se puede considerar una región de incidencia alta de DM1 según la clasificación de la OMS.
2. La tasa de incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón es ligeramente inferior a la incidencia media estimada en España y superior a la encontrada en otros países del área mediterránea.
3. La incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón ha aumentado significativamente a lo largo del periodo 1991-2010.
4. La tasa de prevalencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón a 31 de diciembre de 2010 fue de 1,07 casos/1.000 habitantes.
5. La incidencia de DM1 en Aragón presenta un patrón de variabilidad geográfica únicamente en los varones, con un mayor riesgo de DM1 en áreas localizadas al norte, y un menor riesgo en áreas situadas al sur de la comunidad autónoma.
6. La incidencia de DM1 en Aragón es más elevada en los niños que en las niñas.
7. La edad media al diagnóstico ha disminuido de 9,34 a 8,45 años a lo largo del periodo 1991-2010.
8. La cetoacidosis diabética aparece en un 36,72% de los casos en el momento del diagnóstico, y su frecuencia no ha disminuido a lo largo del periodo 1991-2010.
9. Existe un patrón de estacionalidad en el diagnóstico de los nuevos casos de DM1, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno.
10. El patrón de estacionalidad en el nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 es diferente al de la población aragonesa, con un número de nacimientos mayor en verano y menor en invierno.
11. No se ha comprobado la existencia de una relación entre la incidencia de DM1 y los factores climatológicos y microbiológicos analizados, siendo necesario plantear nuevos estudios orientados al conocimiento de las causas de la enfermedad.
12. El Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en menores de 15 años de Aragón constituye una herramienta óptima para monitorizar la incidencia de la enfermedad en la comunidad autónoma y puede ayudar a planificar los recursos sanitarios necesarios para su asistencia.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. **Reiber, G.E., King, H.** Directrices para el desarrollo de un programa nacional para la diabetes mellitus. Documento preparado para la División OMS de Enfermedades no transmisibles. Organización Mundial de la Salud. Geneva: WHO. 1991.
2. **Soria-Aznar J.** **Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en Aragón (1991-1999).** Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 2001.
3. **Rodríguez-Miñón JL.** La diabetes: tres mil quinientos años de historia. Madrid: NovoNordisk; 1991.
4. **Sánchez G.** Historia de la diabetes. Gac Med Bol. 2007; 30: 74-8.
5. **Figuerola D.** Diabetes. 4ª Edición. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
6. **World Health Organization.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999
7. **National Diabetes Data Group.** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979; 28: 1039-57.
8. **World Health Organization.** Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series, No. 727. Geneva: WHO 1985.
9. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997; 20: 1183-97.
10. **American Diabetes Association.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997, 21 (Supl 1): S5-S16.
11. **Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ et al.** Comparison of fasting and 2 hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care. 1997; 20: 785-91.
12. **Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD.** A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: The Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract. 1992; 17: 111-23.
13. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2005, 28 (Supl 1): S62-S69.

14. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes-2010. 2010, 33 (Supl 1): S11-S61.
15. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010, 33 (Supl 1): S62-S69.
16. **Velho G, Beilanné-Chantelot C, Timsit J.** Heterogeneidad de MODY y conducta clínica. ¿Diferentes genes como guía de distintos enfoques? Endocrinol Nutr. 2004; 51 (Supl 2): S22-S29.
17. **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. N Engl J Med. 2001; 345: 971-980
18. **Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E et al.** Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1276-82.
19. **Rica I, Luzuriaga C, Pérez de Nanclares G, Estalella I, Aragonés A, Barrio R et al.** The majority of cases of neonatal diabetes in Spain can be explained by known genetic abnormalities. Diabet Med. 2007; 24: 707-13.
20. **Rica I, Perez de Nanclares G, Castaño L.** Diabetes neonatal: defectos genéticos en la función de la célula β pancreática. Enfoque diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Pediatr. 2009; 65: 1-10.
21. **Mohan V, Premalatha G, Padma A, Chari ST, Pitchumoni CS.** Fibrocalculous pancreatic diabetes. Long-term survival analysis. Diabetes Care. 1996; 19: 1274-78.
22. **Mofredj A, Howaizi M, Grasset D, Licht H, Loison S, Devergie B et al.** Diabetes Mellitus During Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis. Dig Dis Sci. 2002; 47: 1649-54.
23. **Tarabini-Castellani P, Portu J, Agud, JM.** Diabetes mellitus en relación con tratamiento con interferón. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26: 120-1.
24. **Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME.** Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. BMJ. 2011; 342: d35.
25. **Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P.** Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. Medicine (Baltimore). 2002; 81: 87-100.

26. **Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR et al.** Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007; 30 (Supl 2): S251-S260.
27. **García H:** Factores de riesgo y prevención de diabetes mellitus tipo 1. Actualización. *Rev Chil Pediatr.* 2001; 72: 285-91.
28. **Field LL.** Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia.* 2002; 45: 21-35.
29. **The WHO DIAMOND Project Group.** Familial IDDM epidemiology: Standardization of data for the DIAMOND Project. *Bull World Health Organ.* 1991; 69: 767-77.
30. **The EURODIAB ACE Study Group and The EURODIAB ACE Substudy 2 Study Group.** Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia.* 1998; 41: 1151-6.
31. **Dorman, J, McCarthy BJ, O'Leary LA, Koehler AN.** Risk Factors for Insulin-Dependent Diabetes. En: National Diabetes Data Group, eds. *Diabetes in America.* 2ª ed. Bethesda: National Institutes of Health; 1995. p. 165-178.
32. **Gottlieb MS.** Diabetes in offspring and siblings of juvenile and maturity-onset-type diabetics. *J Chron Dis.* 1980; 33: 331-9.
33. **Wagener DK, Sacks JM, LaPorte RE, Macgregor JM.** The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes mellitus: Risk for diabetes among relatives of IDDM. *Diabetes.* 1982; 31: 136-44.
34. **McCarthy BJ, Dorman JS, Aston CE et al:** Investigating genomic imprinting and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): An epidemiologic approach. *Genetic Epidemiol.* 1991; 8: 177-86.
35. **Allen C, Palta M, D'Alessio J.** Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes.* 1991; 40: 831-6.
36. **Bennett ST, Lucassen AM, Gough SCL, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE et al.** Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet.* 1995; 9: 284-292.
37. **Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG et al.** Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet.* 1997; 15: 289-92.

38. **Pérez de Nanclares G, Calvo B, Bilbao JR, Rica I, Gaztambide S, Busturia MA et al.** Asociación del locus IDDM2 (INS-VNTR) en población española con diabetes tipo I. *Av Diabetol.* 2001; 17: 43-6
39. **Urrutia I, Calvo B, Bilbao JR, Castaño L, the GEPV-N Group.** Anomalous behaviour of the 5' insulin gene polymorphism allele 814: lack of association with type I diabetes in Basques. *Diabetologia.* 1998; 41: 1121-23.
40. **Conde S, Lou L, Javierre E, Echevarría I, Rodríguez M, Garagorri J.** Relación entre el sistema HLA y la Diabetes Mellitus Tipo 1: Sus variaciones en los diferentes países y poblaciones. Abstract. XXVII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Oviedo. 2005. *An Esp Pediatr.* 2006; 64: 214.
41. **Ekoé JM, Zimmet P, Williams R.** The epidemiology of diabetes mellitus: an international perspective. Chichester: John Wiley and Sons; 2001
42. **Dahlquist G.** Environmental risk factors in human type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11: 37-46.
43. **Åkerblom HK, Knip M.** Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14: 31-67.
44. **Drash AL.** What do epidemiological observations tell us about the etiology of insulin dependent diabetes mellitus? *Schweiz Med Wochenschr.* 1990; 120: 39-45.
45. **Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J.** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000; 23:1516-26.
46. **Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R.** Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ.* 1992; 304: 1020-22.
47. **Burden AC, Samanta A, Chaunduri KH.** The prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes in white and Indian children in Leicester city (UK). *Int J Diabetes Dev Countries.* 1990; 10: 8-10.
48. **Elliott RB, Pilcher C, Edgar BW.** Geographic IDDM in Polynesia and Macronesia: the epidemiology of insulin dependent diabetes in Polynesian children born and reared in Polynesia, compared with Polynesian children resident in Auckland, New Zealand. *Diabetes in the Young.* 1989; 20: 16.

49. **Renold AE.** Possible animal models for diabetes mellitus: syndromes involving toxic or immune etiology. En: Alberti KGMM, Krall LP, eds. *The Diabetes Annual: N°1.* Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 492-508.
50. **Scott FW, Mongeau R, Kardish M, Hatina G, Trick KD, Wojcinski Z.** Diet can prevent diabetes in the BB rat. *Diabetes.* 1985; 34: 1059-62.
51. **Scott FW, Sarwar G, Cloutier HE.** Diabetogenicity of various protein sources in the diet of the diabetes-prone BB rat. En: Camerini-Davalos RA, and Cole HS, eds. *Prediabetes,* New York: Plenum Press; 1988. p. 277-285.
52. **Scott FW.** Food-induced Type 1 diabetes in the BB rat. *Diabetes Metab Rev.* 1996; 12: 341-59.
53. **Elliott RB, Martin JM.** Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia.* 1984; 26: 297-99.
54. **Daneman D, Fishman L, Clarson C, Martin JM.** Dietary triggers of insulin-dependent diabetes in the BB rat. *Diabetes Res.* 1987; 5: 93-7.
55. **Elliott RB, Reddy SN, Bibby NJ, Kida K.** Dietary prevention of diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia.* 1988; 31: 62-4.
56. **Coleman DL, Kuzava JE, Leiter EH.** Effect of diet on incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetes.* 1990; 39: 432-6.
57. **Helgason T, Jonasson MR.** Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet.* 1981; 318: 716-20.
58. **Helgason T, Ewen SWB, Ross IS, Stowers JM.** Diabetes produced in mice by smoked/cured mutton. *Lancet.* 1982; 320: 1017-22.
59. **Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, de la Monte SM.** Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17: 827-44.
60. **Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK.** Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010;91: 1506S-13S.
61. **Gerstein HC, VanderMeulen J.** The relationship between cow's milk exposure and type I diabetes. *Diabetic Med.* 1996; 13: 230-9.
62. **Sheard NF.** Cow's milk, diabetes and infant feeding. *Nutr Rev.* 1993; 51: 79-89.

63. **Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssen KF.** Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care.* 1991; 14: 1081-3.
64. **Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen AM, Muona P, Väättäinen M et al.** Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 1389-94.
65. **Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A et al.** Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes.* 1999; 48: 2145-9.
66. **American Academy of Pediatrics Work Group on Cow's Milk Protein and Diabetes Mellitus.** Infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1994; 94: 752-4.
67. **Virtanen SM, Knip M.** Nutritional risk predictors of b-cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1053-67.
68. **Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen, B, Kastrup K et al.** Relationship between breast feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Lancet.* 1984; 2: 1083-6.
69. **Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ.** Reduced risk of IDDM among breastfeed children. *Diabetes.* 1988; 37: 1625-32.
70. **Virtanen SM, Räsänen L, Aro A, Ylönen K, Lounamaa R, Tuomilehto J et al.** Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children. *Diabet Med.* 1992; 9: 815-9.
71. **Soltész G, Jeges S, Dahlquist G.** Non-genetic risk determinants for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 730-5.
72. **Gerstein H.** Does cow's milk cause type I diabetes mellitus? A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care.* 1994; 17: 13-9.
73. **Scott F, Norris JN, Kolb H.** Milk and type I diabetes: examining the evidence and broadening the focus. *Diabetes Care.* 1996; 19: 379-83.
74. **Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA et al.** Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003; 290: 1713-20.
75. **Leslie RDG, Elliott RB.** Early environmental events as a cause of IDDM: evidence and implications. *Diabetes.* 1994; 43: 843-50.

76. **Virtanen SM, Räsänen L, Aro A, Lindström J, Sippola H, Lounamaa R, et al.** Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14: 415-7.
77. **Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC et al.** Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes.* 1993; 42: 288-95.
78. **Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J et al.** Short exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of type 1 diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia.* 2001; 44: 63-9.
79. **Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.** Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003; 290: 1721-8.
80. **Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T et al.** Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49: 1512-21.
81. **Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, the ABIS study group.** Short duration of breast-feeding as a risk factor for b-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr.* 2007; 97: 111-6.
82. **Vaarala O.** The gut immune system and type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 958: 39-46.
83. **Catassi C, Bonucci A, Coppa GV, Carlucci A, Giorgi PL.** Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 383-6.
84. **Jenista JA, Powell KR, Menegus MA.** Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr.* 1984; 104: 685-90.
85. **Sadeharju K, Knip M, Virtanen SM, Savilahti E, Tauriainen S, Koskela P et al.** Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections. *Pediatrics.* 2007; 119: 941-6.
86. **Virtanen SM, Räsänen L, Ylönen K, Aro A, Clayton D, Langholz B et al.** Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. *Diabetes.* 1993; 42: 1786-90.

87. **Birgisdottir BE, Hill JP, Thorsson AV, Thorsdottir I.** Lower consumption of cow milk protein A1 beta-casein at 2 years of age, rather than consumption among 11- to 14-year-old adolescents, may explain the lower incidence of type 1 diabetes in Iceland than in Scandinavia. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50: 177-83.
88. **Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A et al.** Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia.* 2005; 48: 829-37.
89. **Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O et al.** Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1900-08
90. **Savilahti E, Akerblom HK, Tainio V-M, Koskimies S.** Children with newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus have increased levels of cow's milk antibodies. *Diabetes Res.* 1988; 7: 137-40.
91. **Dahlquist G, Savilahti E, Landin-Olsson M.** An increased level of antibodies to beta-lactoglobulin is a risk determinant for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus independent of islet cell antibodies and early introduction of cow's milk. *Diabetologia.* 1992; 35: 980-4.
92. **Savilahti E, Saukkonen T, Virtala E, Tuomielhto J, Akerblom HK.** Increased levels of cow's milk and α -lactoglobulin antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care.* 1993; 16: 984-9.
93. **Saukkonen T, Savilahti E, Vaarala O, Virtala ET, Tuomilehto J, Akerblom HK.** Children with newly diagnosed IDDM have increased levels of antibodies to bovine serum albumin but not to ovalbumin. *Diabetes Care.* 1994; 17: 970-6.
94. **Saukkonen T, Virtanen SM, Karppinen M, Reijonen H, Ilonen J, Räsänen L et al.** Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interactions with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 1998; 41: 72-8.
95. **Karjalainen J, Martin J, Knip M, Ilonen J, Robinsos B, Savilahti E, et al.** A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992; 397: 302-7.
96. **Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Akerblom HK et al.** Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9: 434-41.
97. **Schrezenmeir J, Jagla A.** Milk and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000; 19: 176S-190S.

98. **Beales PE, Elliott RB, Flohé S, Hill JP, Kolb H, Pozzilli P et al.** A multi-centre, blinded international trial of the effect of A(1) and A(2) beta-casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous Type I diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45: 1240-6.
99. **Monetini L, Cavallo MG, Manfrini S, Stefanini L, Picarelli A, Di Tola M et al.** Antibodies to bovine beta-casein in diabetes and other autoimmune diseases. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 455-9.
100. **Banchuin N, Boonyasrisawat W, Vannasaeng S, Dharakul T, Yenchitsomanus PT, Deerochanawong C et al.** Cell mediated immune responses to GAD and β -casein in type 1 diabetes mellitus in Thailand. *Diab Res Clin Prac*. 2002; 55: 237-45
101. **Monetini L; Barone F, Stefanini L, Petrone A, Walk T, Jung G et al.** Establishment of T cell lines to bovine β -casein and β -casein derived epitopes in patients with type 1 diabetes. *J Endocrinol*. 2003; 176: 143-50
102. **Elliott RB, Harris DP, Hill JP, Bibby NJ, Wasmuth HE.** Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia*. 1999; 42: 292-6
103. **Thorsdottir I, Birgisdottir BE, Johannsdottir IM, Harris DP, Hill J, Steingrimsdottir L, et al.** Different beta-casein fractions in Icelandic versus Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Iceland. *Pediatrics*. 2000; 106: 719-24.
104. **Oyarzún A; Santos JL, Carrasco E, Albala C, Salinas A, Pérez F.** Anticuerpos anti-albúmina bovina (BSA) en niños diabéticos tipo 1 recién diagnosticados y su asociación con lactancia materna y exposición a leche de vaca. *Rev Med. Chil*. 2003; 131: 865-72.
105. **Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H, Rasanen L, Aro A et al.** Cow's milk consumption, HLA-DQ β 1 genotype and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 912-7.
106. **Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G et al.** Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17: 51-4.
107. **Koczwara K, Mueller D, Achenbach P, Krause S, Ziegler AG.** Insulin autoantibodies that cross-react with casein. *Diabetologia*. 2008; 51 (Supl 1): S145

108. **Cabrera E, Díaz O.** El consumo de leche de vaca, respuesta inmune y diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009; 20: 1-7
109. **Cronin CC, Shanahan F.** Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet.* 1997; 349: 1096-97.
110. **Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T.** Gluten-dependent diabetes-related and thyroid related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000; 137: 263-5.
111. **Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K.** Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999; 15: 323-7.
112. **Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 419-44.
113. **Martin Hewison.** Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 365-79
114. **Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC.** $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984; 74: 657-61.
115. **Van Etten E, Mathieu C.** Immunoregulation by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *J Steroid Biochem Molecular Biology.* 2005; 97: 93-101.
116. **Boonstra A, Barrat FJ, Crain Ch, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A.** $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naïve CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167:4974-80.
117. **Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R.** Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 270: 701-8.
118. **Mathieu C, Badenhoop K.** Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16: 261-6.
119. **Martí G, Audí L, Esteban C, Oyarzábal M, Chueca M, Gussinyé M et al.** Asociación de los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D con la diabetes mellitus tipo 1 en dos poblaciones españolas. *Med Clin (Barc).* 2004; 123: 286-90.

120. **López T, García D, Ángel B, Carrasco E, Codner E, Ugarte F et al.** Asociación del polimorfismo Fok I del gen del receptor de vitamina D (VDR) con concentraciones plasmáticas del factor transformador de crecimiento beta-1 e interferón gamma en la diabetes mellitus tipo 1. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 81-4.
121. **Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, Kahles H, Klepzig C, Oldenburg J et al.** Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1079: 327-34.
122. **Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J et al.** Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006; 49: 2847.
123. **Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L et al.** Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 451.
124. **Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L.** A 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002; 51: 1367-174.
125. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*. 1994; 37: 552-8.
126. **Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 1247.
127. **The EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Vitamin D supplement in early childhood and risk of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42: 51-4.
128. **Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 1500-03.
129. **Zipitis CS, Akobeng AK.** Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 512-7.
130. **Wicklow BA, Taback SP.** Feasibility of a type 1 diabetes primary prevention trial using 2000 IU vitamin D3 in infants from the general population with increased HLA-associated risk. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1079: 310-2.

131. **Harris SS.** Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr.* 2005; 135: 323.
132. **Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M et al.** Protective effects of 1- α -hydroxyvitamin D3 on residual b-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25: 411-6.
133. **Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group.** Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1128-34.
134. **Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G.** Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000; 43: 1093-98
135. **Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA.* 2007; 298: 1420-8.
136. **Chase HP, Lescheck E, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Chritton S, Asare SM et al.** Nutritional intervention to prevent (NIP) type 1 diabetes: a pilot trial. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition.* 2009; 1: 98-107.
137. **Wilkin TJ.** The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2001; 44: 914-22.
138. **Bruining GJ.** Association between infant growth before onset of juvenile type-1 diabetes and autoantibodies to IA-2. Netherlands Kolibríe study group of childhood diabetes. *Lancet.* 2000; 356: 655-6.
139. **Stene LC, Magnus P, Lie RT, Søvik O, Joner G; Norwegian childhood Diabetes Study Group.** Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 322: 889-92.
140. **Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T.** Increasing body weight predicts earlier onset of insulin-dependent diabetes in childhood: testing the «accelerator hypothesis». *Diabet Med.* 2005; 22: 144-51.
141. **Borrás-Pérez MV.** Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2006.
142. **Forrest JM, Menser MA, Harley JD.** Diabetes mellitus and congenital rubella. *Pediatrics.* 1969; 44: 445-447.
143. **Forrest JM, Menser MA, Burgess JA.** High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet.* 1971; 298: 332-4.

144. **Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC et al.** Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis.* 1985; 7 (Supl 1): S170–S176
145. **Gamble DR, Kinsley MJ, Fitzgerald MG, Bolton R, Taylor KW.** Viral antibodies in diabetes mellitus. *BMJ.* 1969; 3: 627-30.
146. **Gamble DR, Taylor KW, Cumming H.** Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *BMJ.* 1973; 4: 260-2.
147. **Green J, Casabonne D, Newton R.** Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med.* 2004; 21: 507-14.
148. **Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, Ewald U, Tuvemo T, Diderholm H et al.** High frequency of Coxsackie B virus-specific IgM in children developing type 1 diabetes during a period of high diabetes morbidity. *J Med Virol.* 1985; 17: 219-27.
149. **Frisk G, Friman G, Tuvemo T, Fohlman J, Diderholm H.** Coxsackie B virus IgM in children at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus: Evidence for IgM induction by a recent or current infection. *Diabetologia.* 1992; 35: 249-53.
150. **Foy CA, Quirke P, Willians D, Lewis FA, Grant PJ, Eglin R et al.** A search for candidate viruses in type 1 diabetic pancreas using the polymerase chain reaction. *Diabet Med.* 1994; 11: 564-9.
151. **Foy CA, Quirke P, Lewis FA, Futers TS, Bodansky H.** Detection of common viruses using the polymerase chain reaction to assess levels of viral presence in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabet Med.* 1995; 12: 1002-8.
152. **Dahlquist GG, Forsberg J, Hagenfeldt L, Boman J, Juto P.** Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Care.* 2004; 27: 285-6.
153. **Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg A, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, et al.** Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia.* 2004; 47: 225-39.
154. **Wagenknecht L, Roseman J, Herman W.** Increased incidence of insulin-independent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1024-31.

155. **Glenson R, Kahn C, Funk I, Craighead J.** Seasonal incidence of insulin dependent diabetes in Massachusetts, 1964-1973. *Int J Epidemiol.* 1982; 11: 39-45.
156. **Rewers M, LaPorte R, Walczak J, Dmochowski K, Bogaczynska E.** Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes.* 1987; 36: 106-13.
157. **Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al.** A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes.* 1995; 44: 652-7.
158. **Roivainen M, Knip M, Hyöty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vähäsalo P et al.** Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. *J Med Virol.* 1998; 56: 74-8.
159. **Lonnrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P et al.** Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol.* 2000; 61: 214-20.
160. **Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G et al.** Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes.* 2010; 59: 3174-80.
161. **Hober D, Sane F.** Enteroviruses and type 1 diabetes are clearly linked, but the mechanism is yet to be explained. *BMJ.* 2011; 342: 7072.
162. **Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y.** A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *New Engl J Med.* 2000; 342: 301-7.
163. **Jun H, Yoon J.** A new look at Virus in Type 1 Diabetes. *Diabet Metab Res Rev.* 2003; 19: 8-31.
164. **Härkönen T, Paananen A, Lankinen H, Hovi T, Vaarala O, Roivainen M.** Enterovirus infection may induce humoral immune response reacting with islet cell autoantigens in humans. *J Med Virol.* 2003; 69: 426-40.
165. **Kaufman D, Erlander M, Clare-Salzler M, Atkinson N, Maclaren N, Tobin J.** Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992; 89: 283-92.

166. **Hovi T.** Molecular Epidemiology of enterovirus with special reference to their potential role in the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. A review. *Clin Diagn Virol.* 1998; 9: 85-99.
167. **Härkönen T, Lankinen H, Davydova B, Hovi T, Roivainen M.** Enterovirus infection can induce immune responses that crossreact with beta-cell autoantigen tyrosine phosphatase IA-2/IAR. *J Med Virol.* 2002; 66: 340-50.
168. **Härkönen T, Puolakkainen M, Sarvas M, Airaksinen U, Hovi T, Roivainen M.** Picornavirus proteins share antigenic determinants with heat shock proteins 60/65. *J Med Virol.* 2000; 62: 383-91.
169. **Kramer M, Schulte BM, Toonen LW, de Bruijini MA, Galama JM, Adema GJ et al.** Echovirus infection causes rapid loss-of-function and cell death in human dendritic cells. *Cell Microbiol.* 2007; 9: 1507-18.
170. **Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton, J.** Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmune Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 80-94.
171. **Chehadeh W, Weill J, Vantghem MC, Alm G, Lefebvre J, Wattre P et al.** Increased level of interferon-alpha in blood of patients with insulindependent diabetes mellitus: relationship with coxsackievirus B infection. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1929-39.
172. **Varela-Calvino R, Peakman M.** Enterovirus and type 1 diabetes. *Diabet Metab Res Rev.* 2003; 19: 431-41.
173. **Coppieters KT, Wiberg A, Tracy SM, von Herrath MG.** Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a difficult dilemma. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168: 5-11.
174. **Sarmiento L, Cabrera-Rode E, Lekuleni L, Cuba I, Molina G, Fonseca M et al.** Occurrence of enterovirus RNA in serum of children with newly diagnosed type 1 diabetes and islet cell autoantibody-positive subjects in a population with a low incidence of type 1 diabetes. *Autoimmunity.* 2007; 40: 540-5.
175. **Liu Z, Liu Q, Bleich D, Salgame P, Gause WC.** Regulation of type 1 diabetes, tuberculosis, and asthma by parasites. *J Mol Med (Berl).* 2010; 88: 27-38.
176. **Classen JB.** Diabetes epidemic follows hepatitis B immunization program. *N Z Med J.* 1996; 109:195.
177. **Classen D, Classen J.** The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Pract.* 1997; 6: 449-54.

178. **Classen JB, Classen DC.** Hemophilus vaccine associated with increased risk of diabetes: causality likely. *Diabetes Care.* 2000; 23: 872-3.
179. **Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A, Leinikki P, Vesikari T, Lounamaa R et al.** Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumpsmeasles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia.* 1993; 36: 1303-08.
180. **Dahlquist G, Gothefors L.** The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia.* 1995; 38: 873-4.
181. **Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G.** Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care.* 1997; 20: 173-175.
182. **Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS.** Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1694-97.
183. **DeStefano F, Mulloly J, Okoro C, Chen R, Marcy M, Ward J et al.** Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2001; 108: E112.
184. **Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG.** No major association between breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB study. *Diabetes Care.* 2000; 23: 969-74.
185. **Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J.** Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ.* 1999; 318: 1169-72.
186. **Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M.** Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1398-1404.
187. **Wasfy JH.** Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351: 298.
188. **Atkinson MA, Eisenbarth GS.** Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001; 358: 221-9.
189. **Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG et al.** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* 2005; 48: 2206-12.

- 190. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al.** Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Med.* 1994; 11: 299-303.
- 191. Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG.** Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiol Rev.* 2011; 91: 79-118.
- 192. Eisenbarth GS.** Animal models of Type 1 Diabetes: genetics and immunological function. En: Eisenbarth GS, ed. *Type 1 Diabetes: molecular, cellular, and clinical immunology.* [Libro en Internet]. 3ª edición. Denver: Barbara Davis Center for Diabetes; 2011 [Acceso 11 de Agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/centers/BarbaraDavis/Documents/book-Type1DiabetesHTML/CH3Html/index.htm>.
- 193. Vaarala O.** Is the origin of Type 1 diabetes in the gut? *Immunol Cell Biol.* 2012; 90: 271-76.
- 194. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D.** Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 304: 1279-92.
- 195. Castaño L.** Prediabetes: Marcadores inmunológicos. Interés y utilidad. *An. Esp Pediatr.* 1994 Supl. 58: 28-31.
- 196. Castaño L, Rica I, Bilbao JR.** Diabetes Mellitus (V): Prediabetes. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, and Rodriguez F, eds. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* Madrid: Editores Medicos, S.A; 1995. p. 1015-30.
- 197. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA et al.** Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996; 45: 926-33.
- 198. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A.** Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature.* 1982; 298:167-9.
- 199. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M et al.** Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990; 347: 151-6.

200. **Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM.** Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia.* 1998; 41: 40-6.
201. **Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P et al.** The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 17040-5.
202. **Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M.** Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes.* 2004; 53: 2330-7
203. **Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS et al.** SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150, 256-9
204. **Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S et al.** Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non insulin requiring diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010; 33: 104-8.
205. **Raymond, CA.** Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Called “Epidemiologist's Dream”. *JAMA.* 1988; 259: 1614.
206. **Gale EA.** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes.* 2002; 51: 3353-61.
207. **LaPorte RE, Fishbein HA, Drash AL, Kuller LH, Schneider BB, Orchard TJ et al.** The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) registry. The incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania (1965-1976). *Diabetes.* 1981; 30: 279-84.
208. **Patrick SL, Moy CS, LaPorte RE.** The world of insulin-dependent diabetes mellitus: what international epidemiologic studies reveal about the etiology and natural history of IDDM. *Diabetes Metab Rev.* 1989; 5: 571-8.
209. **LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M, et al.** Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care.* 1985; 8 (Supl 1): 101-7.
210. **Recommendations from the International Workshop on the Epidemiology of IDDM.** Philadelphia. Pennsylvania October 1983. *Diabetes Care.* 1985; 8 (Supl 1): 5-9.

211. **Green A, King H, Laporte RE.** Workshop on diabetes registers. The role of IDDM registers in diabetes and care. En: Serrano-Ríos M, Lefebvre PJ, eds. *Diabetes*. 1985. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. p. 443-8.
212. **LaPorte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S.** Counting diabetes in the next millennium: Application of capture-recapture technology. *Diabetes Care*. 1993; 16: 528-34.
213. **Green A, Patterson CC.** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*. 2001; 44 (Supl 3): B3-8.
214. **The DIAMOND Project Group.** Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006; 23: 857-66.
215. **The EURODIAB ACE Study Group.** Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000; 355: 873-6.
216. **Green A, Gale EAM, Patterson CC.** Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet*. 1992; 339: 905-9.
217. **Green A, EURODIAB Study Group.** The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988-1999. Europe and Diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44 (Supl 3): B1-B2.
218. **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373: 2027-33.
219. **Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E et al.** Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012; 55: 2142-7.
220. **Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J.** Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008; 371: 1777-82.
221. **Serrano M, Moy CS, Martín R, Minuesa A, de Tomás ME, Zarandieta G et al.** Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetología*. 1990; 33: 422-424
222. **Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G.** Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *Diabetología*. 1992; 35: 267-71.

223. **Ministerio De Sanidad y Consumo.** Conferencia Nacional de Diabetes Mellitus. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1991.
224. **Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Martull P, et al.** Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol.* 1996; 12: 24-8.
225. **López-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA.** Increased incidence of type 1 diabetes in the South of Spain. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1099.
226. **Del Pino-de la Fuente A, López-Siguero JP.** Variación en la incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). Abstract. XXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Zaragoza. 2003. *An Pediatr* 2003; 58 (Supl 2): 122.
227. **Gómez-Gila AL, López-Siguero JP, Espigares R, Bermúdez JA, Fernández-García JM, Ródenas G et al.** Incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 en Andalucía (1998-2000). VI Jornada de Diabetes del niño y adolescente de la SEEP. III Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Libro de Abstracts. Valencia. 2001; 78.
228. **López-Siguero JP, Gómez-Gila AL, Espigares-Martín R, the Andalusian Diabetes Study Group.** Incidence of type 1 diabetes mellitus (less than 14 years) in the south of Spain (Andalucía). *Pediatr Res* 2001; 49: 92A.
229. **Bernal S, Jiménez E, Díaz N, García J.** Incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 en la provincia de Huelva. Abstract. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2002; 56 (Supl 4): 125.
230. **García-García E, Gámez-Gómez MD, Aguilera-Sánchez P, Bonillo-Perales A.** Alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes menores de 14 años en Almería en el período 2001-2005. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 435-6.
231. **Gómez-Gila AL, López-Siguero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI).** Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Supl): 104-105.
232. **Soria J, Garagorri JM, Rodríguez M, Rodríguez G, Larrad L, Elizalde M.** Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79: 112-6

233. **Conde S, Rodríguez M, Bueno G, Rodrigo MP, Compés ML, Soria J.** Registro de DM1 en Aragón: 20 años de seguimiento. Abstract. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012; 3 (Supl): 97-98.
234. **Rivas MF, Garcia del Real S, Diaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J.** Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. An Esp Pediatr. 1998; 11: 63
235. **Carrillo A, grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición.** Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). Rev Clin Esp. 2000; 200:257-60.
236. **Luzuriaga C, San Román M, Argumosa A, Castaño L, Bilbao R, Leyva-Cobián F et al.** Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus. Bol. Pediatr. 2002; 42: 283-95.
237. **Freijo Martín MC, Guerra-Díez JL, Luzuriaga-Tomás C.** Estudio retrospectivo de Diabetes Tipo 1 en la Edad Pediátrica en la Comunidad de Cantabria. Abstract. XXXI congreso Nacional de la SEEP. An Pediatr (Barc). 2009; 70 (Supl 1): 111.
238. **Giralt P, Santillana L, Madrigal D, Merlo A, Toledo B, Anaya F.** Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1A en la provincia de Ciudad Real. An Esp Pediatr. 2001; 55: 213-8.
239. **Giralt P, Ballester MJ, Palomo E, Angulo JJ, Sánchez G, Santillana L.** Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. An Pediatr (Barc). 2012; 76: 83-91.
240. Orden del 22/09/2010 de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se crea el registro de diabetes infanto-juvenil de Castilla-La Mancha (2010/16056). Diario Oficial de Castilla La Mancha n.º 189, (29 de Sep de 2010).
241. **Calle-Pascual AL, Vicente A, Calle JR, Marañes JP.** Incidence of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus below 15 yr age in Avila, Spain. Diabetología. 1991; 34: 178.
242. **Calle-Pascual AL, Vicente A, Martin-Alvarez PJ, Yuste E, de Matias J, Calle JR et al.** Estimation of prevalence of diabetes mellitus diagnosed and incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. Diab Res Clin Practice. 1993; 19: 75-81.
243. **Manzano F.** Epidemiología y peculiaridades de la diabetes tipo 1 en niños. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca. 2001.

244. **Bahillo-Curienes, MP.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo infantil en Castilla y León (2003-2004). Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca. 2005.
245. **Bahillo MP, Hermoso-López F, García C.** Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 15-21.
246. **Bertholt ML, Maldonado E, de la Torre S, González MC, Rubiera G, de Llano JA.** Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 52-7
247. **Verdaguer J, Anglada J, Millán M.** Incidencia de la diabetes mellitus tipo I en Terrassa. Estudio prospectivo de cinco años: 1986-1990. *An Esp Pediatr* 1991; 34 (Supl 44): 61.
248. **Goday A, Castell C, Tresserras R, Lloveras G.** Analysis of the geographic distribution of the incidence of diabetes mellitus type I in Catalonia. *Med Clin (Barc)*. 1993; 101: 561-4.
249. **Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R.** Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 454-8.
250. **Alexandre FA.** Incidencia de la diabetes mellitus tipo I en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Acta Pediatr Esp*. 1994; 52: 147-52.
251. **Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M.** Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 101-4.
252. **Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Martos-Paredes JC, Carramiñana-Barrena F, Barahona-Parra J, Gutiérrez-López MA et al.** Elevada incidencia de diabetes mellitus tipo I (DMID) en la provincia de Badajoz en pacientes menores de 15 años. Abstract. XIX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. *An Pediatr (Barc)*. 1997; 93 (Supl): 75.
253. **Barquero-Romero J, Morales-Pérez FM, Guillén-Regodón J, Gutiérrez López MA, Parra-Barahona J, C. Martos-Paredes JC et al.** Características clínicas de la DMID de debut en la provincia de Badajoz en menores de 15 años. Abstract. XIX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. *An Pediatr (Barc)*. 1997; 93 (Supl): 75-6.

- 254. Lora-Gómez RE, Morales-Pérez FM, Arroyo-Díez FJ, Barquero-Romero J.** Incidence of type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69:169-74.
- 255. Gil-Camarero E, Real-Terrón R, Hamed-Ahmed F, González-Álvarez C, Montero-Salas A; Vilela-Serrano A et al.** Estudio descriptivo de diabetes infantil en el área de salud de Mérida. *Foro Pediátrico* [Revista en internet] 2010 [acceso 19 de octubre de 2013]; 7: 8-12. Disponible en:
http://www.spapex.es/pdf/diabetes_merida.pdf
- 256. Luaces-Méndez C, Chamorro-Martín JL, Balado-Insunza N, Álvarez-García E, González-Lestón D, Antelo-Cortizas J.** Diabetes Mellitus Tipo 1 (Área sur de Pontevedra): 1999-2003. Abstract. XXVI Congreso de la SEEP. Tenerife. 2004. *An Pediatr.* 2004; 60 (Supl 2): 123-4.
- 257. Cepedano A, Barreiro J, Pombo M, Grupo de Diabetes Infantil de Galicia.** Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España), 2001-2002. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 123-7.
- 258. Barreiro J, Heredia C, Pavón A, Lazaro P, Chamorro JL, Fariña P et al.** Incidencia y características clínicas de los nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 en Galicia: años 2001-2010. Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Supl): 105.
- 259. Zorrilla B, Cantero JL, Barrios R, Ramírez J, Argente J, González A et al.** Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc).* 2009; 132: 545-8.
- 260. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A.** Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-1991). *Acta Paediatr.* 1997; 86: 632-7.
- 261. Chueca M.** Factores epidemiológicos en el diagnóstico y evolución de la Diabetes infanto-juvenil en Navarra (1975-1991). Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 1994.
- 262. Berrade S, Chueca M M, Lecumberri MN, Delgado E, Mozas D, Oyarzábal M.** Epidemiología de debut de diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años en Navarra. Abstract. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Supl): 117

- 263. Oyarzábal M, Chueca M, Berrade S, Sola A, Guembero E, Garatea M et al.** Aspectos epidemiológicos y características del diagnóstico al debut de diabetes tipo 1 en los últimos 10 años. Abstract. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Cádiz. 2006. *An Pediatr.* 2006; 64 (Supl 2): 126.
- 264. Oyarzábal M, Chueca M, Berrade S, Sola A, Hualde J, Souto S.** Epidemiología de Diabetes Tipo 1 en menores de 15 años en Navarra entre 1996-2007. Abstract. XXXI Congreso De la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Alicante. 2009. *An Pediatr.* 2009; 70 (Supl 1): 103.
- 265.** Orden Foral 10/2010, de 21 de enero, de la Consejera de Salud, por la que se crea un fichero informatizado bajo la denominación de Registro de Diabetes tipo 1 de Navarra. Boletín Oficial de Navarra, (24 de Febrero de 2010).
- 266. Gutiérrez R, Martul P, Loridan LB, Igea J, López de Heredia I.** Incidencia de la diabetes mellitus en la población infantil de Vizcaya durante el período 1977-1988. *Av Diabetol.* 1990; 3 (suppl 1): 20.
- 267. Goday A, Serano Ríos M.** Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-15.
- 268. Gutiérrez R, Martul P, Sobradillo B, Rica I.** Incidencia de la diabetes mellitus insulín dependiente en la población infantil de Vizcaya durante los últimos 21 años. Abstract. IV Jornada Diabetología de la SEEP. II Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Bilbao: SEEP; 1999. p. 15.
- 269. Fernández C, Gutiérrez R, Martul P, Jiménez P, Núñez J, Rica I.** Absence of increase in Type 1 diabetes mellitus incidence in children younger than 15, during the last 20 years. Abstract. 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). *Horm Res Paediatr.* 2010; 74 (Supl 3): 184.
- 270. Fernández C, Gutiérrez R, Martul P, Jiménez P, J. Núñez J, Rica I, CIBERDEM.** ¿Existen cambios en la incidencia de diabetes tipo 1 en Bizkaia en la última década de estudio? Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Supl): 187.
- 271. Fernández C, Martul P, Gutiérrez R, Jiménez P, Núñez J, Rica I.** ¿Existen diferencias en la incidencia de Diabetes Tipo 1 en Menores de 15 años dentro de Vizcaya? Abstract. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo. 2012. *Av Diabetol.* 2012; 28: 25.

- 272. Escribano A, Martos JM, Valcárcel I, Gutiérrez A.** Revisión del Debut de Diabetes Tipo 1 en Hospital terciario: 2003-2007. Abstract. XXX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Madrid. 2008. *An Pediatr.* 2008; 68 (Supl 1): 111-2.
- 273. Porta M, coordinador.** A dictionary of epidemiology. 5 Edition. New York: Oxford University Press; 2008. p. 81.
- 274. Goday A, Castell C, Lloveras G.** Los registros de diabetes mellitus tipo I. Una necesidad actual. *Med Clin (Barc).* 1993; 101: 431-6.
- 275. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW.** Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice. Cambridge: MIT Press; 1975. p. 229-56.
- 276. Chapman DG:** The estimation of biological populations. *Ann Math Stat.* 1954; 25: 1-15.
- 277. Seber GF.** The Estimation of Animal Abundance and Related Parameters. 2nd ed. New York: MacMillan; 1982.
- 278. Sánchez-Caro J, Abellán F.** Datos de salud y datos genéticos - su protección en la Unión Europea y en España. Granada: Derecho Sanitario Asesores; 2004.
- 279. Sánchez-Carazo C, Sánchez-Carazo JM.** Protección de datos de carácter personal relativos a la salud. Madrid: Agencia de Protección de Datos; 1999.
- 280. Riaño-Galán I, Chueca-Guinduláin M, Díez-López I, Gallego-Riestra S, Cambra-Contín KI, Blarduni-Cardón E et al.** Recomendaciones prácticas para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012; 3: 7-11.
- 281.** Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.
- 282.** Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999).
- 283.** Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE nº 17, de 17 de enero de 2008).
- 284.** Agencia Española de Protección de Datos. [sede Web]. Madrid. AGPD. 2010 [acceso el 4 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.agpd.es>

285. **Cuadrat JM.** El clima de Aragón. En: Peña JL, Longares LA, Sánchez M, eds. Geografía Física de Aragón. Aspectos generales y temáticos. Zaragoza: Universidad de Zaragoza e Institución Fernando el Católico; 2004. p. 15-26.
286. Instituto Nacional de Estadística. [sede Web]. Madrid. INE. 2012 [acceso el 1 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es>
287. DECRETO 114/2010, de 22 de junio, del Gobierno de Aragón, por el que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal del Departamento de Salud y Consumo y del Servicio Aragonés de Salud. Boletín Oficial de Aragón, (2 de julio de 2010).
288. **Haenszel W, Loveland D, Sirken M.** Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. *J Natl Cancer Inst.* 1962; Appendix C: 1000.
289. **Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J.** Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. *Diabetes Metab Rev.* 1997; 13: 275-91.
290. **Panamonta O, Thamjaroen J, Panamonta M, Panamonta N, Suesirisawat C.** The rising incidence of type 1 diabetes in the northeastern part of Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2011; 94: 1447-50.
291. **Taplin, C. E., Craig, M. E., et al.** The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, 1990-2002. *Med J Aust.* 2005; 183: 243-6.
292. **Nyström L, Dahlquist G, Ostman J, Wall S, Arnqvist H, Blohmé G et al.** Risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age: indications of climatological determinants for age at onset. *Int J Epidemiol.* 1992; 21: 352-8.
293. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, 1991.
294. **López-Siguero JP, Martínez-Aedo, Moreno-Molina JA, Lora-Espinosa A, Martínez-Valverde A.** Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr.* 1997; 47: 17-22.
295. **Barceló MA, Saez M, Cano-Serral G, Martínez-Beneito MA, Martínez JM, Borrell C, et al.** Métodos para la suavización de indicadores de mortalidad: aplicación al análisis de desigualdades en mortalidad en ciudades del Estado español (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008; 22: 596-608.

296. **Samuelsson U, Lofman O.** Geographical mapping of type 1 diabetes in children and adolescents in southeast Sweden. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58: 388-392.
297. **McNally RJQ, Pollock R, Court S, Begon M, Cheetham TD.** Space-time clustering analyses of type 1 diabetes in children from north-east England: support for an infectious aetiology? *Environ Health.* 2009; 8: 5.
298. **Clayton DG, Bernardinelli L, Montomoli C.** Spatial correlation in ecological analysis. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 1193-1202.
299. **Brooks S, Gelman A.** Alternative's methods for monitoring convergence of iterative simulations. *J Comput Graph Statist.* 1998; 7: 434-55.
300. **Bessag J.** Spatial interaction and the statistical analysis of lattice systems. *J Royal Statistical Society,* 1974; 36: 192-236.
301. **Dalmau-Bueno A, García-Altés A, Marí-Dell'Olmo M, Pérez K, Kunst AE, Borrell C.** Veintidós años de evolución de las desigualdades socioeconómicas en la mortalidad en la ciudad de Barcelona. *Gac Sanit.* 2010; 24: 20-7.
302. **Loviselli A, Solinas VM, Mamei EG, Lixi FM, Cirillo R, Velluzi F et al.** Genetic markers and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Sardinia. *Anthropol Anz.* 1999; 57: 25-32.
303. **Herrero J, Fuster V.** Endogamia y consanguinidad humana en la Jacetania occidental. *Lucas Mallada, revista de ciencias.* 1997; 9: 91-100.
304. **Samardzić M, Terzić N, Popović M.** Diabetic ketoacidosis in children with newly detected type 1 diabetes in Montenegro from 1999 to 2008 *Med Pregl.* 2012; 65: 503-6.
305. **Oyarzábal-Irigoyen M, García-Cuartero B, Barrio-Castellanos R, Torres-Lacruz M, Gómez-Gila AL, González-Casado I et al.** Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9: 669-71.
306. **Galán L, Ortiz L, Aleixandre FA, Jover J.** Reducción de la frecuencia de la cetoacidosis diabética en niños de 0-14 años. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 309.
307. **Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Pettitt DB, Pihoker C, Rodriguez B et al.** Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2008; 121:e1258-66.

308. **Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW.** Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12: 307-12.
309. **Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, Pratt IA, Eidson M, Lancelotta GX et al.** Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 700-5.
310. **Cohn BA, Cirillo PM, Wingard DL, Austin DF, Roffers SD.** Gender differences in hospitalizations for IDDM among adolescents in California, 1991. Implications for prevention. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1677-82.
311. **Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A.** Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia.* 2001; 44 (Supl 3): B75-B80.
312. **Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F.** Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care.* 1999; 22: 7-9.
313. **King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K et al.** A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2012; 13: 647-51.
314. **SEEP y Colegio Oficial de Farmaceúticos.** Conoce los síntomas de la diabetes. [Folleto] Fundación para la diabetes. Disponible en: www.fundaciondiabetes.org
315. **Alcázar M.J, García F, Alonso M, Barrio R.** Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas. *Av Diabetol.* 2001; 17: 49-54.
316. **Camacho-Magriñán B, Manzanares-Rodríguez A, Espino-Aguilar R.** Debut de diabetes mellitus tipo 1 en el área hospitalaria de Valme. *Vox Paediatrica.* [revista en Internet] 2012; 19 (1): 9-13. [acceso 20 de marzo de 2013] Disponible en: <http://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed19.1pags9-13.pdf>
317. **Mitchell BD, Pollin TI.** Genomic imprinting in diabetes. *Genome Med.* 2010; 2: 55.
318. **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: 88-93.

319. **Gujral JS, McNally PG, Botha JL, Burden AC.** Childhood onset diabetes in the white and South Asian population in Leicestershire, UK. *Diabet Med.* 1994; 570-2.
320. **Franch-Nadal J, Martínez-Sierra MC, Espelt A, Sagarra-Busquets E, Patitucci-Gómez F, Goday-Arno A.** El diabético inmigrante: factores de riesgo cardiovascular y su control. Aportaciones del estudio IDIME. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66: 39-46
321. **Cardona R, Badosa R, Dueñas B, Suárez L, Torres M, Díaz R et al.** Control metabólico en niños con diabetes tipo 1 pertenecientes a familias inmigrantes y factores socioeconómicos asociados. Abstract. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012; 3 (Supl 1): 98.
322. **Gómez-Gila AL, Rodríguez-Rigual M, Suso-Fernández M, Sáez de Adana-Pérez E, Borrás-Pérez V, Castell C et al.** Relación entre la estacionalidad al nacimiento y desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Abstract. 18 Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid. Abril 2006. *Av Diabetol.* 2006; 22 (Supl 1): 39.
323. **Cancho-Candela R, Andrés-de-Llano JM, Ardura-Fernández J.** Decline and loss of birth seasonality in Spain: analysis of 33 421 731 births over 60 years. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61: 713-18.
324. **Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M.** Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009; 26: 673-8.
325. **Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A.** Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823-30.
326. **Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA, Gibson MJ, Brooks BH, Ryan MM et al.** Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust.* 1988; 148: 117-23.
327. **Laron Z.** Lessons from recent epidemiological studies in type 1 childhood diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12 (Supl 3):733-6.
328. **Dahlquist G, Mustonen L.** Childhood onset diabetes: time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol.* 1994; 23: 1234-41.
329. **Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z.** Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 631-6.

330. **Mckinney PA, EURODIAB Seasonality Of Birth Group.** Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001; 44 (Supl. 3): B67–B74.
331. **Laron, Z, Lewy, H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ et al.** Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7: 381-4.
332. **Kordonouri O, Shuga N, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 291-2.
333. **Grover V, Lipton RB, Sclove SL.** Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 289-96.
334. **Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 645-7.
335. **Neu A, Kehrer M, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1081-5.
336. **Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z.** Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 781-3.
337. **Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z.** Differences Between Males and Females in the Seasonality of Birth and Month of Clinical Onset of Disease in Children with Type I Diabetes Mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 779-82.
338. **Laron Z.** Interplay Between Heredity and Environment in the Recent Explosion of Type 1 Childhood Diabetes Mellitus. *Am J Med Genet.* 2002;115: 4-7.
339. **López-Siguero JP, Lora A, Martínez-Aedo MJ, Martínez A.** Incidencia de IDDM en niños (0-14 a) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr.* 1992; 37: 485-8.
340. **Reina-González, G.** **Estudio clínico-epidemiológico de enterovirus no polio y optimización del cultivo celular.** Tesis doctoral. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. 2007.

341. **Guimbao J, Rodrigo P, Alberto MJ, Omeñaca M.** Onychomadesis outbreak linked to hand, foot, and mouth disease, Spain, July 2008. *Euro Surveill.* 2010;15: pii: 19663
342. **Malavige GN, Ogg G.** Pathogenesis of severe dengue infection. *Ceylon Med J.* 2012; 57: 97-100.
343. **Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD.** Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 564-581.
344. **Hermoso-López F, Barrio-Castellanos R, García-Cuartero B, Gómez-Gila A, González-Casado I, Oyarzábal-Irigoyen M et al.** Asistencia al niño y adolescente con diabetes. Unidades de referencia en diabetes pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2012 Nov 20. [Epub ahead of print].

9.- ANEXOS.

Anexo 1: Tablas de población aragonesa de 0-14 años para el periodo 1991-2010.

| Periodo 1991-1995 | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Población de Riesgo | Año | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 |
| Total Aragón | | 192.655 | 186.378 | 180.101 | 173.823 | 167.546 |
| Por sexos | Niños | 98.731 | 95.488 | 92.245 | 89.001 | 85.758 |
| | Niñas | 93.924 | 90.890 | 87.856 | 84.822 | 81.788 |
| Por provincias | Huesca | 32.644 | 31.633 | 30.621 | 29.610 | 28.598 |
| | Zaragoza | 137.510 | 132.923 | 128.336 | 123.749 | 119.162 |
| | Teruel | 22.501 | 21.822 | 21.143 | 20.465 | 19.786 |
| Por grupos de edad | 0-4 años | 50.701 | 50.094 | 49.487 | 48.881 | 48.274 |
| | 5-9 años | 61.391 | 59.602 | 57.813 | 56.023 | 54.234 |
| | 10-14 años | 80.563 | 76.682 | 72.801 | 68.919 | 65.038 |

Tabla LVI. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 1991 y 1995.

| Periodo 1996-2000 | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Población de Riesgo | Año | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
| Total Aragón | | 161.269 | 157.508 | 153.753 | 150.141 | 149.913 |
| Por sexos | Niños | 82.515 | 80.548 | 78.584 | 76.945 | 76.821 |
| | Niñas | 78.754 | 76.960 | 75.170 | 73.197 | 73.092 |
| Por provincias | Huesca | 27.587 | 26.785 | 25.986 | 25.732 | 25.293 |
| | Zaragoza | 114.575 | 112.045 | 109.516 | 106.470 | 107.164 |
| | Teruel | 19.107 | 18.678 | 18.251 | 17.939 | 17.456 |
| Por grupos de edad | 0-4 años | 47.667 | 46.477 | 45.290 | 43.435 | 44.916 |
| | 5-9 años | 52.445 | 51.546 | 50.649 | 49.825 | 49.485 |
| | 10-14 años | 61.157 | 59.485 | 57.815 | 56.882 | 55.512 |

Tabla LVII. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 1996 y 2000.

| Periodo 2001-2005 | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Población de Riesgo | Año | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
| Total Aragón | | 148.321 | 150.961 | 154.258 | 157.161 | 160.434 |
| Por sexos | Niños | 76.018 | 77.314 | 79.055 | 80.704 | 82.291 |
| | Niñas | 72.303 | 73.647 | 75.203 | 76.457 | 78.143 |
| Por provincias | Huesca | 24.897 | 25.231 | 25.607 | 25.818 | 26.344 |
| | Zaragoza | 106.281 | 108.617 | 111.409 | 114.235 | 116.811 |
| | Teruel | 17.143 | 17.113 | 17.242 | 17.108 | 17.279 |
| Por grupos de edad | 0-4 años | 44.820 | 47.325 | 49.587 | 51.449 | 53.661 |
| | 5-9 años | 49.340 | 49.900 | 50.493 | 51.378 | 52.215 |
| | 10-14 años | 54.161 | 53.736 | 54.178 | 54.334 | 54.558 |

Tabla LVIII. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 2001 y 2005.

| Periodo 2006-2010 | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Población de Riesgo | Año | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
| Total Aragón | | 163.168 | 167.560 | 173.579 | 179.398 | 182.608 |
| Por sexos | Niños | 83.749 | 86.172 | 89.413 | 92.334 | 94.098 |
| | Niñas | 79.419 | 81.388 | 84.166 | 87.064 | 88.510 |
| Por provincias | Huesca | 27.148 | 27.682 | 28.669 | 29.663 | 30.016 |
| | Zaragoza | 118.756 | 122.251 | 126.783 | 131.341 | 134.199 |
| | Teruel | 17.264 | 17.627 | 18.127 | 18.394 | 18.393 |
| Por grupos de edad | 0-4 años | 55.113 | 57.176 | 60.462 | 63.550 | 64.797 |
| | 5-9 años | 53.235 | 55.037 | 56.898 | 59.064 | 60.710 |
| | 10-14 años | 54.820 | 55.347 | 56.219 | 56.784 | 57.101 |

Tabla LIX. Población Aragonesa de 0 a 14 años entre 2006 y 2010.

Anexo 2: Modelo de carta informativa y de solicitud de notificación de casos.



ZARAGOZA, Enero 2.011

Apreciado compañero/a:

Este año continuamos con el estudio anual epidemiológico de incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 15 años en Aragón. Para ello volvemos a solicitar vuestra importante colaboración. Con las encuestas correspondientes a 2010 completaremos 20 años de registro y queremos estudiar los datos obtenidos más a fondo. Por ello os pedimos que reenviéis las encuestas contestadas lo antes posible, tanto si son positivas como si son negativas.

Os adjuntamos la hoja para la detección anual de nuevos casos recordándoos las recomendaciones para su cumplimentación:

- Registrar como **Positivos** pacientes DM-1 menores de 15 años que hayan sido diagnosticados en el año 2.010 y que lleven residiendo más de 6 meses en Aragón previamente al diagnóstico. Si tuvierais más de 1 caso os ruego fotocopiéis la plantilla.
- Remitirnos por favor también las declaraciones **Negativas**.
- Si conocéis algún caso para vosotros nuevo, con las características dichas, pero con diagnóstico en años anteriores, podéis también enviarlo ante la duda de si estará o no registrado; así vamos perfeccionando paulatinamente los datos.

Os recordamos que este estudio es rigurosamente confidencial, cumpliendo los requisitos de protección que sobre bases de datos médicos indica la Ley Orgánica de protección de datos.

Agradeciendo vuestro interés, aprovechamos la ocasión para enviaros un cordial saludo:

Dra. M. Rodríguez Rigual
Unidad Diabetes Pediátrica
H.I. Miguel Servet, Zaragoza.
e-mail: mrodriguezri@salud.aragon.es

Dr. Santiago Conde Barreiro
Hospital de Barbastro
e-mail: santycon@terra.es

Anexo 3: Modelo de hoja de declaración de casos.



GOBIERNO DE ARAGON
Departamento de Salud y Consumo



salud
servicio aragonés de salud

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIABETES INFANTO- JUVENIL EN ARAGÓN-

NOMBRE DEL NOTIFICADOR-DR/DRA: _____

Fecha de notificación: ___/___/___ CENTRO DE TRABAJO: _____

Aunque no haya sido diagnosticado ningún caso, por favor, es importante que nos remita el cuestionario con la declaración negativa.

DECLARACIÓN

Negativa: (Tachar si es negativa) Positiva: (Rellenar datos ↓↓)

DATOS DEL PACIENTE

Apellidos: _____ Nombre _____

Sexo: Hombre Mujer Fecha de nacimiento: ___/___/___/

Localidad de Nacimiento: _____ Provincia _____

Domicilio: C/ _____ nº _____

Municipio de residencia _____ Provincia _____

País de Nacimiento Padre: _____ País de Nacimiento Madre _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Diabetes tipo I (DM 1)

| Parentesco | Edad Actual | Edad en que se diagnostico |
|------------|-------------|----------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

Diabetes tipo 2 (DM 2)

| Parentesco | Edad Actual | Edad en que se diagnostico |
|------------|-------------|----------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

DATOS CLÍNICOS DEL DIAGNOSTICO

Fecha del diagnostico de diabetes: ___/___/___/ Fecha de la 1ª dosis de insulina: ___/___/___/

Cetoacidosis diabética (ph ≤ 7,3 y/o bicarbonato ≤ 15): Sí No No sabe

Hospitalización al diagnóstico o insulinización: Si No No se sabe

Hb A1c al diagnóstico: _____ (valores de referencia _____)

**** La información recogida en este estudio es rigurosamente confidencial, cumpliendo los requisitos de protección que sobre bases de datos médicos indica la Ley Orgánica de Protección de Datos****

Anexo 4: Datos de temperatura media y pluviometría registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

| Temperatura mensual media (°C) | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Mes | Zaragoza | Huesca | Teruel | Aragón |
| Enero | 6,66 | 5,25 | 3,59 | 5,16 |
| Febrero | 8,26 | 7,05 | 5,13 | 6,81 |
| Marzo | 11,77 | 10,38 | 8,23 | 10,12 |
| Abril | 14,04 | 12,28 | 10,12 | 12,15 |
| Mayo | 18,39 | 16,60 | 14,36 | 16,45 |
| Junio | 22,87 | 21,25 | 18,94 | 21,02 |
| Julio | 25,43 | 23,97 | 22,25 | 23,88 |
| Agosto | 25,28 | 23,92 | 21,95 | 23,71 |
| Septiembre | 20,90 | 19,28 | 17,40 | 19,19 |
| Octubre | 16,13 | 14,81 | 12,59 | 14,51 |
| Noviembre | 10,40 | 8,98 | 7,08 | 8,82 |
| Diciembre | 6,92 | 5,49 | 4,16 | 5,52 |
| Anual | 15,58 | 14,10 | 12,15 | 13,95 |

Tabla LX. Datos de temperatura mensual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010.

| Pluviometría mensual media (mm) | | | | |
|--|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Año | Zaragoza | Huesca | Teruel | Aragón |
| Enero | 21,17 | 30,71 | 17,75 | 23,21 |
| Febrero | 20,24 | 22,25 | 14,92 | 19,14 |
| Marzo | 21,16 | 33,46 | 21,60 | 25,41 |
| Abril | 36,07 | 53,11 | 38,23 | 42,47 |
| Mayo | 44,52 | 49,20 | 55,25 | 49,65 |
| Junio | 27,20 | 31,47 | 47,08 | 35,25 |
| Julio | 15,28 | 26,21 | 24,38 | 21,96 |
| Agosto | 15,24 | 26,35 | 35,57 | 25,72 |
| Septiembre | 35,76 | 51,92 | 33,41 | 40,36 |
| Octubre | 37,08 | 58,94 | 41,08 | 45,70 |
| Noviembre | 25,09 | 42,01 | 18,25 | 28,45 |
| Diciembre | 22,47 | 42,58 | 19,55 | 28,20 |
| Anual | 321,27 | 468,19 | 367,04 | 385,50 |

Tabla LXI. Datos de pluviometría mensual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010.

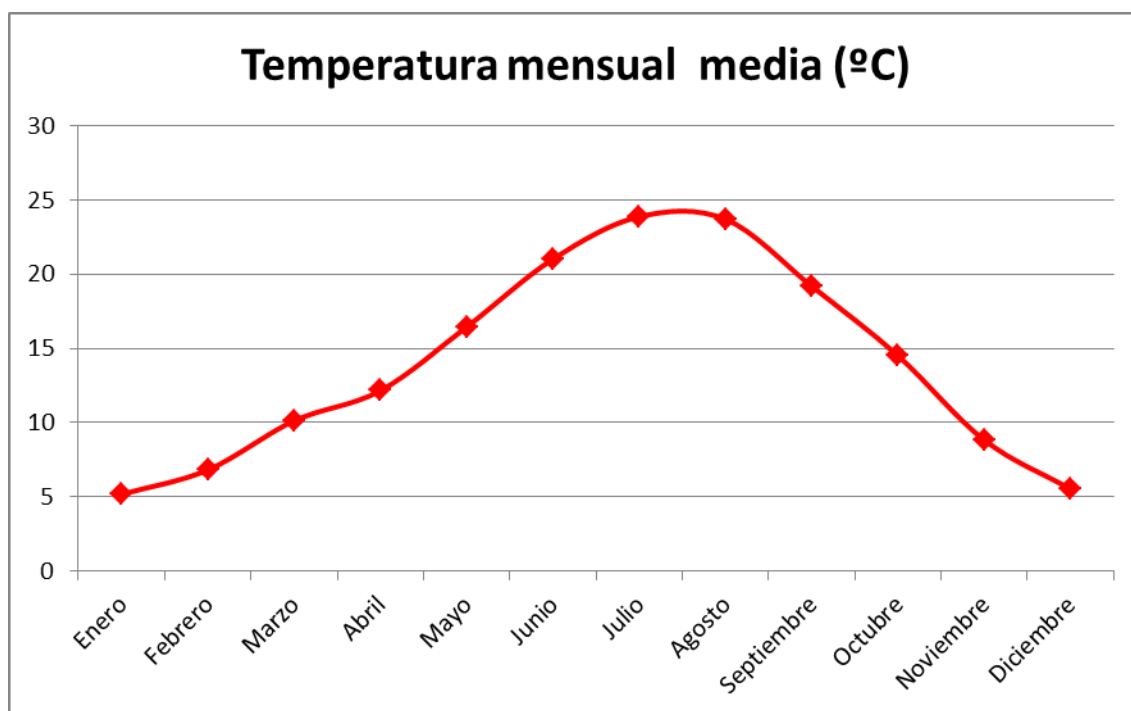


Figura 98. Gráfica realizada con los datos de temperatura mensual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

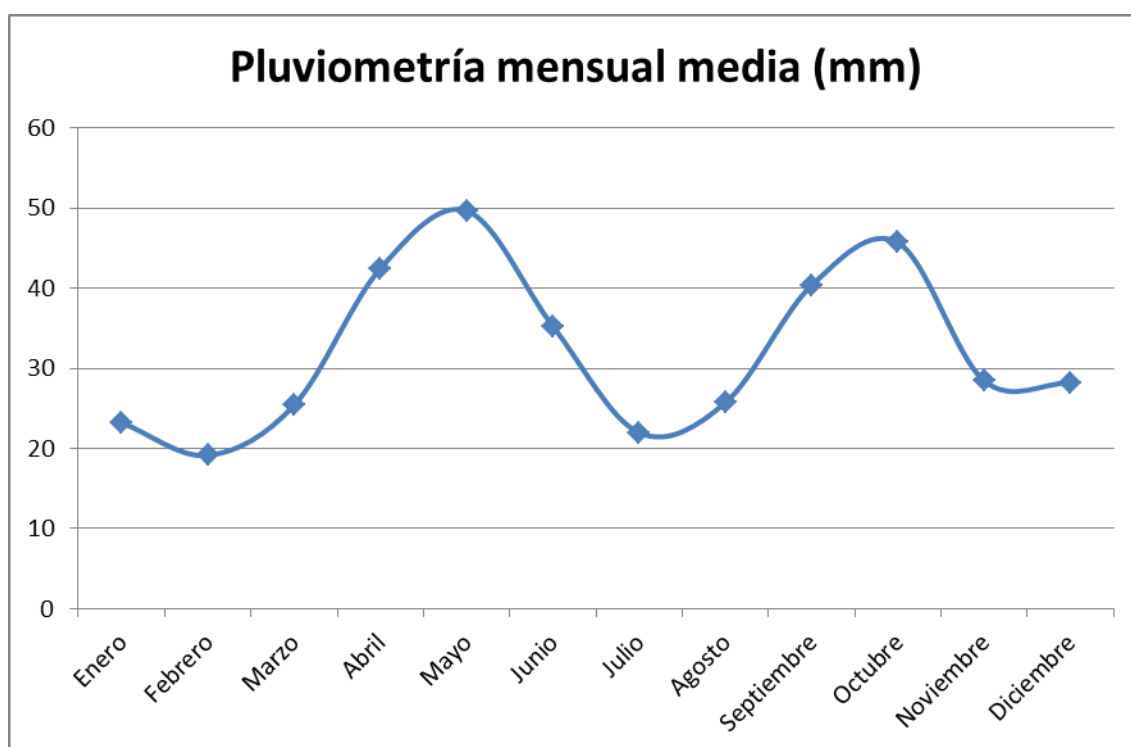


Figura 99. Gráfica realizada con los datos de pluviometría mensual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

| Temperatura anual media (°C) | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Año | Zaragoza | Huesca | Teruel | Aragón |
| 1991 | 15,03 | 13,77 | 11,06 | 13,29 |
| 1992 | 14,89 | 13,25 | 11,44 | 13,19 |
| 1993 | 14,78 | 13,12 | 11,08 | 12,99 |
| 1994 | 16,06 | 14,58 | 12,82 | 14,48 |
| 1995 | 16,03 | 14,65 | 12,61 | 14,43 |
| 1996 | 15,00 | 13,47 | 11,93 | 13,47 |
| 1997 | 15,80 | 14,56 | 12,96 | 14,44 |
| 1998 | 15,25 | 14,03 | 12,13 | 13,80 |
| 1999 | 15,37 | 14,18 | 11,98 | 13,84 |
| 2000 | 15,74 | 14,43 | 12,14 | 14,10 |
| 2001 | 15,77 | 14,10 | 12,27 | 14,04 |
| 2002 | 15,85 | 14,48 | 12,30 | 14,21 |
| 2003 | 16,26 | 14,83 | 12,58 | 14,55 |
| 2004 | 15,62 | 13,91 | 12,13 | 13,88 |
| 2005 | 15,26 | 13,85 | 12,14 | 13,75 |
| 2006 | 16,39 | 14,44 | 12,83 | 14,56 |
| 2007 | 15,50 | 14,08 | 11,99 | 13,86 |
| 2008 | 15,48 | 13,92 | 12,03 | 13,81 |
| 2009 | 16,38 | 14,82 | 12,86 | 14,68 |
| 2010 | 15,26 | 13,64 | 11,70 | 13,53 |
| 2001-2010 | 15,58 | 14,10 | 12,15 | 13,95 |

Tabla LXII. Datos de temperatura anual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010.

| Pluviometría anual media (mm) | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Año | Zaragoza | Huesca | Teruel | Aragón |
| 1991 | 351,50 | 383,20 | 383,70 | 372,80 |
| 1992 | 281,80 | 497,70 | 263,10 | 347,53 |
| 1993 | 265,40 | 446,80 | 243,50 | 318,57 |
| 1994 | 231,70 | 442,20 | 265,10 | 313,00 |
| 1995 | 182,90 | 343,50 | 295,40 | 273,93 |
| 1996 | 433,70 | 601,70 | 362,50 | 465,97 |
| 1997 | 383,20 | 701,00 | 467,10 | 517,10 |
| 1998 | 184,10 | 277,40 | 334,20 | 265,23 |
| 1999 | 366,30 | 526,60 | 350,70 | 414,53 |
| 2000 | 385,50 | 570,50 | 338,30 | 431,43 |
| 2001 | 243,10 | 404,80 | 266,50 | 304,80 |
| 2002 | 446,00 | 471,60 | 512,10 | 476,57 |
| 2003 | 435,20 | 624,10 | 536,60 | 531,97 |
| 2004 | 327,60 | 371,40 | 325,60 | 341,53 |
| 2005 | 273,30 | 319,60 | 300,19 | 297,70 |
| 2006 | 311,60 | 484,70 | 376,95 | 391,08 |
| 2007 | 420,00 | 366,80 | 423,40 | 403,40 |
| 2008 | 413,40 | 517,00 | 453,70 | 461,37 |
| 2009 | 222,60 | 471,10 | 322,00 | 338,57 |
| 2010 | 266,50 | 542,00 | 520,10 | 442,87 |
| 2001-2010 | 321,27 | 468,19 | 367,04 | 385,50 |

Tabla LXIII. Datos de pluviometría anual media registrados en Aragón y sus provincias durante el periodo 1991-2010.

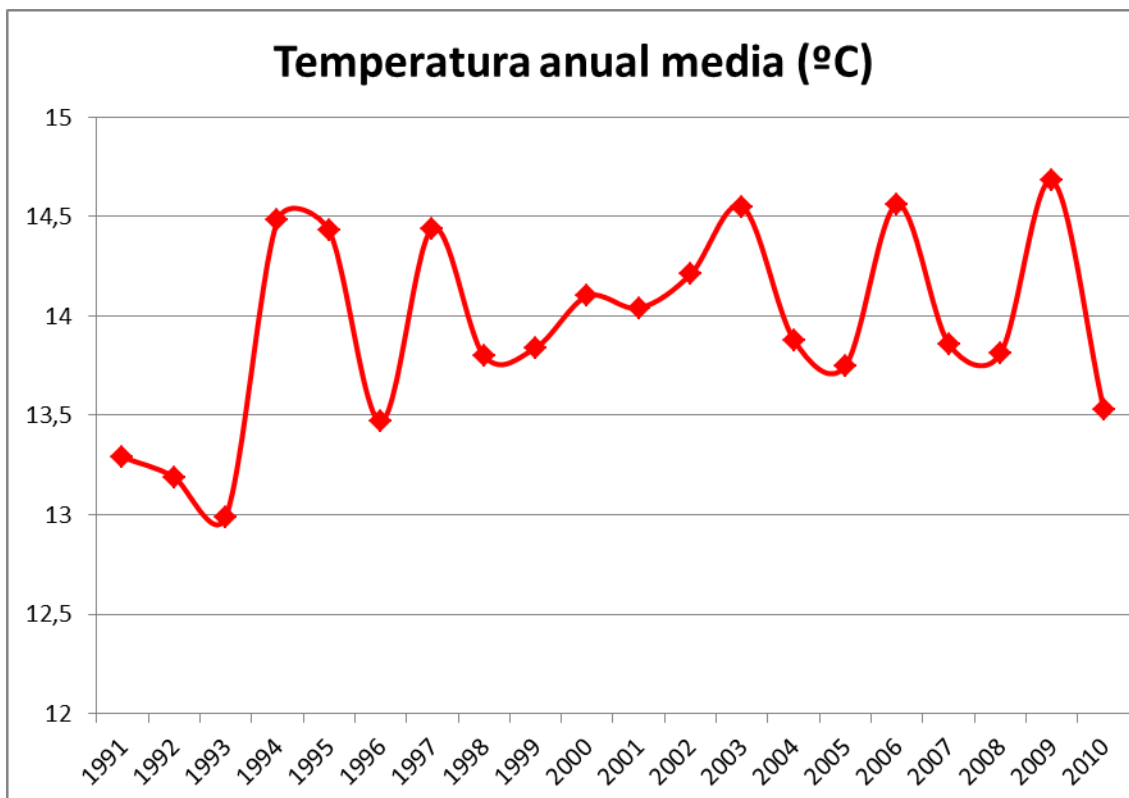


Figura 100. Gráfica realizada con los datos de temperatura anual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

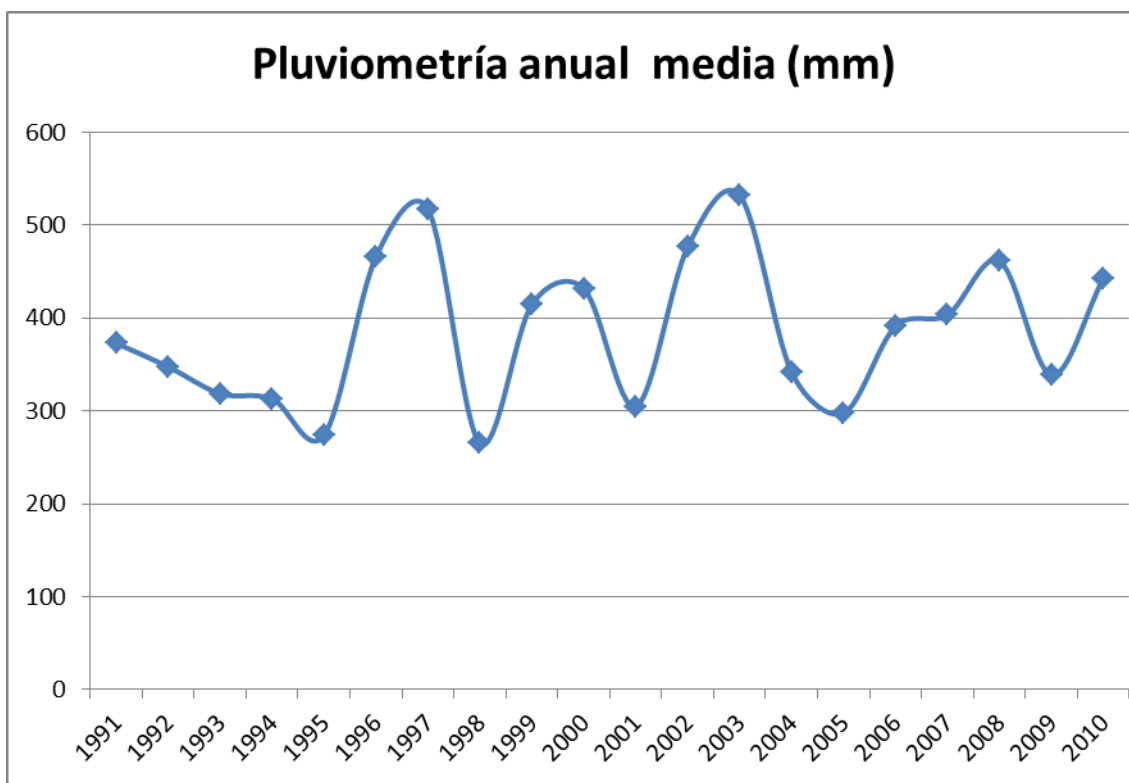


Figura 101. Gráfica realizada con los datos de pluviometría anual media registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

Anexo 5: Factores de los límites de confianza al 95% para estimar una variable sometida a la distribución de Poisson.

| Número observado de eventos en el que se basa la estimación | Factor de límite inferior | Factor de límite superior | Número observado de eventos en el que se basa la estimación | Factor de límite inferior | Factor de límite superior | Número observado de eventos en el que se basa la estimación | Factor de límite inferior | Factor de límite superior |
|---|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 0,025 | 5,57 | 21 | 0,619 | 1,53 | 120 | 0,833 | 1,200 |
| 2 | 0,121 | 3,61 | 22 | 0,627 | 1,51 | 140 | 0,844 | 1,184 |
| 3 | 0,206 | 2,92 | 23 | 0,634 | 1,50 | 160 | 0,854 | 1,171 |
| 4 | 0,272 | 2,56 | 24 | 0,641 | 1,49 | 180 | 0,862 | 1,160 |
| 5 | 0,324 | 2,33 | 25 | 0,647 | 1,48 | 200 | 0,868 | 1,151 |
| 6 | 0,367 | 2,18 | 26 | 0,653 | 1,47 | 250 | 0,882 | 1,134 |
| 7 | 0,401 | 2,06 | 27 | 0,659 | 1,46 | 300 | 0,892 | 1,121 |
| 8 | 0,431 | 1,97 | 28 | 0,665 | 1,45 | 350 | 0,899 | 1,112 |
| 9 | 0,458 | 1,90 | 29 | 0,670 | 1,44 | 400 | 0,906 | 1,104 |
| 10 | 0,480 | 1,84 | 30 | 0,675 | 1,43 | 450 | 0,911 | 1,098 |
| 11 | 0,499 | 1,79 | 35 | 0,697 | 1,39 | 500 | 0,915 | 1,093 |
| 12 | 0,517 | 1,75 | 40 | 0,714 | 1,36 | 600 | 0,922 | 1,084 |
| 13 | 0,532 | 1,71 | 45 | 0,729 | 1,34 | 700 | 0,928 | 1,078 |
| 14 | 0,546 | 1,68 | 50 | 0,742 | 1,32 | 800 | 0,932 | 1,072 |
| 15 | 0,560 | 1,65 | 60 | 0,770 | 1,30 | 900 | 0,936 | 1,068 |
| 16 | 0,572 | 1,62 | 70 | 0,785 | 1,27 | 1.000 | 0,939 | 1,064 |
| 17 | 0,583 | 1,60 | 80 | 0,798 | 1,25 | | | |
| 18 | 0,593 | 1,58 | 90 | 0,809 | 1,24 | | | |
| 19 | 0,602 | 1,56 | 100 | 0,818 | 1,22 | | | |
| 20 | 0,611 | 1,54 | | | | | | |

Tabla LXIV. Factores de los límites de confianza al 95% para estimar una variable sometida a la distribución de Poisson. Tomado de Haenszel²⁸⁸. Los factores de límite para valores intermedios no incluidos en la tabla deben obtenerse mediante interpolación.

