



## EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 1 (DM1) EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

La necesidad e importancia de cuantificar la presencia de DM fue reconocida hace mucho tiempo. Una de las primeras descripciones que hacen referencia a la frecuencia de la enfermedad fue hecha por Galeno en el siglo II, donde se la define como una “condición rara”. En la misma época Areteo de Capadocia se refirió a ella como “no muy frecuente entre los humanos”. Maimónides en el siglo XII escribió que no había observado casos en las zonas frías de Europa y que era encontrada con frecuencia en el África cálida; así notó en Egipto 20 casos en un período de 10 años.<sup>1</sup> Sin embargo, la primera comunicación completa sobre la frecuencia y tendencia a nivel mundial fue hecha en el siglo pasado en la década del 70 por el Dr. Kelly West, quien resumió los estudios clínicos y los basados en poblaciones, poniendo en evidencia las falencias en la epidemiología de la DM1: disponibilidad de pocos estudios, la mayoría de ellos limitados a Europa y Estados Unidos, dificultad para efectuar comparaciones por falta de estandarización (empleo de diferentes definiciones, distintos grupos étnicos, y falta de métodos para evaluar la información obtenida).<sup>2</sup> Esta situación cambió en la década de los 80 cuando se reconoció la necesidad de métodos epidemiológicos más rigurosos para posibilitar comparaciones, monitorear diferencias geográficas y tendencias temporales, lo que llevó a la creación de proyectos tales como DIABetes MONDiale (DIAMOND), auspiciado por la Organización Mundial de la Salud,<sup>3</sup> y el estudio EURODIAB,<sup>4</sup> con el objeto de crear registros basados en poblaciones de niños y adolescentes menores de 15 años. Se utilizaron definiciones estandarizadas, formularios únicos y métodos de validación de la información.

En base a ellos se detectó una gran variabilidad en la incidencia de DM1, con una diferencia mayor a 350

veces entre distintas áreas geográficas: así Finlandia y Cerdeña mostraron una incidencia de 45/100.000.año y 38,8/100.000.año mientras que en algunas regiones de China fue de 0,1/100.000.año.<sup>5-7</sup> Numerosos países de América Latina participaron activamente en este esfuerzo. Más aún, se detectaron tendencias temporales independientes de cambios metodológicos.

Una revisión sistemática considerando las tendencias de las incidencias a nivel mundial para el período 1960-1996 mostró un aumento significativo en 24 de 37 estudios (65%), con una tendencia ascendente en otros 12 (32%), y solo un estudio (3%), reportó un descenso no significativo.<sup>8</sup> Datos más recientes del *EURODIAB Study Group*, basados en 20 registros poblacionales en 17 países predicen un aumento del doble en la incidencia de DM1 en niños menores de 5 años entre el 2005 y el 2020 y advierten que la prevalencia en los menores de 15 años aumentará en un 70%.<sup>9</sup> Estos datos confirman y exceden las predicciones anteriores.

En Estados Unidos, los datos del Registro de Allegheny County, Pensilvania, demostraron un rápido aumento en el período 1985-1989, siendo éste del 83% entre 1966 y 1989. En la última actualización se encontró una mayor incidencia entre afroamericanos que entre caucásicos, debido a un incremento de 3 veces en el grupo étnico de 15-19 (30,7/100.000 vs. 11,2/100.000). Parte de este incremento puede ser explicado por la inclusión de casos con DM2<sup>10,11</sup> o casos que presentaban características de los dos tipos de diabetes: obesidad con o sin signos de resistencia a la insulina (por ejemplo, presencia de acantosis nigricans) y evidencia de autoinmunidad (diabetes “doble”).<sup>12</sup>

Datos más recientes del estudio *SEARCH for Diabetes in Youth* de los Estados Unidos, un estudio multicéntrico cuyo objetivo es determinar la incidencia y

prevalencia de diabetes mellitus en la infancia y adolescencia, también confirman el aumento en la frecuencia de esta enfermedad.<sup>13</sup> En Chile, información del período de 1986 al 2003 en el área metropolitana de Santiago, Chile, muestra que la incidencia de DM1 en el sexo masculino, aumentó de un 2,05/100,000.año en 1986 a 8,44/100,000.año en el 2003.<sup>14</sup>

Los estudios de las tendencias temporales pueden proporcionar datos importantes para la comprensión de la etiología de la enfermedad, reflejando probablemente cambios ambientales más que diferencias en la susceptibilidad genética, conduciendo a la postulación de hipótesis que expliquen el aumento observado a nivel mundial. Esto lleva a pensar en el papel de eventos globales de amplia distribución.

Se podría postular que la reducción casi universal de las enfermedades infecciosas desempeñarían un papel importante, a través de una falta de exposición a una serie de agentes infecciosos en periodos tempranos de la vida; esto daría origen a una falla en el sistema inmune para regular respuestas potencialmente dañinas y llevar al desarrollo de distintas enfermedades como la DM1 y el asma.<sup>15</sup>

La nutrición infantil desempeña un papel importante en el desarrollo de la autoinmunidad. Se ha sugerido que el empleo de fórmulas alimentarias en base a leche vacuna podría incrementar el riesgo de autoinmunidad para las células  $\beta$ .<sup>16</sup>

Se ha implicado a múltiples virus patógenos en el proceso de autoinmunidad. Aun cuando algunos estudios no encuentran esta asociación, el estudio *DAISY (Diabetes Autoimmunity Study in the Young)* observó que la progresión del período de autoinmunidad hacia la aparición de DM1 puede aumentar después de una infección con enterovirus.<sup>17</sup>

Se ha relacionado la hipovitaminosis D con el desarrollo de DM1 basándose en los conocidos efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune y en la aumentada incidencia de DM1 en los países nórdicos con bajos niveles de exposición solar. Hallazgos recientes no parecen confirmar el papel de la carencia de vitamina D en la aparición de DM1.

Las hipótesis de la sobrecarga y el acelerador sugieren que factores de riesgos ambientales presentes en la era industrial, así como la obesidad, pueden acelerar el inicio de la DM1, por sobrecarga de las células  $\beta$  a través de un incremento en la demanda de insulina.<sup>18</sup> Es importante notar que 1 de cada 4 pacientes diagnosticados con DM1 en la infancia y adolescencia tiene sobrepeso.<sup>19</sup> Algunos estudios postulan que el aumento de la velocidad de crecimiento constituye el mejor predictor para la aparición de DM1. La obesidad materna previa al embarazo y el aumento de peso durante el mismo parecen ser predictores de la aparición de autoanticuerpos en niños con alto riesgo genético para desarrollar DM1.<sup>20</sup>

Es importante continuar los esfuerzos a nivel mundial para evaluar la frecuencia de la enfermedad y tratar de comprender las causas que pueden inducir la aparición de DM1, sin lugar a duda, un importante problema de salud pública. El desafío también incluye el nuevo espectro de diabetes en la población joven, incluyendo las formas monogénicas de diabetes, la DM2 y el fenómeno de diabetes “doble”.

INGRID M. LIBMAN

Profesora Asociada de Endocrinología Pediátrica y Diabetes, *School of Medicine, University of Pittsburgh*. Profesora Adjunta de Epidemiología, *Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh*. Investigadora Clínica y Endocrinóloga Pediátrica, *Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC)*, Pittsburgh, EE.UU.

Correo electrónico: [ingrid.libman@chp.edu](mailto:ingrid.libman@chp.edu)

ASTRID M. LIBMAN

Profesora Adjunta de Semiología Clínica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Presidente de la Sociedad de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario, Argentina.

Correo electrónico: [astridlibman@gmail.com](mailto:astridlibman@gmail.com)

## REFERENCIAS

1. Rosner F, ed. *Maimonides' Medical Writings*. Maimonides Research Institute; Haifa, 1984.
2. West KM. *Epidemiology of diabetes and its vascular lesions*. Elsevier; New York, 1978.
3. Karvonen M, Viik-kajander M, Moltchanova E, Tuomilehto J, Libman I, Laporte R. *Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide*. *Diabetes Care* 23: 1516-26, 2000.
4. EURODIAB ACE Study Group. *Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe*. *Lancet* 355: 873-6, 2000.
5. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, y col. *Record-high incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children*. *Diabetologia* 42: 655-60, 1999.
6. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. *Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999)*. *Diabetes Care* 27: 1623-9, 2004.
7. Yang Z, Wang K, Li T y col. *Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group*. *Diabetes Care* 21: 525-9, 1998.
8. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. *Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data in published incidence trends*. *Diabetologia* 42: 1395-403, 1999.
9. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G, and the 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* 373: 2027-33, 2009.
10. Dokheel T, The Pittsburgh Diabetes Epidemiology Research Group. *An epidemic of childhood diabetes in the United States? Evidence from Allegheny County, Pennsylvania*. *Diabetes Care* 16: 1606-11, 1993.
11. Libman IM, Laporte RE, Becker D, Dorman J, DrasH A, Kuller L. *Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania?* *Diabetes Care* 21: 1278-81, 1998.
12. Libman IM, Becker DJ. *Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes?* *Pediatric Diabetes* 4: 110-3, 2003.
13. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, y col. *Incidence of diabetes in youth in the United States*. *JAMA* 297: 2716-24, 2007.
14. Carrasco E, Pérez Bravo F, Dorman J, Mondragón A, Santos JL. *Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago de Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003)*. *Diab Metab Res Rev* 22: 34-7, 2006.
15. D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, y col. *Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164: 732-8, 2010.
16. Knip M, Virtanen SM, Seppa K, y col. *Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity*. *N Engl J Med* 363: 1900-8, 2010.
17. Stene LC, Oikarinen S, Hyoty H, y col. *Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. *Diabetes* 59: 3174-80, 2010.
18. Wilkin TJ. *The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes*. *Diabetologia* 44: 914-22, 2001.
19. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. *Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes*. *Diabetes Care* 26: 2871-5, 2003.
20. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, y col. *Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young*. *Diabetologia* 52: 2064-71, 2009.