

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.

Maria Laura Bertholt, Esther Maldonado Ruiz, Sara De La Torre Santos, Maria De La Cruz Gonzalez Torroglosa, Gema Rubiera Perez, Jesus Andres De Llano

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia.

Resumen

Objetivo: Describir las características y evolución del debut diabético en la provincia de Palencia. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes menores de 15 años, que debutaron con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) desde 1991 hasta 2011. **Resultados:** Se analizaron 78 historias. Incidencia anual 18,8/100.000, sin constatare tendencia en el tiempo. Distribución por sexo: 50% varones y 50% mujeres. Procedencia: 50,7% medio urbano, 49,3% rural. Media de edad: 8,1 \pm 3,7 años: 19% de 0-4 años, 41% de 5-9 y 40% de 10-14 años. Predominio en verano. Antecedentes personales: 91% sin interés. Antecedentes familiares: 36,8% DM2, 17,1% DM1. Presentación: poliuria, polidipsia, pérdida de peso (80,5%); mediana de días de evolución: 20 días (p25-75 7,7-30). Dos pacientes presentaron síntomas neurológicos. Media de estancia hospitalaria: 9,9 \pm 3,8 días. Mortalidad y secuelas neurológicas: 0%. Debutaron con cetoacidosis 54,3%, una de cada 6 fue grave (13,7% del total). No se constató tendencia descendente en la incidencia de cetoacidosis al debut ($p=0,6$). Valores al ingreso: media de glucemia 432,4 \pm 152,7 mg/dl, media de pH 7,28 \pm 0,15, media de bicarbonato 16,3 \pm 7,98 mEq/l, media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) 11,7% \pm 2,3. En 31 casos se solicitó péptido C siendo en 38,7% normal y 61,3% bajo. **Conclusiones:** En nuestro medio, la incidencia de DM1 y de cetoacidosis como forma de presentación, ha permanecido estable en los últimos 21

años. El tiempo entre inicio de los síntomas y diagnóstico es elevado. Debemos aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir la incidencia de cetoacidosis al debut.

Palabras clave: diabetes *mellitus* tipo 1, niños, incidencia, epidemiología.

Abstract

Objective: To describe the characteristics and evolution of diabetic debut in Palencia province. **Material and Methods:** Retrospective descriptive study of all patients under 15 years, who debuted with diabetes *mellitus* type 1 (DMT1) from 1991 to 2011. **Results:** We analyzed 78 medical charts. Annual incidence of 18.8 / 100,000, without detecting trend over time. Sex ratio: 50% male and 50% female. Origin: urban 50.7%, 49.3% rural. Average age: 8.1 \pm 3.7 years: 19% 0-4 years, 41% 5-9 years and 40% 10-14 years. Summer prevalence. Personal history: 91% without interest. Family history: 36.8% type 2 diabetes *mellitus*, 17.1% DMT1. Presentation: polyuria, polydipsia, weight loss (80.5%), median days of evolution: 20 days (p25-75 7.7-30). Two patients had neurological symptoms. Average hospital stay: 9.9 \pm 3.8 days. Mortality and neurological sequelae 0%. Ketoacidosis debuted with 54.3%, one in six was severe (13.7% of total). No downward trend was observed in the incidence of ketoacidosis at onset ($p=0.6$). Average blood glucose 432.4 \pm 152.7 mg/dl, mean pH 7.28 \pm 0.15, mean bicarbonate 16.3 \pm 7.98 mEq/l, mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) 11.7 \pm 2.3%. In 31 cases C-peptide was requested: 38.7% normal, 61.3% low. **Conclusions:** In our area, the incidence of DMT 1 and ketoacidosis as debut, has remained stable over the last 21 years. The time between symptom onset and diagnosis is high. We must increase education about the

Correspondencia:

Maria Laura Bertholt
Servicio de Pediatría
Complejo Asistencial de Palencia
Avenida de los donantes de sangre s/n, 34006
E-mail: laurabertholt@yahoo.com

disease to try to decrease the incidence of ketoacidosis at onset.

Key Words: *diabetes mellitus type 1, children, incidence, epidemiology.*

INTRODUCCIÓN:

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

Existe una gran variabilidad en la incidencia según la localización geográfica, que oscila entre 0,1/100.000 por año en China y Venezuela, hasta 36,8/100.000 en Cerdeña y 36,5/100.000 en Finlandia⁽¹⁾. Diversos estudios han descrito un aumento progresivo de la incidencia mundial, reportándose un aumento anual de entre el 2 y el 5% en Europa, Australia y Oriente Medio⁽²⁻⁷⁾.

En cuanto a la edad de presentación, parecen existir dos picos predominantes: uno, de los 4 a los 6 años y otro en el grupo de 10 a 14 años⁽⁸⁻¹⁰⁾. Mientras que la mayoría de las enfermedades autoinmunes afectan predominantemente al sexo femenino, en la DM1 no existen grandes diferencias entre géneros⁽¹¹⁾, aunque algunos estudios han reportado un predominio en varones menores de 20 años. Diversas publicaciones hacen referencia a ciertas diferencias estacionales, con aumento en invierno y disminución de la incidencia en verano^(12,13).

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de nuestra población a lo largo del tiempo, con el objetivo de compararla con las de la población mundial y regional. Creemos que este acercamiento puede permitirnos mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes menores de 15 años, codificados como debut de diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2011 en el Hospital Río Carrión de Palencia (España), cuyo área de influencia incluye a todos los niños de la provincia.

Según los datos del padrón municipal, actualizados al 01 de enero de 2009 (Instituto Nacional de

Estadística⁽¹⁴⁾), la provincia tiene una superficie de 8.052 km², y una población de 173.306 habitantes, el 0,37% de la población española. La densidad demográfica es de 21,52 habitantes/km². La población menor de 15 años es de 17.671 habitantes, 9.023 varones y 8.648 mujeres⁽¹⁴⁾.

La muestra fue determinada mediante el registro hospitalario de ingresos, a través del código mínimo básico de datos (CMBD) de obligado cumplimiento en el Sistema Nacional de Salud. Se revisaron todas las historias clínicas, recogiendo en cada caso: edad al diagnóstico, edad actual, sexo, procedencia de medio urbano o rural, mes del año, antecedentes personales y familiares, lactancia materna, forma de presentación clínica, presencia de síntomas neurológicos, mortalidad, tiempo de evolución de los síntomas, días de estancia hospitalaria, tratamiento inicial. En cuanto a los valores de laboratorio: glucemia, pH, bicarbonato, exceso de bases, hemoglobina A1c, péptido C, anticuerpos anti-islole (ICA), anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2), anti-insulina (IAA), HLA, anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-microsomales, anti-endomisio, anti-reticulares, al diagnóstico y durante la evolución.

Todos los pacientes de la muestra cumplían los criterios de diagnóstico de Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽¹⁵⁾ del 2011 al debut. Asimismo, cumplían los criterios de diagnóstico de cetoacidosis diabética de los consensos de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) de 2004, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2006 y de la Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y del Adolescente (ISPAD) de 2007. Según los mismos, los criterios bioquímicos que definen la cetoacidosis diabética son: glucemia superior a 200 mg/dl, acidosis metabólica (pH venoso menor de 7,3 y/o bicarbonato plasmático menor de 15 mEq/l)(16-19). Según la gravedad se clasifica como leve (pH 7,2-7,3 y/o bicarbonato 10-15 mEq/l), moderada (pH 7,1-7,2 y/o bicarbonato 5-10 mEq/l) o grave (pH <7,1 y/o bicarbonato <5 mEq/l)⁽²⁰⁾.

Para el análisis descriptivo se calculó la media, desviación estándar, mediana y percentiles 25-75. De acuerdo con otras publicaciones sobre la materia^(21, 22), dividimos la muestra por grupos de edad de la siguiente manera: 0-4 años, 5-9 años y 10-14 años. Para las comparaciones entre los distintos grupos se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas: T de Student, Mann-Whitney, análisis de la varianza, Kruskal-Wallis, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher. Para analizar la evolución de la incidencia de debut diabético a lo largo de los años se utilizó el modelo de regresión log-lineal de joinpoint. Este modelo, nos permite observar cambios significativos en la tendencia de una variable. Su represen-

tación gráfica es una recta con puntos de inflexión (*joinpoint*) en los momentos en que se detecta un cambio significativo en la tendencia. Su análisis nos permite obtener el porcentaje anual de cambio (*Annual Percentage Change –APC-*), y valorar si dicha variación es estadísticamente significativa.

RESULTADOS

La muestra se compuso de 78 pacientes. De los mismos, un 50% eran mujeres y un 50% varones. Un 50,7% procedían de medio urbano y 49,3% de medio rural. La media de edad fue de $8,1 \pm 3,7$ años. En cuanto a la división por grupos etarios, obtuvimos los siguientes resultados: 15 pacientes de 0-4 años que suponen un 19%, 32 pacientes de 5-9 (41%) y 31 de 10-14 años (40%) (Figura 1).

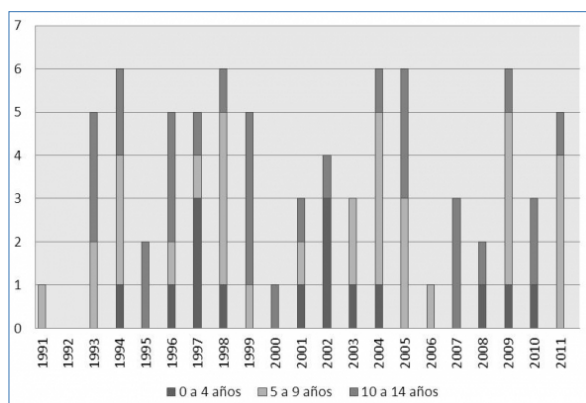


Figura 1.

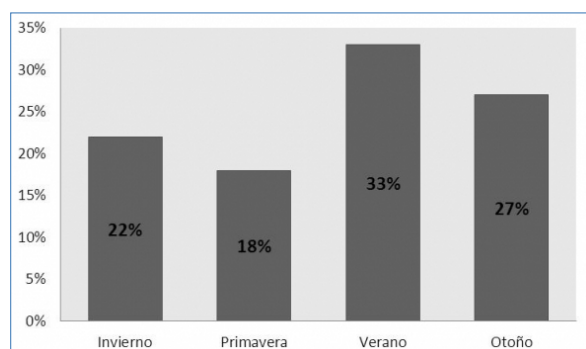


Figura 2.

Hallamos un predominio estacional en verano (33%), con una incidencia menor en otoño (27%), invierno (22%) y primavera (18%), aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,2$) (Figura 2). La incidencia anual en menores de 15 años se estimó en 18,8 casos por 100.000 habitantes, sin constatarse tendencia ascendente o descendente estadísticamente significativa en el tiempo (Figura 3).

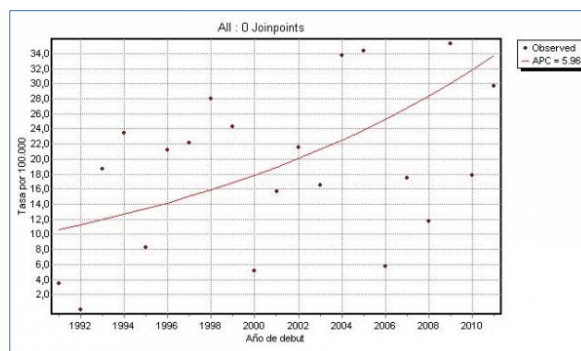


Figura 3.

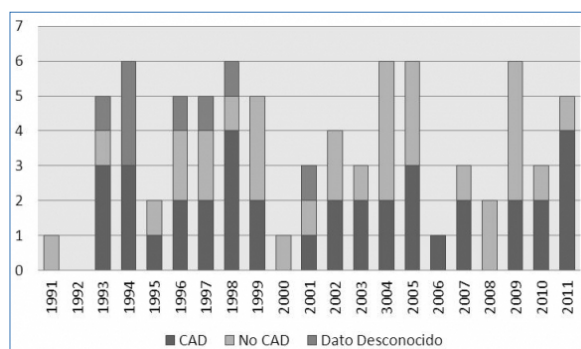


Figura 4.

En cuanto a los antecedentes personales, el 91% no contaba con antecedentes de interés, 2 niñas presentaban menarquia reciente, y uno, enfermedad celíaca. Se recogió el dato de haber recibido lactancia materna en 36 casos, siendo la repuesta positiva en el 72%. En relación a los antecedentes familiares de primer y segundo grado, el 36,8% tenía antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2; el 17,1% de diabetes *mellitus* tipo 1; el 5,3% de diabetes gestacional y el 5,3% de otra enfermedad autoinmune (un caso de vitiligo, dos hipotiroidismos autoinmunes, una enfermedad celíaca).

El motivo de consulta predominante fue poliuria, polidipsia y pérdida de peso (80,5%); el resto de los niños acudió por vómitos, malestar general, nicturia o infecciones intercurrentes. La mediana de días de evolución antes de consultar fue de 20 días (p_{25-75} 7,75-30). Dos pacientes presentaron síntomas neurológicos (somnia). La media de estancia hospitalaria fue de $9,9 \pm 3,8$ días. La mortalidad y las secuelas neurológicas fueron del 0%. Debutaron con cetoacidosis 38 pacientes (54,3%), uno de cada seis casos fue grave (14% del total). No se constató tendencia descendente en la incidencia de cetoacidosis al debut ($p=0,6$) (Figura 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para glucemias ($p=0,3$), días hasta el diagnóstico ($p=0,2$), ni estancia hospitalaria ($p=0,4$) en función de la gravedad de la cetoacidosis.

En cuanto a los datos de laboratorio al ingreso, la media de glucemia fue de $432,4 \pm 152,7$ mg/dl, media de pH $7,28 \pm 0,15$, media de bicarbonato $16,3 \pm 7,98$ mEq/l, media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $11,7 \pm 2,3$ %. Se solicitó péptido C en 31 casos, siendo normal en 12 niños (38,7%), y bajo en 19 (61,3%).

La determinación de anticuerpos anti-células β -pancreática al debut arrojó los siguientes resultados: en 36 pacientes se realizaron anticuerpos ICA (5 positivos); en 28 GAD (14 positivos); en 26, IA2 (19 positivos); y en 20 IAA (5 positivos) (Tabla 1). Se solicitaron anticuerpos antitiroideos: anti-tiroglobulina a 19 pacientes (2 positivos), anti-TPO 41 pacientes (7 positivos); anticuerpos de enfermedad celíaca: anti-endomisio 20 pacientes (2 positivos), anti-reticulina 4 pacientes (1 positivo), anti-gliadina 17 pacientes (2 positivos), anti-transglutaminasa 33 pacientes (2 positivos). Al debut los anticuerpos positivos correspondieron a un paciente con tiroiditis autoinmune y otro con enfermedad celíaca (diagnosticada previamente). El resto de anticuerpos se realizaron durante el seguimiento.

Anticuerpos al Debut		
	Realizados	Positivos
ICA ^a	36	13,8%
GAD ^b	28	50%
IA2 ^c	26	73,1%
IAA ^d	20	25%

^a ICA: anticuerpos anti-islole, ^b GAD: anticuerpos anti-decarboxilasa de ácido glutámico, ^c IA2: anticuerpos anti-proteína tirosina fosfatasa, ^d IAA: anticuerpos anti-insulina (IAA)

Tabla 1. Anticuerpos anticélula beta-pancreática al debut de DM1.

Al comparar los diferentes grupos etarios entre sí, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucemia ($p=0,3$), tiempo de evolución ($p=0,15$), ni en la presencia de cetoacidosis al debut ($p=0,8$). Sin embargo, sí se obtuvieron para el valor de hemoglobina glicosilada ($p=0,02$) que fue inferior en el grupo de 0 a 4 años ($10\% \pm 1$), comparado con los demás (5-9 años: $11,0 \pm 1,9\%$ y 10-14: $12,0 \pm 1,4\%$).

DISCUSIÓN

La mayor parte de las características de la muestra coinciden con las descritas en publicaciones

anteriores. No existen diferencias de incidencia por género al igual que en otras regiones del país y del mundo⁽¹¹⁾. El grupo etario predominante fue el de 5 a 9, secundado por el de 10 a 14 años.

En cuanto al predominio en meses fríos que se describe en otras publicaciones^(12,13), la muestra presentó características diferentes con incidencias predominantes y similares en verano y otoño.

El riesgo de padecer DM1 aumenta significativamente en los familiares de primer grado⁽²³⁾. En nuestra población el 17% tenía antecedentes familiares de la enfermedad y solo el 37% no tenía ningún antecedente relevante. Sin embargo, en el caso de los antecedentes personales, los mismos resultan anodinos para la gran mayoría de la muestra.

La incidencia anual de DM1, establecida en $18,8/100.000$ por año, se encuentra en niveles altos respecto a los diferentes países del mundo⁽¹⁾ y cercana a la media de Castilla y León que se halla en torno a $22,22/100.000$ ⁽²²⁾. La incidencia de cetoacidosis al debut, que fue de 54,3%, también se encuentra en niveles altos respecto a datos mundiales, que varían entre un 15% y un 70% en Europa y Estados Unidos⁽²⁴⁻²⁸⁾. En España su frecuencia al diagnóstico de la enfermedad se estima entre un 25 y un 40%⁽²⁹⁾. Ambos datos han permanecido estables los últimos 21 años, sin hallar disminución ni aumento en los mismos.

La presentación clínica fue poliuria, polidipsia y pérdida de peso, como es habitual^(30,31). El tiempo entre inicio de los síntomas y diagnóstico es elevado.

A diferencia del estudio realizado en Galicia⁽²¹⁾ en los años 2001-2002, no encontramos diferencias en la incidencia de cetoacidosis, los niveles de glucemia, ni el tiempo de evolución entre los diferentes grupos etarios. Pero, al igual que en dicho estudio, la HbA1c presentó niveles más bajos en los niños más pequeños.

En resumen, en nuestra población no se observa una tendencia al alza significativa en la incidencia de DM1. Si bien en el análisis de regresión de joinpoint se encontró un porcentaje anual de cambio del 6%, éste no resultó estadísticamente significativo ($p=0,2$) y no encontramos cambios en la tendencia durante el periodo estudiado. Tampoco observamos una disminución en la cetoacidosis al diagnóstico, como cabría esperar del trabajo realizado en educación y la mejora en el acceso a la atención sanitaria. Por lo tanto, debemos aumentar la formación de todos nuestros profesionales sobre la enfermedad para intentar mejorar estos resultados, y ofrecer así a nuestros pacientes la mejor atención posible.

Referencias Bibliográficas

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23(10):1516-1526.
2. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100:84.
3. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92:737
4. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1066.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317:1390.
6. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373:2027.
8. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
9. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
10. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556.
11. Dabelea D, Bell RA, et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
12. Fleeger F, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL. Age, sex, and season of onset of childhood diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979;63:374-379.
13. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28:811.
14. <http://www.ine.es>
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11-61
16. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-194
17. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. European Society for Paediatric Endocrinology / Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-e140.
18. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-1159.
19. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007;8:28-43.
20. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11: 297-304.
21. Cepedano Dans A., Barreiro Conde J., Pombo Arias M. y 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(2):123-7.
22. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De la Torre Santos S y col. Epidemiología de la Diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las Provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):15-21.
23. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93.
24. Levy-Marchal C, Papoz L, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992;9:279-284
25. Levy-Marchal C, Patterson Cc, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): B75-B80.
26. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden: a 2-year population study. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A421.
27. Rewers A, Klingensmith G, Davis C Et Al. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 1):A63.
28. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child.* 1996;75:410-415
29. <http://www.seep.es>. Grupo de trabajo de Diabe-

- tes. Sociedad Endocrinología Pediátrica. España.
30. Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kerhree M, Hub R, Rnake M, Varying clinical presentation at onset of type 1 diabetes mellitus in children-epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatric Diabetes* 2003;2:147-53
31. Alcázar Villar MJ, García Sánchez_Montejo F, Alonso Blanco M, Barrio Castellano R. Diabetes

en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas. *Av Diabetol* 2001;17:49-54

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.