

# ¿Qué ha cambiado en los últimos 19 años en nuestra población de niños diabéticos tipo 1 al debut?

What has changed in the onset of type 1 diabetes over the last 19 years, in our children

Andrea Bernal González<sup>1</sup>, Ignacio Díez López<sup>2</sup>, Ainhoa Sarasua Miranda<sup>2</sup>, María Isabel Lorente Blázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatría. Facultad de enfermería y medicina, UPV/EHU. Vitoria-Gasteiz, Álava

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava

## Resumen

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica asociada con la degeneración de las células β-pancreáticas que resulta en una incapacidad para la producción de insulina. Pese a los avances realizados, aún se desconoce con precisión cual es la etiopatogenia de esta enfermedad. Las actuales hipótesis orientan hacia un origen multifactorial, lo que ha suscitado el interés por la realización de estudios epidemiológicos a nivel mundial con el fin de estudiar otros factores ambientales implicados en el desencadenamiento de la respuesta autoinmune. **Objetivos.** Analizar los cambios epidemiológicos acontecidos en los últimos diecinueve años sobre la población diabética menor de 15 años en Álava (País Vasco) y estudiar el impacto de factores ambientales y sociales, como la inmigración, sobre la incidencia y severidad de la enfermedad. **Material y métodos.** Los datos empleados se han recogido retrospectivamente por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Álava (HUA) a partir de la historia clínica de los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Álava entre los años 2000 y 2018. Se analizaron las siguientes va-

riables en 87 menores: sexo, edad al diagnóstico, forma de manifestación (hiperglucemia más síntomas cardinales o cetoacidosis), hemoglobina glicosilada (HbA1c) al debut y nacionalidad (nativo o inmigrante). Se han realizado los contrastes de hipótesis, para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas, empleando un nivel de confianza del 95%. **Resultados.** Se han detectado 87 debuts diabéticos en Álava, 72,4% en nativos y 27,6% en inmigrantes mayoritariamente de origen magrebí, con una tasa de incidencia total de 11,02 c/10<sup>5</sup> h-a. La incidencia de DM1 es mayor en el colectivo inmigrante respecto a la observada en los nativos (35,1 vs. 8,72 c/10<sup>5</sup> h-a), siendo el grupo etario de 10 a 14 años el más numeroso (15,26 c/10<sup>5</sup> h-a), sin observar diferencias por sexo ( $p>0,05$ ). 30 pacientes (34,5%) debutaron con cetoacidosis, la mayoría de los casos fueron moderados (53,3%), con una proporción similar de casos en nativos (33,3%) e inmigrantes (37,5%). Los niños de 10 a 14 años reportaron las cifras más elevadas de HbA1c y de debuts cetoacidóticos. **Conclusiones.** Álava presenta una incidencia alta de DM1, mayor en inmigrantes que en nativos y en el grupo etario de 10-14 años. Un nivel de glucemia más elevado en los niños más mayores se relacionó con tasas de cetoacidosis más altas. Estos resultados apoyan el punto de vista de que algunos factores socio-culturales y/o ambientales presentes en los países de acogida, podrían contribuir en la incidencia de enfermedades metabólicas como la DM1.

## Correspondencia:

Andrea Bernal González  
Pediatría, Facultad de enfermería y medicina  
UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Álava  
E-mail: bernalandrea1010@gmail.com  
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus

*Palabras clave:* Diabetes mellitus tipo 1, Incidencia, Cetoacidosis, HbA1c, Inmigrante

## Abstract

**Background.** Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease associated with  $\beta$ -pancreatic cell degeneration that results in an inability for insulin production. Despite the progress made, it is still precisely unknown what is the etiopathogenesis of the disease. The current hypotheses are oriented towards a multifactorial origin, which has attracted interest in conducting epidemiological studies worldwide in order to study other environmental factors involved in triggering the autoimmune response.

**Objectives.** To analyze epidemiological changes in the last nineteen years on the diabetic population under the age of 15 in Alava (Basque Country) and to study the impact of environmental and social factors, such as immigration, on the incidence and severity of the disease. **Material and methods.** Material and methods: The data used have been collected retrospectively by the Pediatric Endocrinology Service of the University Hospital of Alava (HUA) from the medical history of DM1 cases in children under 15 years of age recorded in Alava between 2000 and 2018. The following variables were analyzed in 87 minors: sex, age at diagnosis, form of manifestation (hyperglycemia plus cardinal symptoms or ketoacidosis), glycosylated hemoglobin (HbA1c) on debut and nationality (native or immigrant). Hypothesis contrasts have been performed to assess whether there are statistically significant differences, using a 95% confidence level. **Results.** 87 diabetic debuts have been detected in Alava, 72.4% in natives and 27.6% in mostly Maghreb immigrants, with a total incidence rate of 11.02 c/10<sup>5</sup> h-a. The incidence of DM1 is higher in the immigrant collective compared to that observed in the natives (35.1 vs. 8.72 c/10<sup>5</sup> h-a), with the age group being 10 to 14 years the largest (15.26 c/10<sup>5</sup> h-a), with no differences by sex ( $p>0.05$ ). 30 patients (34.5%) debuted with ketoacidosis, most cases were moderate (53.3%), with a similar proportion of cases in natives (33.3%) immigrants (37.5%). Children 10 to 14 years old reported the highest numbers of HbA1c and ketoacidosis debuts. **Conclusions.** Alava has a high incidence of DM1, higher in immigrants than in natives and in the age group of 10-14 years. A higher blood glucose level in older children was related to higher rates of ketoacidosis. These results support the view that some socio-cultural and/or environmental factors present in host countries could contribute to the incidence of metabolic diseases such as DM1

**Key Words:** *Type 1 diabetes mellitus, Incidence, Ketoacidosis, HbA1c, Immigrant*

## Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune originada por la destrucción irrever-

sible de las células  $\beta$  del páncreas. A pesar de que el debut puede tener lugar en cualquier etapa de la vida, es en la infancia donde alcanza una mayor incidencia, suponiendo más del 90% de los casos de diabetes en menores de 15 años <sup>(1)</sup>. En los últimos años, se ha observado un notable incremento en el número de pacientes diagnosticados de DM1, así como una disminución de la edad media al diagnóstico de la enfermedad <sup>(1)</sup>. Aunque su incidencia sigue siendo mayor en la pubertad, el número de debuts en menores de 6 años ha aumentado <sup>(2)</sup>. En España, se han llevado a cabo estudios epidemiológicos de DM1 en casi todas las comunidades autónomas, con el fin de recopilar datos actualizados sobre incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus en menores de 15 años.

Los países nórdicos como Finlandia, que históricamente han presentado las tasas de incidencia de DM1 más altas, con hasta 64,2 casos nuevos/100.000 niños/año en ciertas regiones <sup>(2,3)</sup>, se han mantenido con cifras estables a lo largo del tiempo, mientras que países que presentaban una incidencia media o baja, han mostrado un incremento significativo en las tasas anuales de casos nuevos de la enfermedad, incluso a edades más tempranas. Si bien la susceptibilidad genética ha demostrado jugar un papel importante en la modificación del riesgo de diabetes, como demuestra el alto grado de concordancia presente entre gemelos <sup>(4)</sup>, el aumento de la incidencia de la enfermedad es demasiado rápido para estar causado sólo por cambios genéticos. De hecho, es frecuente que la incidencia de DM1 en niños inmigrantes se iguale a la de la población de residencia <sup>(5)</sup>, lo que hace suponer la participación de factores exógenos en la patogenia de la enfermedad. En nuestro propio entorno destacamos en trabajo de Vizcaya <sup>(6)</sup> de hace unos años, donde los autores ponen de manifiesto las características epidemiológicas de su serie de casos clínicos.

Las tasas de incidencia de cetoacidosis en el momento del diagnóstico de diabetes varían internacionalmente <sup>(7)</sup>, aunque son varios los estudios que señalan que precisamente los países con tasas más altas de incidencia y prevalencia de diabetes tipo 1 tienen tasas más bajas de cetoacidosis diabética <sup>(7)</sup>. En nuestro país, gracias a trabajos de campañas informativas como el Grupo de Oyarzabal <sup>(8)</sup> y colaboradores y del Grupo de Diabetes de la SEEP <sup>(9)</sup>, permitió reducir significativamente la prevalencia en nuestro país de CAD al debut casi un 33%. Sin embargo, los clínicos tenemos la sensación subjetiva de que la frecuencia de CAD está viéndose aumentada, sobre todo en algunos colectivos.

Los estudios epidemiológicos en inmigrantes representan una oportunidad única para evaluar el efecto

to de las modificaciones ambientales en la incidencia y las características clínicas de los niños con diabetes tipo 1<sup>(10)</sup>. En nuestro país, y concretamente nuestra región, ha aumentado el número de familias venidas de otros países en los últimos 20 años, el cual ha compensado el envejecimiento poblacional y el menor número de nacimientos<sup>(11)</sup>. Este flujo migratorio es predominantemente de personas procedentes de América latina, el Magreb y África Subsahariana. La incidencia de DM tipo 1 en estos países de origen o bien es desconocida o bien es inferior y difiere significativamente de la nuestra<sup>(2)</sup>. De todas maneras, esta diferente incidencia podría ser reflejo de causas ambientales, genéticas o sanitarias en esos países de origen. La cuestión es saber que influencia tiene estos hechos en la prevalencia de nuestro país cuando esas poblaciones acuden en búsqueda de una mejora de sus condiciones de vida. En el caso concreto de Álava, el 11,8% de la población menor de 15 años es de origen inmigrante a fecha de hoy, frente al 7,7% de la media de Euskadi<sup>(12)</sup> o el 8,9% de España<sup>(11)</sup>. En la **Tabla 1** aparece la distribución de la población alavesa menor de 15 años según su origen.

Las principales fuentes estadísticas oficiales<sup>(12)</sup> permiten observar estos cambios epidemiológicos, los cuales ilustran un cambio de escenario no solo en nuestras calles, sino en el ámbito social y sanitario, tanto en la demanda de consultas como en la prevalencia de patologías.

**Tabla 1.** Distribución de la población menor de 15 años en Álava según su origen.

Región de nacionalidad	Población 0-15 años
Española	32.767
Países del Magreb	1.377
Otros África	993
América del Sur	559
Unión Europea	470
Pakistán	307
China	248
Resto de Europa	213
América Central	147
Otros Asia	49
América del Norte	16
Total población	37.146
<b>Total extranjeros</b>	<b>4.379</b>
<b>% extranjeros</b>	<b>11,8%</b>

Fuente: EUSTAT (Euskal Estadística Erakundea - Instituto Vasco de Estadística) 2018<sup>(12)</sup>.

## Objetivos

El objetivo del presente estudio es analizar las características epidemiológicas y sociales de la DM1 en la población pediátrica de nuestro entorno más cercano, las variables epidemiológicas y clínicas al debut, de pacientes diagnosticados en nuestro centro, único de referencia del entorno, de los últimos 19 años.

## Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre la epidemiología y cambios socio-sanitarios acontecidos en la población pediátrica diagnosticada de diabetes tipo 1 en nuestra área en los últimos 19 años. La facilidad en la inclusión de los casos se debe a que nuestro hospital es el único de la provincia que aglutina esta patología.

Criterios de inclusión: todos los pacientes diabéticos con edad inferior a 15 años diagnosticados entre enero de 2000 y diciembre de 2018. El diagnóstico de diabetes se realizó de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Criterios de exclusión otras formas de diabetes tipo MODY, tipo 2 y las secundarias a otras enfermedades. Los datos empleados se han recogido retrospectivamente por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Álava (HUA) a partir de la historia clínica de los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Álava entre los años 2000 y 2018. Se analizaron las siguientes variables en 87 menores: sexo, edad al diagnóstico, forma de manifestación (hiperglucemia más síntomas cardinales o cetoacidosis), hemoglobina glicosilada (HbA1c) al debut y nacionalidad (nativo o inmigrante); incluyendo a los niños nacidos en otro país y residentes en Álava durante al menos los 6 meses previos al debut y a aquellos niños nacidos en Álava, pero de padres con nacionalidad extranjera. La distribución por países de origen fue agrupada en: nativos, sur de Europa (Rumanía), Magreb (Argelia y Marruecos) y América del Sur (Colombia, Venezuela y Argentina).

Para el análisis de los resultados, el estudio se dividió en tres períodos de seis años cada uno, a excepción del último de siete años (2000-2005; 2006-2011; 2012-2018), que recogen aproximadamente tres generaciones distintas de niños agrupadas por sexenios; y la edad en tres grupos etarios de cinco años cada uno (0-4 años, 5-9 años y 10-14 años). Para el cálculo de las tasas de incidencia se emplearon los datos demográficos de la población general publicados por el Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT)<sup>(12)</sup>. La tasa de incidencia se calculó como el cociente entre el número de casos nuevos en relación con la población de riesgo por 100.000

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética (CAD) y clasificación de acuerdo a la severidad.

<b>Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD son:</b>
1. Hiperglucemia (glucemia en sangre >200 mg/dL; >11 mmol/L) 2. pH venoso <7,3 o bicarbonato sérico <15 mmol/L 3. Cetonemia (*) o cetonuria
La gravedad de la CAD se clasifica según el grado de acidosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: pH venoso &lt;7,3 o bicarbonato sérico &lt;15 mmol/L</li> <li>• Moderado: pH &lt;7,2 o bicarbonato sérico &lt;10 mmol/L</li> <li>• Grave: pH &lt;7,1 o bicarbonato sérico &lt;5 mmol/L</li> </ul>
(*) Aunque la determinación de beta-hidroxibutirato en sangre (BOHB) no está disponible universalmente, la concentración debe medirse siempre que sea posible; un nivel de 3 mmol/L es indicativo de CAD.

Fuente: ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*). *Clinical Practice Consensus Guidelines 2018* (1).

habitantes (menores de 15 años) por año (h-a). Se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética (CAD) y se clasificó de acuerdo a su gravedad en leve, moderada o severa en base a los criterios establecidos por el ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) en su última actualización del año 2018 (Tabla 2) (13). Como medida de asociación se empleó la *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%) calculado como el cociente entre las tasas de incidencia de debut diabético o cetoacidótico según las poblaciones consideradas. Se han realizado todos los contrastes de hipótesis, para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas, utilizando un nivel de  $p <0,05$ . Para estudiar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson. Para evaluar diferencias entre grupos, se ha utilizado la prueba de T-Student para la comparación entre variables cuantitativas de dos categorías y ANOVA para la comparación entre variables cuantitativas de tres categorías (grupo etario; periodo). La regresión de Poisson se utilizó para el estudio de tendencia temporal. Los datos se expresan en porcentaje, media, rango y desviación estándar. Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS v21.

Entre las limitaciones del presente estudio es preciso mencionar que, si bien, el equipo investigador es consciente de que el estudio de la incidencia es muy complejo y requiere del uso de varias fuentes aplicando el método captura/recaptura, el registro hospitalario resulta una fuente suficiente para estudiar la incidencia en nuestra población, puesto que no han existido menores diagnosticados en provincias limítrofes ni que se controlen por especialistas privados, ya que tampoco los hay en la provincia más allá del equipo investigador. Así mismo, estos datos han sido constatados con los datos existentes en el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Fuente Dr. C. Sola) respecto a los existentes de

las bases de datos oficiales según RGS y grupos diagnósticos por Comarca Sanitaria y edad.

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Araba.

## Resultados

Durante los 19 años de estudio, el número total de casos nuevos observados de DM1 en menores de 15 años en Álava (País Vasco) ha sido 87. Estos datos se corresponden con una incidencia anual media de 11,02 casos por 100.000 habitantes/año (IC95%: 10,08-11,94). La incidencia no difirió entre sexos, siendo de 11,63 (IC95%: 10,84-12,42) en niños y 10,38 (IC95%: 9,6-11,16) en niñas, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,453$ ). Sin embargo, sí que encontramos diferencias significativas entre grupos etarios, siendo de  $6,1 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$  (IC95%: -1,48-13,68) en el grupo de 0 a 4 años, de  $12,97 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$  (IC95%: 4,22-21,72) en los niños de 5 a 9 años y de  $14,46 \text{ c}/105 \text{ h-a}$  (IC95%: 9,67-19,25) en el grupo de 10 a 14 años ( $p<0,05$ ). En el análisis por periodos, se observa una tendencia creciente de la incidencia (7,94 vs. 11,06 vs. 12,97  $\text{c}/10^5 \text{ h-a}$ ) que supone un incremento anual calculado del 3,72%, pero estadísticamente no significativo ( $r=0,990$ ;  $p=0,088$ ). En lo que a la población inmigrante se refiere, encontramos 24 casos (27,6%), de los cuales 13 fueron niñas (54,2%) y 11 fueron niños (45,8%). La distribución según la procedencia se muestra en la Figura 1, siendo el origen Magrebí (fundamentalmente Marruecos) el mayoritario representando la mitad de los casos seguido de Latino América (en especial, Colombia) con un 42%. Tras comparar la incidencia de DM1 en la población pediátrica inmigrante (35,10  $\text{c}/10^5 \text{ h-a}$ ) respecto a la población nativa de Álava (8,72  $\text{c}/10^5 \text{ h-a}$ ), se observaron diferencias estadísticamente

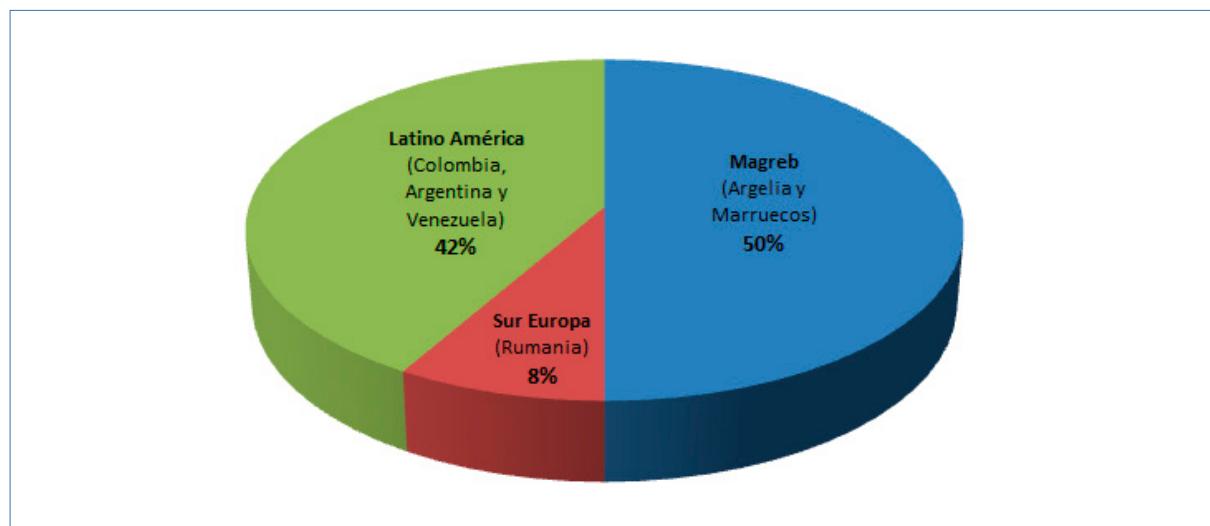


Figura 1. Distribución en porcentaje (%) de la nacionalidad de los menores inmigrantes con DM1.

Tabla 3. Distribución de la edad media en años según el grupo etario y la nacionalidad.

Grupo etario	Nacionalidad	Nº casos	Edad media (años)
0-4 años	Nativos	12	2,94 ± 1,21
	Inmigrantes	5	2,65 ± 1,6
	Total	17	2,87 ± 1,26
5-9 años	Nativos	24	7,27 ± 1,34
	Inmigrantes	10	6,91 ± 1,61
	Total	34	7,18 ± 1,41
10-14 años	Nativos	27	12,30 ± 1,33
	Inmigrantes	9	12,33 ± 1,37
	Total	36	12,31 ± 1,32

significativas ( $p<0,05$ ) de manera que los niños inmigrantes presentan, proporcionalmente, un riesgo per se cuatro veces superior de debutar con DM1 que los niños nativos (OR: 4,02; IC95%: 2,51-6,44).

La media de edad de los casos de DM1 diagnosticados entre 2000-2018 fue  $8,49 \pm 3,83$  años con un amplio rango comprendido entre 1,03-14,08 años. Las diferencias halladas según el sexo carecieron de significancia estadística ( $p=0,746$ ). En cuanto al análisis por períodos, la edad media al debut se mantuvo estable siendo  $8,83 \pm 3,46$  años en el período 2000-2005;  $8,23 \pm 4,19$  años en el período 2006-2011 y  $8,44 \pm 3,86$  años en el período 2012-2018. La Tabla 3 recoge la edad media por grupo etario y nacionalidad.

Se han analizado otros aspectos, como la presencia de cetoacidosis al debut. En total, 30 pacientes (34,5%) debutaron con cetoacidosis frente a un 65,5% (n=57) que no lo hizo. No se detectaron diferencias significativas con respecto al sexo ( $p=0,825$ )

ni tampoco según el origen, apareciendo cetoacidosis en el 33,3% de los nativos y el 37,5% de los inmigrantes (OR=1,2; IC95%: 0,45-3,19). En el análisis por períodos; de los 17 casos diagnosticados durante el primer período 2000-2005, se detectaron 7 casos de CAD (41,1% de ellos); de los 27 diagnósticos de DM1 durante el segundo período 2006-2011; 10 casos debutaron con CAD (37,0% de ellos); y en el último período, 13 de 43 niños debutaron con CAD, lo que se corresponde con el 30,2% de los casos de DM1 diagnosticados entre 2012-2018 (Figura 2). Por tanto, existe una tendencia lineal decreciente en la frecuencia de CAD al debut en el análisis por períodos, calculada en un -3,58%, aunque estadísticamente no resultó significativa ( $r=0,88$ ;  $p=0,315$ ). La Tabla 4 muestra los casos de CAD por cada grupo etario clasificados según la severidad, aunque las diferencias halladas entre los grupos de edad no alcanzaron la significancia estadística ( $p=0,738$ ). En el caso de los menores inmigrantes; el 22,2% de los debuts cetoacidóticos se consideraron leves; 44,4% moderados y el 33,3% severos.

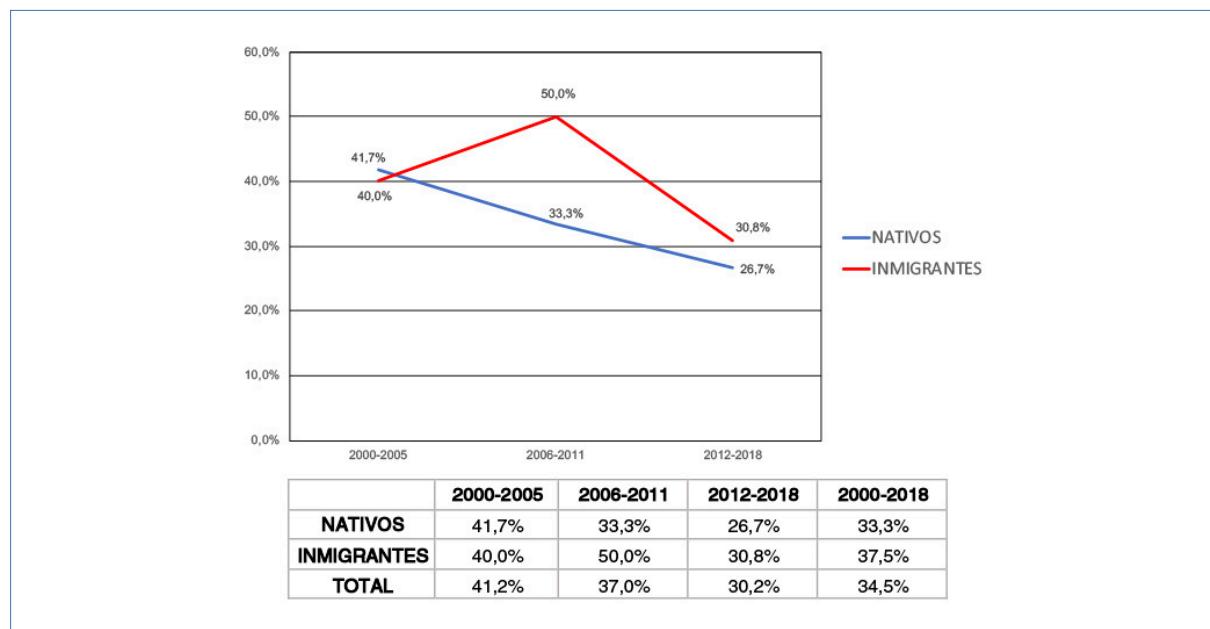


Figura 2. Distribución en porcentaje (%) de los debutos cetoacidóticos por periodo y nacionalidad.

Tabla 4. Distribución del número de casos de cetoacidosis (CAD) por grupo etario y gravedad.

Grupo etario	Gravedad	Nº casos CAD	Total
0-4 años	Leve	0	7
	Moderada	5	
	Severa	2	
5-9 años	Leve	2	10
	Moderada	5	
	Severa	3	
10-14 años	Leve	4	13
	Moderada	6	
	Severa	3	

Se estudió el valor de glucemia previo al debut mediante la determinación de las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c), resultando más elevada en los pacientes de mayor edad (12,01%; IC 95% 11,3-12,72%) y más baja en el grupo de 0 a 4 años (9,87%; IC95%: 9,1-10,64%). Para el grupo de 5 a 9 años los valores medios de la Hb1Ac fueron de 10,51% (IC95%: 9,84-11,18%). Estas diferencias resultaron estadísticamente relevantes ( $p<0,0001$ ), siendo significativamente superior en los pacientes de 10-14 años con respecto a los de 5-9 años ( $p=0,013$ ) y a los de 0-4 años ( $p=0,003$ ). El valor medio de HbA1c resultó semejante para nativos e inmigrantes ( $11,01 \pm 0,27$  vs.  $11,07 \pm 0,56$ ;  $p=0,970$ ). Las diferencias halladas según el sexo ( $p=0,262$ ) no alcanzaron la significancia estadística. Los pacientes con cetoacidosis presentaron valores medios superiores de HbA1c ( $11,55 \pm 2,38$ ) respecto a los que no debutaron con CAD ( $10,69 \pm$

1,98) al límite de la significancia estadística ( $p=0,088$ ) por lo que sería probable que con un aumento del tamaño muestral las diferencias resultaran significativas.

## Discusión

A lo largo de estos 19 años de estudio han acontecido 87 debutos diabéticos en Álava en menores de 15 años, lo que supone una incidencia media de 11,02 casos al año. Se trata de una incidencia clasificada como alta según la OMS <sup>(14)</sup>, similar a la de otras regiones del norte de España, pero inferior a la media española y otras regiones del sur del país<sup>(2)</sup>. Al igual que en otros países del sur de Europa <sup>(14)</sup>, se observó una tendencia creciente de la incidencia de DM1 que oscila desde la menor de 7,94 c/10<sup>5</sup> h-a registrada en el primer periodo, hasta

casi duplicarse en el último con  $12,97 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ . La edad media al debut en nuestra muestra fue de  $8,45 \pm 3,86$  años, resultados que contrastan con lo observado a nivel mundial<sup>(2,3)</sup> pero que se asemejan a los datos más recientes obtenidos en estudios epidemiológicos realizados en la provincia vasca de Vizcaya<sup>(6)</sup> y otras Comunidades Autónomas de España<sup>(15)</sup>, lo que hace pensar en un retraso en la edad al debut de DM1 y/o el aumento del número de casos en niños de mayor edad.

Tanto el grupo etario de 10 a 14 años, con una incidencia de  $14,46 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ , como el de inmigrantes, con una incidencia de  $35,1 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ , representan los subgrupos de mayor riesgo de padecer DM1 en nuestra población. Destaca la alta incidencia que presentan los inmigrantes residentes en nuestra provincia, que se sitúa al nivel de países con incidencias muy altas, como Suecia<sup>(16)</sup> con  $42,73 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ . En Álava, el colectivo inmigrante representa el 11,8% de la distribución poblacional total menor de 15 años, en cambio, el 27,6% de los debuts diabéticos fueron de niños inmigrantes, un cambio en la proporcionalidad que no cabría observar si el origen no supusiera un factor de riesgo para DM1. Torrabías-Rodas M. et al<sup>(17)</sup> en 2015, estudió la incidencia de diabetes tipo 1 en la población magrebí de Osona y Baix Camp en Cataluña, resultando mucho más alta en los niños magrebíes respecto a los nativos ( $37,1$  vs.  $11,2 \text{ c}/10^5 \text{ h-a}$ ;  $p<0,001$ ), con un riesgo tres veces superior para magrebíes. De manera semejante, en Álava, se observaron diferencias estadísticamente significativas con un riesgo proporcionalmente cuatro veces superior de diabetes tipo 1 en los inmigrantes con respecto a los nativos, siendo la mitad de los casos del Magreb.

Por otro lado, el 34,5% de los pacientes debutaron con cetoacidosis, mientras que el 65,5% no lo hizo. En comparación con otras CCAA; esta frecuencia se encuentra en los límites altos de las cifras reportadas de cetoacidosis como forma de presentación al debut (25-40%)<sup>(15)</sup>. A nivel europeo, se ha observado una relación inversa entre la frecuencia de cetoacidosis y la incidencia de diabetes, de manera que en general, esta forma de presentación al debut es más frecuente en los países con baja incidencia de la enfermedad, resultando un indicador de salud y calidad asistencial. Ejemplo de ello es el caso de Suecia, con tan solo un 12% de casos debutados con cetoacidosis<sup>(16)</sup>. Este patrón no se cumple a nivel mundial, donde países como Canadá<sup>(18)</sup> que tiene una de las tasas más altas de DM1, equiparable a la de países nórdicos de Europa, ha observado un incremento en el porcentaje de niños que debutan con cetoacidosis, mientras que en otras regiones como Brasil<sup>(19)</sup>, con baja tasa de DM1, presenta una tendencia decreciente en esta forma de presentación al diagnóstico. Este fenómeno contradictorio hace pensar, una vez más, en la

influencia de factores externos (p. ej., tipo de alimentación, deficiencia de vitamina D).

Analizándolo según el origen, aunque algunos estudios recientes han descrito una mayor presencia de cetoacidosis en niños inmigrantes<sup>(20)</sup>, en nuestra muestra no hemos encontrado estos resultados y la cetoacidosis se presentó en una proporción semejante en nativos (33,3%) e inmigrantes (37,5%). Según las recomendaciones en la clasificación de la severidad de la acidosis por la ISPAD<sup>(1)</sup> (Tabla 2), la mayor parte de los casos se consideraron moderados (53,3%) y a pesar de no hallar diferencias estadísticamente significativas en la comparación por grupos etarios ( $p=0,521$ ), el grupo de 10-14 años debutó con cetoacidosis con mayor frecuencia. Estos datos difieren de lo esperado según los resultados obtenidos por Oyarzabal Irigoyen M. et al<sup>(8)</sup> en 2012, en su estudio sobre la evolución de la incidencia y severidad de la cetoacidosis en España, entre cuyos resultados destacan una mayor incidencia de cetoacidosis en la población menor de 5 años y en especial en menores de 2 años ( $p<0,001$ ), y la predominancia de las formas leves respecto a las moderadas-graves (47,8% vs. 34,4% vs. 17,8%;  $p<0,0001$ ).

El valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una medida ampliamente utilizada para el control glucémico de los pacientes diabéticos<sup>(1)</sup>. Múltiples estudios en diversas poblaciones han demostrado que un manejo intensivo sobre el tiempo de hiperglucemia previo al debut, que resulta en concentraciones más bajas de HbA1c, se asocia a un menor riesgo de cetoacidosis<sup>(21,22)</sup> y a un retraso en el desarrollo de complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares propias de la diabetes<sup>(1)</sup>. En la línea de los datos reportados por Karges B et al<sup>(21)</sup>, las tasas más altas de cetoacidosis las observamos en pacientes con valores de HbA1c elevados y en adolescentes (10-14 años) presentando un rango promedio de HbA1c más elevado respecto a los hallados en los grupos de 0-4 años ( $p\le0,001$ ) y 5-9 años ( $p=0,028$ ). Estos resultados orientan hacia una evolución más lenta de la enfermedad en los niños que debutan a edades más tardías y una exposición mayor y más prolongada a hiperglucemias plasmáticas antes de ser diagnosticados. Al igual que Torrabías-Rodas M. et al<sup>(17)</sup>, que no encontraron diferencias en el aumento de complicaciones derivadas de la diabetes entre los nativos y los magrebíes, nosotros tampoco encontramos diferencias en el valor de HbA1c según el origen.

En conclusión, estudios como el nuestro demuestran la necesidad de un programa de prevención para mejorar la detección temprana de la diabetes tipo 1 y así reducir la tasa de cetoacidosis al inicio de la diabetes, al menos en población inmigrante. Nuestro trabajo refleja el cambio social que ha ex-

perimentado nuestro país en los últimos 19 años. Debemos atender a una población creciente, de orígenes étnicos diversos, de costumbres y modos de vida diversos; con una genética probablemente diferente y sometida a cambios ambientales al cambiar de país. La gran labor realizada en los últimos 19 años por el colectivo de endocrinios pediátricos en Álava debe ahora dirigir la mirada a esta otra realidad creciente, adaptando recursos, fortaleciendo la educación y prevención en patologías, como la DM1 y otras metabólicas que en estos colectivos vulnerables se pueden dar.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias Bibliográficas

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl 27):105-14. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
2. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3):189.e1-189.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.010>.
3. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-428. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8399>.
4. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetol*. 2002;45(1):21-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s125-002-8241-7>.
5. Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7(H):3-11.
6. Fernández Ramos C, Arana Arri E, Jiménez Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:71-76. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12354>.
7. Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res*. 2018; 50(3):209-22.
8. Oyarzabal M, García B, Barrio R, Torres Lacruz M, Gómez AL, González 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(3):669-71.
9. Gómez Gila AL, González Casado I, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Hermoso López F, et al. Cetoacidosis diabética en la edad pediátrica. Pautas de actuación. *Av Diabetol*. 2007; 23(3): 207-214.
10. Cadario F, Cerutti F, Savastio S, et al. Increasing burden, younger age at onset and worst metabolic control in migrant than in Italian children with type 1 diabetes: an emerging problem in pediatric clinics. *Acta Diabetol*. 2014; 51:263-267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0514-6>.
11. INE - Instituto Nacional de Estadística. Documentos. Movimientos migratorios exteriores. Enero 2020. Available at: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177000&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177000&menu=ultiDatos&idp=1254735573002).
12. Euskal Estadistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística. [Internet]. [Consultado 3 Enero 2020]. Available at: <http://www.eustat.eus/indice.html>.
13. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (S27):155-177. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>.
14. Green A, Patterson CC. EURODIAB TIGER Study Group Europe and diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetol*. 2001; 44(3):B3-B8.
15. Bertholt Zuber ML. Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica

- diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1. 20 años de evolución en Cantabria. Tesis doctoral. Universidad de Cantabria; 2016. Available at: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8335/TesisMLBZ.pdf?sequence=1>.
16. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetol.* 2014; 57(7):1375-1381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3225-9>.
  17. Torrabías Rodas M, Feliu Rovira A, Porcar Cardona I, Altimiras Roset J. Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix CampHigh incidence of type 1 diabetes in the immigrant population of Osona and Baix Camp. *An Pediatr.* 2017; 86(4):176-181.
  18. Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr.* 2020;221:165-173. e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.069>.
  19. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med.* 2012; 29(9):1142-7.
  20. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938-e945. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>.
  21. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(3):341-350. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0129>.
  22. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2002;287(19):2511-2518. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2511>.