

Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1

C. LUZURIAGA*, M. SAN ROMÁN**, A. ARGUMOSA***, L. CASTAÑO****, R. BILBAO****, F. LEYVA-COBIÁN**, P. SÁNCHEZ-VELASCO**, J. LLORCA*****

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad de Cantabria. **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Pediatra de Atención Primaria.

Hospital de Cruces. *Universidad del País Vasco. *****Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia, y produce un impacto muy importante en las previsiones socio-sanitarias, tanto a medio, como a corto plazo.

A pesar de los grandes avances en genética, inmunología, virología, metabolismo y otras áreas del conocimiento, aún no se saben con exactitud la etiología, fisiopatología y los mecanismos etiopatogénicos que producen la enfermedad. La diabetes mellitus tipo 1 también conocida como diabetes mellitus insulino-dependiente o (DMID), término utilizado, al igual que el de su "antónimo" para la diabetes tipo 2; diabetes no insulino-dependiente (DMNID), han sido recientemente desaconsejados por la ADA, debido a que esta clasificación define criterios de tratamiento en lugar de criterios etiológicos⁽¹⁾.

Bajo la denominación de diabetes mellitus tipo 1 se engloban aquellos casos de diabetes causados por la destrucción de las células β pancreáticas y que pueden presentar cetoacidosis. Es una diabetes mediada por inmunidad, se detecta una destrucción autoinmune en las células β del páncreas mediada por linfocitos T, en una población genéticamente susceptible expuesta a algunos factores ambientales de riesgo aún no totalmente conocidos. Aunque los avances genéticos de los últimos años son espectaculares, la diabetes se define, desde el punto de vista genético, como "enfermedad poligénica", son varios los genes responsables de la diabetes, hasta casi una veintena de regiones del genoma humano han mostrado algún indicio de ligamiento genético con la enfermedad⁽²⁾.

Los estudios epidemiológicos de DM tipo 1 son fundamentales no solo para investigar el papel que desempeñan los factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad, si no por la importancia de conocer las tasas de incidencia, ya que las tasas de incidencia son importantes para los gestores de la sanidad pública, en relación con la provisión de recursos de salud que precise la comunidad. Es importante evaluar la eficacia y efectividad de los programas de salud destinados a la diabetes, porque es una enfermedad que tiene riesgos a largo y corto plazo con aumento de la morbimortalidad en todos los países, y por tanto del gasto sanitario. En el año 2010 se calcula que habrá un 40% más de diabéticos que en 1998 y el aumento de la incidencia no se restringe a ningún grupo étnico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la diabetes tipo 1 está estrechamente relacionada con la edad, siendo muy baja durante los primeros meses de la vida (la diabetes neonatal no parece tener componente autoinmune)⁽³⁾, y alcanza un pico máximo coincidente con el desarrollo puberal. *Es fundamentalmente una enfermedad de la infancia y adolescencia, aunque puede presentarse a cualquier edad.*

La relación entre los sexos, en general, es similar, salvo un pequeño aumento en población masculina en Cerdeña, Oxford y Colombia.

Son comunes también las fluctuaciones estacionales en todas las poblaciones coincidiendo el máximo de incidencia con el final del otoño y comienzo del invierno⁽⁴⁻⁵⁾. A

pesar de la variabilidad estacional, las diferencias geográficas: pluviosidad anual, la humedad o la temperatura media no han podido demostrar correlaciones consistentes con la incidencia de diabetes y sin embargo, la enfermedad muestra marcadas variaciones de las cifras de incidencia entre razas y grupos étnicos, desde el inicio de los estudios epidemiológicos⁽⁶⁾. Así, el riesgo es mucho más elevado en población caucásica que en asiática o negra. Es mayor entre los europeos (en particular en finlandeses, suecos y daneses), mucho menor entre la gente de raza negra y extremadamente bajo en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico; por ejemplo, en Estonia o Islandia la incidencia es 2-3 veces inferior a la de los nórdicos. También hay diferencias evidentes en cada uno de los grupos y países indicando diferente susceptibilidad de las razas a la enfermedad⁽⁷⁾.

AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Nos planteamos si se ha incrementado la diabetes en la edad pediátrica en los últimos años, la respuesta es sí, tanto para la diabetes tipo 1⁽⁸⁾, como para la diabetes tipo 2⁽⁹⁾. De ahí la importancia de esta enfermedad para la práctica médica y para los gestores de la sanidad.

Algunos autores han llamado la atención sobre un incremento de la incidencia de la enfermedad en diferentes países en los últimos años. Este incremento se ha estudiado en varios países con estudios de incidencia, evolutivos –en largos períodos– publicados en diversos artículos. Dada la variada metodología utilizada por los diferentes autores en las investigaciones y la ausencia de ésta en amplias áreas hasta épocas recientes, es importante plantear el problema del aumento de incidencia de la DM tipo 1 recogiendo los datos realizados con metodología homogénea⁽¹⁰⁾, de ahí la importancia de estos estudios.

Estudios epidemiológicos de DM tipo 1 en el mundo

La OMS crea en 1990 el proyecto “DIAMOND” con un objetivo principal: investigar los patrones de incidencia de la DM tipo 1 en niños en un período de 10 años (1990-1999), estudio realizado con registros de población. Otros objetivos secundarios: profundizar en el conocimiento de los fac-

tores de riesgo, la mortalidad y las complicaciones. Participaron más de 90 centros de 50 países de todo el mundo⁽¹¹⁾.

Los datos en su mayoría están aportados por países de Europa y Norteamérica, donde los niveles de incidencias son altos y medios. Los datos de **África** (con una incidencia intermedia), **América del Sur** (incidencia entre muy baja e intermedia), Asia (incidencia baja), son aún escasos y de cortos períodos de tiempo, en general, no están basados en registros.

Según esta variación se ha propuesto la siguiente clasificación⁽¹²⁾:

- Incidencia muy baja: < 1/100.000/por año
- Incidencia baja: 1-4,99/100.000/por año
- Incidencia intermedia: 5-9,99/100.000/por año
- Incidencia alta: 10-19,99/100.000/por año
- Incidencia muy alta: > 20/100.000/por año

La incidencia de DM tipo 1 en el mundo (50 países, 100 centros, un total de 19.164 casos diagnosticados sobre una población de 75,1 millones de niños, desde 1990-1994, en edades de 0-14 años), es variable: desde 0,1/100.000 en **China** y **Venezuela**; **Japón** también cuenta con una incidencia baja, lo mismo que **Corea** 0,7/ 100.000, hasta alcanzar la cifra de 36,8/100.000 en **Cerdeña** y 36,5/100.00 para **Finlandia**; esto significa una variación en la incidencia superior a 350, calculadas sobre 100.000 habitantes⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Tanto **Israel** como **Kuwait** tienen incidencias media y alta al tener una importante población caucásica. Los países europeos tienen incidencias medias o altas. **Norteamérica** tiene una incidencia alta y **Australia** y **Nueva Zelanda** cuentan con incidencias también altas. Dentro de algunos países, como **China** e **Italia** la incidencia de la DM tipo 1 tuvo amplias variaciones (de igual forma que en **Cantabria** como explicaremos más adelante).

Estas diferencias raciales y geográficas parecen deberse a factores genéticos, como indica la diferente frecuencia de alelos de susceptibilidad o protección en las distintas poblaciones, pero tampoco se puede descartar el papel de los agentes ambientales (dieta, virus, etc.), en el inicio de la respuesta autoinmune contra el páncreas, como se pone de manifiesto en estudios de concordancia de gemelos⁽¹⁶⁾.

Estudios epidemiológicos de DM tipo 1 en Europa

A través del grupo de estudio prospectivo “EURO-DIAB”⁽¹⁷⁾ formado para recoger datos de una gran pobla-

ción, de diferentes regiones de Europa incluida Israel y así analizar la incidencia de la DM tipo 1 en niños hasta 15 años, y tener mayores conocimientos sobre las causas y patogénesis de la enfermedad, con datos prospectivos obtenidos a través de registros o con el método captura-recaptura. Inicialmente se recogieron un total de 16,8 millones de niños durante 1989 y 1990 de 24 regiones de Europa, de 26 centros; con una estimación fiable, superior al 90%, requisito fundamental para participar en el estudio. Se mostró la variación de la incidencia desde el 4,6 en **Grecia** al 42,9 en dos regiones de **Finlandia**, aunque se cumplía el gradiente norte-sur, con excepción de **Cerdeña** (30,2 casos por 100.000/ por año), se ha comprobado que hay una mayor incidencia en el sur de Europa que la esperada, como sucede con los datos aportados de población **española**.

Posteriormente participaron 44 centros y los datos de tendencia se evaluaron durante 6 años (1989-1994); 40 de ellos muestran un aumento de la incidencia, especialmente en el grupo de 0 a 4 años de edad (6,3%), seguido del de 5-9 (3,1%), y por último en el de 10-14 (2,4%). El aumento medio de la incidencia durante este período se sitúa en el 3,4% (2,5- 4,4%) por año. El rango de incidencia entre los diferentes países adscritos al grupo mostró una variación mayor de 10 veces, difícil de explicar por cuestiones genéticas únicamente.

El rápido aumento de la incidencia puede ser explicado por la influencia de factores ambientales, especialmente en pacientes de menor edad, en relación con posibles infecciones perinatales. El incremento en peso –en los primeros meses de vida– se ha indicado que aumenta 1,5 veces el riesgo de diabetes, sobre todo en las niñas⁽¹⁸⁾.

En un estudio prospectivo en **población sueca** realizado durante 20 años, se estudiaron a 8.358 niños que comenzaron la diabetes en el período de 1978-1997. La incidencia media anual fue de 26,4/100.000/ por año (en 1978 de 21,1 y en 1997 de 31,9) el incremento fue significativo con crecimiento logarítmico lineal de un 1,7% por año. No hubo diferencias entre niños y niñas, pero fue superior en niños menores de 5 años y de forma especial la observada en los últimos 10 años, con un aumento del 6,3% anual⁽¹⁹⁾. En otro estudio sueco⁽²⁰⁾ se demostró una disminución de la incidencia de la DM tipo 1 en el grupo de edad de 15 a 34 años, preferentemente en los años 1983-1986 y 1994-1996 (superior en mujeres), lo que indicaría que la incidencia acumulada en todos los grupos de edad es estable.

Estudios epidemiológicos en población española

En España no existen estudios de todas las provincias que permitan valorar las variaciones de la incidencia de DM tipo 1 en el tiempo; y algunos son de cortos períodos de tiempo. Los datos de que disponemos son suficientes para observar este incremento de la incidencia y para comprobar que no hay un gradiente norte-sur como ocurre de forma más evidente en Europa.

En la **Comunidad de Madrid** por el método captura y recaptura se estudió la incidencia en niños menores de 15 años de 1985-1988 es de 11,3 por 100.000/ por año⁽²¹⁾. No hay datos publicados más recientes.

En la **provincia de Salamanca**⁽²²⁾ en un estudio en niños menores de 15 años que abarca un período importante 1989-2000, donde no sólo analizan la incidencia, sino también la prevalencia muestran: la incidencia media de estos años es de 14, 89. Los 12 años de estudio están divididos en dos períodos, los 6 primeros años la incidencia media es del 10,62 y los 6 últimos es de 19,16. El incremento es notable del 80,4%. No hay diferencias significativas por sexos, medio rural/ urbano, ni en cuanto a la temperatura; aunque hay una tasa menor de incidencia en los meses de julio y agosto y mayor en noviembre y diciembre. La edad media al debut a lo largo de estos 12 años es de 8,55, en los 6 primeros años del estudio a los 6,99 años y en los 6 últimos debutaron con una edad media 10,2 años. La máxima incidencia en los 6 últimos años aparece en entre 10 y 14 años.

La prevalencia calculada es: 1,2/1.000 niños < 15 años (alta) y en el intervalo de edad 10-14 años asciende a 2,2 /1.000 (muy alta).

En la provincia de **Ávila** en edades de 0-15 años mediante dos fuentes de estudio en el período de 1987-1990 dan una incidencia de 14,9/100.000⁽²³⁾.

En un registro en **Aragón** a través de varias fuentes con un alto nivel de seguridad, la incidencia bruta encontrada en niños menores de 15 años para un período de estudio de 1991-1999 es de 18,6/100.000 habitantes/año⁽²⁴⁾.

El estudio **Catalán**⁽²⁵⁾, estudio prospectivo efectuado desde 1987 a 1990, en pacientes con edades inferiores a 30 años, la incidencia total fue de 10,7/100.000/por año y en edades < a 15 años de 11,5/100.000/año. No se observó incremento significativo de la incidencia, permaneciendo la misma alrededor de 12 casos por 100.000, con un riesgo relativo de 1,00 (0,96-1,04). La incidencia fue más alta en

invierno (diciembre-febrero) que en verano. Fue más elevada en hombres que en mujeres (12,0 frente a 9,3/100.000/año), curiosamente esta diferencia la ha presentado solamente la población de 14 años. La incidencia de **Cataluña** es más alta que la de otros países mediterráneos de Europa. Especificando la incidencia media de estos años por grupos de edad:

De 0-4 años = 4,4 (3,2-5,7); 5-9 años = 9,9 (8,5-11,4); 10-14 años = 17,5 (15,7-19,4); 15-19 años = 11,4 (9,9-13,0); 20-24 años = 11,3 (9,7-13,0); 25-29 años = 8,5 (7,2-9,9).

En la provincia de **Alicante** en población de 0-14 años, estudiaron niños en un período de 5 años 1988-1992 la incidencia fue de 16,7/100.000. Nuevamente no se cumple la baja incidencia de otras zonas mediterráneas de Europa⁽²³⁾.

En el **norte de España: País Vasco, Asturias y Navarra** también ha habido un incremento en la incidencia en los últimos años; anteriormente se había calculado una incidencia media inferior a 10/100.000 habitantes.

En el **País Vasco** han evaluado la incidencia de DMID en niños menores de 14 años residentes en Vizcaya desde enero de 1977 hasta diciembre de 1997, utilizando varias fuentes de información para la base de datos. La tasa de incidencia media en niños menores de 14 años es de 7,8/100.000 por año, [intervalo de confianza (IC)95% = 7,00-8,71]. Se ha observado un progresivo aumento de la incidencia durante este tiempo con valores que han ascendido desde 3,58/100.000 (IC 95% = 2,46-5,04) en 1977-79 una de las tasas más inferiores del norte⁽²⁶⁾; hasta 12,36 (IC 95% = 9,27-16,32) en el período 1995-97. Se observa una variación estacional de la incidencia, debutando el 39% de los casos en el período comprendido entre los meses de diciembre a marzo y sólo el 27% de agosto a noviembre⁽²⁷⁾.

En **Asturias**, estudios retrospectivos en edades de 0-14 años por un período que abarca 1991-1995, la incidencia es de 11,5, la incidencia en niños menores de 4 años es baja e inferior a la mitad de la media pediátrica, aumenta con la edad, para alcanzar un incremento en la edad puberal. No hay diferencias por género⁽²⁸⁾.

También ha habido un incremento, no constante, pero similar, **en los datos evaluados en Navarra**, zona cercana geográfica y étnicamente a Vizcaya, pero, sin embargo, con una incidencia más alta: en el período de 1975-1991 en población inferior a 15 años se alcanzó una incidencia

media de 9,54 /100.000 habitantes/año. La incidencia más baja fue en 1976 y la más alta 1990. Fue mayor para hombres que para mujeres (9,71/100.00 frente 7,86/100.000). Cuando se analizaron por grupos de edad fue más alta entre los 10-14 años. No hubo diferencias estacionales⁽²⁹⁾. Los datos más recientes que nos ha trascrito (aún no publicados) incluyen dos períodos de estudio: 1. para el período 1992-1995 dan una incidencia de 15/10.000 habitantes/año; 2. en el período de 1996-2001 la incidencia es de 14,1/100.000 habitantes/año.

En un reciente **estudio realizado en Andalucía** sobre una población algo superior a 3,5 millones de habitantes (provincias de **Granada, Málaga y Sevilla**), la incidencia media de la DM tipo 1 en niños de menos de 14 años durante los años 1998 al 2000, fue de 20,6/100.000. Las variaciones entre provincias no fueron significativas y los valores más altos de incidencia se observaron en la edad de 10 a 13 años (30,96%), siguieron los de 5-10 años (22,49%) y los más bajos de 0-5 años (12,37%)⁽³⁰⁾.

En la **provincia de Málaga**, se han hecho estudios en largos períodos, un período de 12 años desde 1982-1993, en niños de 0-14 años, método captura recaptura y muestran que la incidencia continúa aumentando; la incidencia media era de 14,3 por 100.000. Como otros investigadores han dividido el estudio en dos períodos, los 6 primeros años y los 6 últimos y se ha observado un progresivo aumento significativo de la edad de inicio comparando los dos períodos de estudio 7,8 ± 3,5 frente a 8,7 ± 3,4. La edad de comienzo más frecuente se encuentra entre los 10-13 años, seguida de la de 5-10 años y menor escala la de 0-5 años. En cuanto al sexo hay un predominio femenino en el segundo período. La incidencia media en los 6 primeros años fue de 11,8 (7,5-16,1) y en el segundo período, 6 últimos años de 16,85 (13,5-20,1) con un incremento del 42,3% y significación estadística. Observando una tendencia lineal hay 4 picos que ocurren cada 3 ó 4 años.

La prevalencia final se calculó en 0,78/1.000 en niños de esta edad^(23,30).

En **Extremadura**:

Se disponen de datos de **Badajoz** con un período de estudio que abarca 5 años, 1992-1995 con datos retrospectivos y desde 1996 con datos prospectivos, en población de 0-29 años y de varias fuentes. La incidencia media global fue de 17,6/100.000 (14,5-21,2).

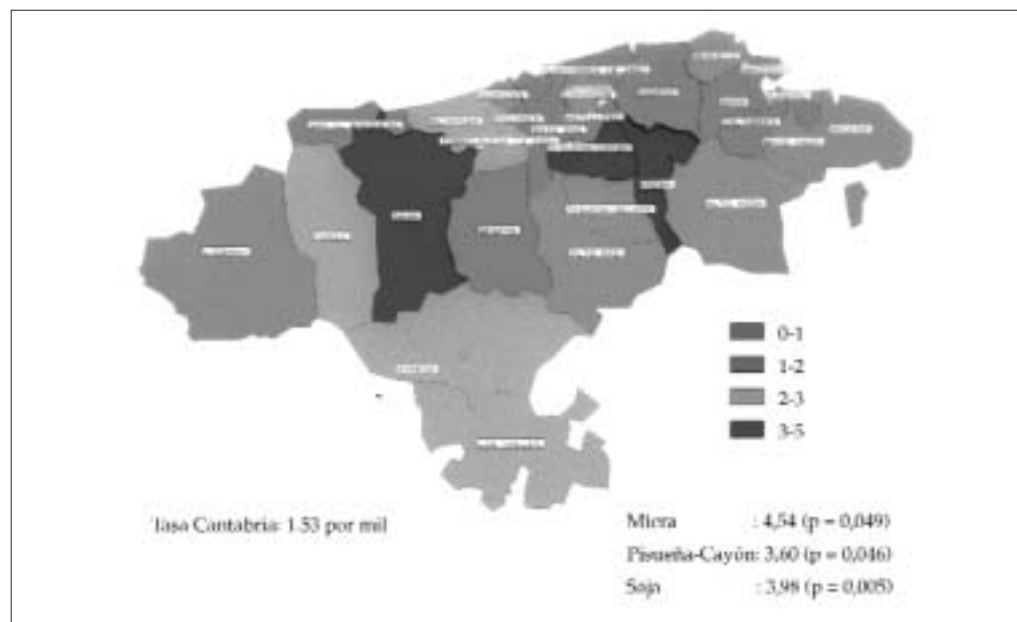


Figura 1. Prevalencia de DMID en <15 años T/1.000 habitantes por zonas de salud.

Separados por edades: la más alta se dió en niños de 10-14 años 23,4/100.000 (17,6-30,4), sin embargo, el conjunto de niños de 0-14 años fue de 8,8 /100.000 (6,9-11,1) y la de 14-29 años de 12,8/100.000 (11-14,7). No hubo diferencias estadísticas estacionales, aunque los meses de más incidencia fue durante el otoño e invierno (octubre fue el mes de incidencia más alta). Globalmente la incidencia en hombres fue más alta que en las mujeres (14,7/100.000 frente a 10,7/100.000⁽³¹⁾). Nuevamente los investigadores comentan que no se cumple el gradiente norte-sur.

Datos recientes (aún no publicados), analizados en la provincia de Cáceres dan una incidencia de 16,8/100.000/año en un período de estudio de 12 años; sin embargo, no encuentran diferencias significativas en las tasas de incidencia observadas por año.

ESTUDIOS EN CANTABRIA

En Cantabria se han hecho dos tipos de estudios:

1. Estudio. Corto período de tiempo, pero complementado con estudios genéticos. *Objetivos:*

1. **Estudiar la incidencia durante 6 años de DM en niños menores de 15 años** (1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1996), la población de Cantabria era de 527.326 habitantes, la población de riesgo (0-14 años) fue

de 96.528 (49.595 y 46.933 hombres/mujeres respectivamente) se trataba de niños nacidos en Cantabria, así como sus progenitores. Se utilizó como primera fuente los registros del hospital (es el hospital de referencia para toda la Comunidad), e informes médicos de los hospitales del área e información de todos los pediatras y endocrinólogos de la provincia, y como segunda fuente la Asociación Cántabra de Diabéticos. La incidencia media fue de 15,2 casos/100.000, con un rango de 9,3 en el año 1994 a 19,7 en el año 1997. Esta incidencia era la más alta publicada en población española de estas mismas edades y con la misma forma de registro, por encima de la incidencia de Madrid, Cataluña, Málaga y la más alta del norte, comparándola con Vizcaya, Asturias, Navarra⁽³²⁾.

2. **Ver como la tasa de incidencia varía según las diferentes zonas de Cantabria.** Aunque se trate de una comunidad pequeña, con una extensión de 5.289 km², con una densidad de población de 99,7 habitantes por km², subdividida en 102 municipios con un rango de población de 62 a 185.410. Siendo la más poblada y extensa la ciudad de Santander, pero no con la mayor tasa de prevalencia, sino que presenta una tasa media. *La tasa media se calculó en 1,53/1.000*, pero existen 3 zonas con tasas muy superiores 4,54 (p = 0,049), 3,61 (p = 0,046) y 3,98 (p = 0,005) (Figura 1). Las tasas de mayor preva-

lencia, superiores a 3, de la misma forma que las de menor con cero se caracterizan por alta endogamia con un porcentaje alto de consanguinidad (de los más altos registradas en Europa).

3. **Estudiar la participación de la genética; se analizaron los genes HLA de clase II de susceptibilidad y de protección en la población cántabra de diabéticos.** Se comparó una población de DIMD frente a controles y con una población donde la incidencia de la diabetes es de cero en el periodo estudiado. Más del 90% de los pacientes es portador de los antígenos de clase II HLA-DR3 o -DR4 y aproximadamente el 30% de los diabéticos son heterocigotos DR3/DR4. El genotipo DR3/DR4 confiere el mayor riesgo a diabetes probablemente a través de un modo de acción sinérgica, seguido de la homocigosidad DR4 y DR3, respectivamente⁽³³⁾. Posteriormente, se ha observado que determinados subtipos HLA-DQ, en desequilibrio de ligamiento con los antígenos HLA-DR, también influyen sobre la susceptibilidad genética a la enfermedad. En concreto, algunos autores sostienen que los haplotipos DQA1*0301-DQB1*0302 (ligado a HLA-DR4) y DQA1*0501-DQB1*0201 (ligado a HLA-DR3) presentan la asociación más fuerte con diabetes tipo 1⁽³⁴⁾. Por el contrario, el alelo DQB1*0602 (ligado a HLA-DR2) parece ejercer un efecto protector, que sería dominante sobre la susceptibilidad conferida por DQB1*0302 o DQB1*0201⁽³⁵⁾, habiéndose encontrado muy pocos pacientes con este genotipo⁽³⁶⁾. Otros estudios de funcionalidad muestran cómo las moléculas de protección DQA1*0102/DQB1*0602 y de riesgo DQA1*0301/DQB1*0302 poseen diferente afinidad y especificidad hacia los péptidos derivados de los autoantígenos insulina, GAD e IA2^(37,38). Resultados similares se han descrito para las moléculas DR, con las moléculas DR2 (DRB1*1501) presentando una mayor afinidad por los péptidos de proinsulina que las moléculas de susceptibilidad DR3 (DRB1*0301) 109, lo que permitiría un mayor reconocimiento de dicha molécula como algo propio y evitándose, por tanto, el ataque contra ella. La demostración de que los *loci* DQA1 y DQB1 son más importantes que DRB1 (o viceversa) es muy complicada, debido, sobre todo, al elevado desequilibrio de ligamiento que existe entre estos marcadores. Existen evidencias que indican que la totalidad del haplotipo HLA de clase II es importante para la aso-

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LOS FENOTIPOS MÁS SIGNIFICATIVOS

Fenotipo	DMID	Controles	P
DRB1	n = 86	n = 100	
DR3	25,5%	9%	<0,0068
DR4	44,2%	9%	<0,0000004
DR15	3,5%	16%	<0,005
DQB1	n = 86	n = 100	
DQ3	47,7%	22%	<0,0023
DRB1-DRB1	n = 43	n = 50	
DR3-DR4	30,3%	17,5%	<0,000028
DQB1-DQB1	n = 43	n = 50	
DQ2-DQ3	46,5%	12%	<0,00022

ciación a diabetes y estudios recientes demuestran que, incluso en presencia de los haplotipos DQA1*0301-DQB1*0302 y DQA1*0501-DQB1*0201, el alelo DRB1*0403 confiere protección mientras que DRB1*0401 y DRB1*0405 se asocia con riesgo⁽³⁹⁾. La distribución de los fenotipos más significativos en la población cántabra ha dado los siguientes resultados:

- Son portadores de los antígenos de clase II HLA-DR3 el 25,5% $p < 0,0068$, frente al 9% de los controles, pero es más frecuente el DR4 que está presente en el 44,2 con $p < 0,000004$ y aproximadamente el 30% de los diabéticos son heterocigotos DR3/DR4. El genotipo DR3/DR4 que confiere el mayor riesgo a diabetes probablemente está presente en el 30,3% de los pacientes frente al 17% de los controles con $p < 0,000028$ (Tabla I).
- En población vasca, muy próxima a la nuestra es más frecuente el DR3 (51%) en lugar del DR4 (19%). Nuestra población es más común con lo descrito en otras poblaciones de etnia caucásicas (Tabla II).
- La distribución por haplotipos es frecuente además del DR3-DR4 en cuanto al (DRB1-DRB1) y (DQB1-DQB1), la presencia del DQ2-DQ3, que se encuentra en el 46,5% de población diabética frente el 12% en los controles con $p < 0,00022$ (Tabla I).
- En cuanto a la distribución de alelos es el más importante y significativo la presencia de 0402, seguida del 0405 y 0301 para el DRB1; 0302 y 0201 para el DQB1 y el 0301 para el DQA1 (Tabla III).
- La distribución de más riesgo encontrada ha sido para la siguiente asociación de alelos (DRB1-DQA1-DQB1), 0402-0301-0302 y 0405-0301-0302 (Tabla III).

TABLA II. TIPAJES GENÉRICOS EN UNA DETERMINADA POBLACIÓN CÁNTABRA VS RESTO DE POBLACIÓN ESPAÑOLA

Subregión	Pasiegos	Españoles	P
DR1	6,81%	11,3%	NS
DR10	2,27%	4,08%	NS
•DR15	25%	10,71%	0,0141
DR16	0%	2,04%	NS
DR8	2,27%	4,08%	NS
DR11	12,87%	9,18%	NS
DR12	0%	0%	NS
DR13	9,84%	8,16%	NS
DR14	0%	2,55%	NS
•DR3	3%	13,77%	0,0127
DR4	17,4%	13,26%	NS
DR7	19,69%	19,38%	NS
DR9	0%	1,53%	NS
DQ2	20,8%	29,18%	NS
DQ3	33,3%	26,48%	NS
DQ4	2,08%	3,2%	NS
DQ5	14,58%	22,16%	NS
DQ6	29,16%	18,9%	NS

TABLA IV. DISTRIBUCIÓN FENOTÍPICA DE ALELOS DRB1 EN FAMILIAS VASCAS CON DM

DRB1	Frecuencias
DR1	15%
DR2	0%
DR3	51%
DR4	19%
DR5	1,4%
DR6	2,8%
DR7	6,4%
DR8	0,7%
DR9	2,1%
DR10	0%

Datos cedidos por el Grupo de Endocrinología Pediátrica Vasco.
Coordinado por el Dr. Castaño.

- La "población pasiega" de Cantabria de alta endogamia, donde la tasa de incidencia en DM es cero tiene un incremento de los HLA-II que confieren protección a la diabetes como es el DR15 con una incidencia del 25,5 frente al 10,71% en el resto de población española con $p < 0,01$ y una disminución del DR3 está presente sólo en un 3 frente al 13,77% en población española con $p < 0,01$ (Tabla IV).

TABLA III. ASOCIACIÓN DE ALELOS

Susceptibilidad		
DRB1	DQB1	DQA1
0301++	0302++	0301++
0401+	0201++	0501+
0402+++	0200+	
0405++		
DRB1-DQA1-DQB1		
0402-0301-0302+++		
0405-0301-0302+++		
0401-0301-0302+		
0301-0501-0201+		
Protección		
DRB1	DQB1	DQA1
1501	0602	0102
DRB1-DQA1-DQB1		
1501-0102-0602		

2. Estudio

Objetivo:

1. Estimación del incremento de la incidencia de DIMD en niños menores de 15 años nacidos en Cantabria desde 1977 hasta el 2001, en diferentes períodos de estudio.
2. Valoración de la edad, género, estación del año y/o mes del debut.
3. Corroborar la diferente incidencia según distintas zonas de Cantabria.
4. Valoración de los marcadores inmunológicos al debut con el estudio de anticuerpos anticélula β pancreática.

Pacientes y métodos:

Se utilizaron dos fuentes independientes para obtener los datos de los pacientes que debutaron en este período; en total 203 pacientes, de 0-15 años, cuyo diagnóstico DM tipo 1 se estableció según los criterios de la ADA:

- Registros de hospital de referencia (Marqués de Valdecilla) e informes del hospital comarcal y los pacientes de zonas colindantes con Cantabria, se recogieron con los registros del hospital de Vizcaya.
- Datos de la Asociación Cántabra de Diabéticos. La precisión del registro fue rigurosa e importante. Debido a la longitud del estudio los datos poblacionales se obtuvieron de las poblaciones estimadas por el INE de 1977 al 2001. Se obtuvieron datos de las distintas áreas de Salud. La incidencia de DM se expresó como el número

TABLA V. TENDENCIA EN EL NÚMERO DE CASOS

Años	Casos	Tasa por 100.000 (aproximada)*
1977-1981	12	16
1982-1986	21	28
1987-1991	58	76
1992-1996	61	80
1997-2001	53	70

p de tendencia (por ji al cuadrado): < 0,001.

TABLA VII. TENDENCIA EN LA EDAD DE COMIENZO

Años	≥ 5 años	< 5 años
1977-1981	4	8
1982-1986	16	5
1987-1991	46	12
1992-1996	49	12
1997-2001	48	5

p de tendencia (por ji al cuadrado): < 0,001 para los mayores de 5 años.
p de tendencia (por ji al cuadrado): = 0,325 para los menores de 5 años.

TABLA IX. ≤ 15 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	3,12	1,61-5,45
1982-1986	5,46	3,38-8,35
1987-1991	15,08	11,45-19,50
1992-1996	15,86	12,13-20,37
1997-2001	13,78	10,32-18,03

TABLA XI. < 5 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	8,96	3,87-17,66
1982-1986	5,60	1,82-13,07
1987-1991	13,44	6,95-23,48
1992-1996	13,44	6,95-23,48
1997-2001	5,60	1,82-13,07

de nuevos pacientes por 100.000 habitantes de cada grupo de edad. Hasta 1990 los datos se recogieron de forma retrospectiva y anualmente a partir de esa fecha se recogieron de forma prospectiva.

TABLA VI. TENDENCIA EN EL NÚMERO DE CASOS POR GÉNERO

Años	Hombres	Mujeres
1977-1981	8	4
1982-1986	4	17
1987-1991	32	26
1992-1996	31	30
1997-2001	28	25

p de tendencia (ji al cuadrado): < 0,001 para cualquiera de los dos géneros.

¿Hay desigualdad en el género? No: *p* = 0,420 (calculando la gamma de Goodman-Kruskal).

TABLA VIII. RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y EDAD AL DEBUT

	Hombres	Mujeres
≥ 5 años	88	75
< 5 años	15	27

p (por ji al cuadrado)=0,035; las mujeres debutan más pronto.

Si se comparan las medias de edad al debut separándolas por género: hombres: media = 9,15; desviación estándar = 3,88. Mujeres: media = 7,88; desviación estándar = 4,20. *p* (por *t* de Student) = 0,027.

TABLA X. ≥ 5 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	1,35	0,37-3,47
1982-1986	5,42	3,10-8,80
1987-1991	15,58	11,40-20,78
1992-1996	16,60	12,27-21,94
1997-2001	16,25	11,98-21,55

Estimación del incremento: estudio por años, género, edad

La incidencia media durante los 11 años (1990-2001) es de 16,14/100.000 personas año. Calculando por periodos más cortos hay una significación estadística, con una meseta en los últimos años. El aumento es significativo y se cumple, tanto si calculamos todos los casos juntos, como si lo analizamos por separado, hombres y mujeres; sin embargo, no hay diferencia entre hombres y mujeres.

El incremento de la incidencia por años también se cumple tanto si calculamos todos los casos juntos como si analizamos separando a la población por edades (Tablas IX a XI).

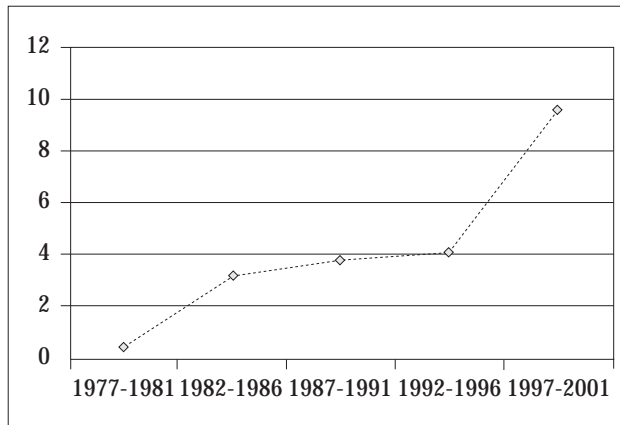


Figura 2. Incremento de DM tipo 1 en edades > a 5 años, a lo largo de los años.

Haciendo un estudio separándolo por edades, la incidencia más alta corresponde a los 10 años, y tiene cierto interés observar como entre los de 1 año a 2 años es la incidencia más alta de los niños pequeños menores de 5 años (Figura 2).

En la distribución por meses hay una tendencia a aumentar en el invierno (diciembre+enero+febrero), frente a otras estaciones, con un pico en agosto. Aunque no exista significación estadística ni por meses ni analizando por las estaciones del año.

Mes	Cifra	% con relación al total
Enero	25	12,3
Febrero	24	11,8
Marzo	14	6,8
Abril	15	7,3
Mayo	11	5,4
Junio	11	5,4
Julio	14	6,8
Agosto	20	9,8
Septiembre	15	7,3
Octubre	15	7,3
Noviembre	16	7,8
Diciembre	23	11,3

En nuestros resultados, destaca que:

1. El aumento de la incidencia con el tiempo es estadísticamente significativo para el total de casos (Tabla V).

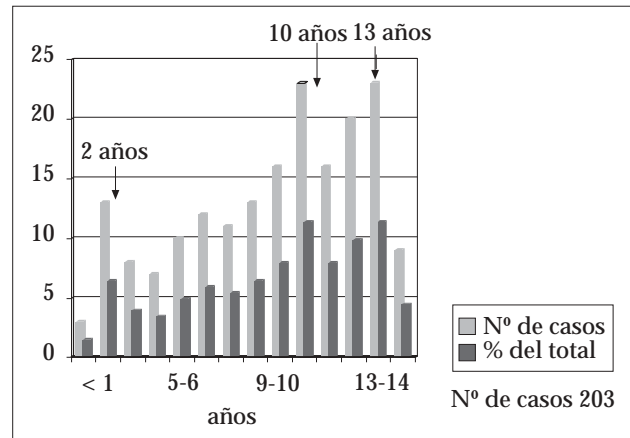


Figura 3. Incidencia por edades, especial atención a los 2, 10 y 13 años.

2. También es significativo para los mayores de 5 años, pero no para los menores de 5 años (Tabla VII).
3. El aumento en hombres y mujeres es similar (Tabla VI).
4. En cambio, dividiendo el número de casos de mayores de 5 años entre los menores de 5 años, la tendencia es claramente creciente desde 0,5 (en el período 1977-1981) hasta 9,6 en el período 1997-2001 (Tabla VIII, Figuras 2 y 3).
5. Las mujeres debutan antes que los hombres.

Distribución por zonas de salud

Como en estudios anteriores en Cantabria hay una significación estadística dividiendo la región por zonas de salud, en total 29 y calculando el riesgo relativo con relación a la media regional. Hay dos zonas de ámbito rural que continúan mostrando una máxima incidencia, es decir se confirman los estudios anteriores (Figura 4).

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL AUMENTO DE INCIDENCIA DE DM

Aunque muchos, de los factores que han sido estudiados como posibles agentes etiopatogénicos de la DM tipo 1, algunos, como la latitud y las nuevas inmunizaciones se han rechazado⁽⁴⁰⁾. No hay un criterio uniforme para factores, como introducción precoz de la lactancia con fórmulas y/o leche de vaca^(8,41). La presentación de la enfermedad en niños menores de 2 años va asociada a una grave descompensa-

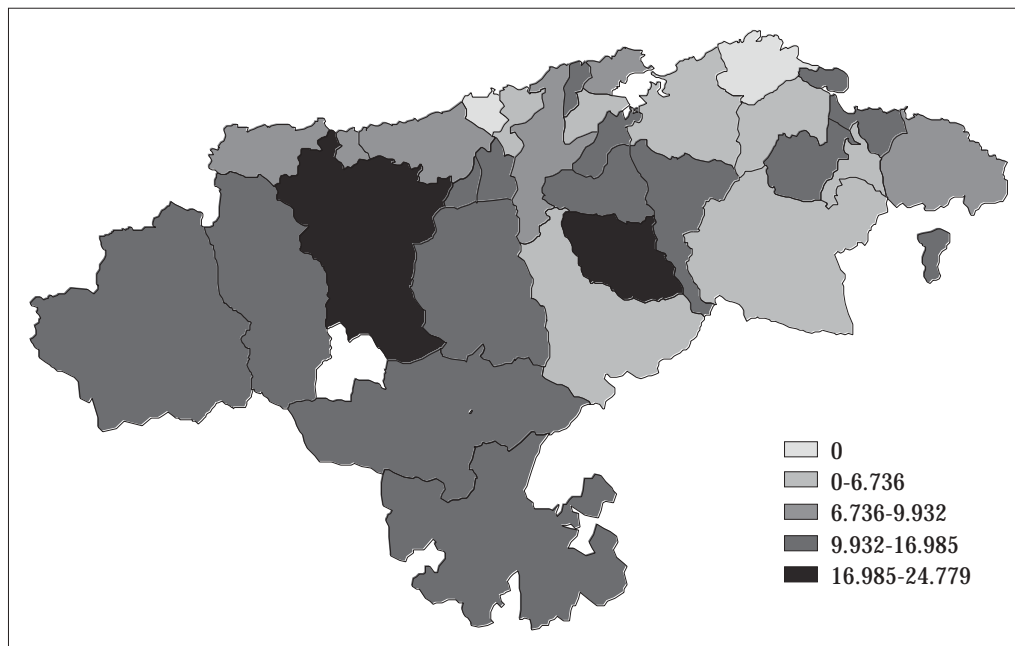


Figura 4. Distribución por zonas de salud.

ción metabólica, escasa reserva pancreática, fuerte autoinmunidad contra la célula β (IAA, ICA, anti-GAD) y fuerte susceptibilidad asociada a los HLA de clase 2, pero con diferencias significativas en cuanto a su presencia según las poblaciones.

Estudios de inmunidad en la población de Cantabria

En nuestros estudios se cumple este hecho "de fuerte autoinmunidad". Se realizaron determinaciones al debut en número importante de nuestros pacientes. Los estudios los hemos dividido en dos partes: 1. inicialmente se determinaban anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICAS), se realizaron en 85 casos y anticuerpos anti-insulina (IAA); 2. posteriormente además de la determinación de los anticuerpos anti-insulina se determinan los anti-IA2 (tirosina-fosfatasa pancreática) y anti-GAD (enzima glutamato descarboxilasa). Las determinaciones de los ICAS se abandonaron por los inconvenientes técnicos y la eficacia de la realización de los otros 3 anticuerpos. Los ICAS se determinaron por inmuno-fluorescencia indirecta con cortes de páncreas humano. Los IAA por radioinmuno-ensayo de competición en fase líquida, los IAA y los GAD por radioinmuno-ensayo de inmuno-precipitación. Los resultados son:

- ICAS. Se realizaron 85 determinaciones; 72 (+) (84,7%), valores ≥ 20 .
- IAA. Se realizaron 133 determinaciones; 102 (+) (76,7%), valores ≥ 40 .
- IA2. Se realizaron 127 determinaciones; 92 (+) (72,4%), valores $\geq 0,02$.
- GAD. Se realizaron 121 determinaciones; 93 (+) (76,8%), valores $> 0,02$.

Analizando a los pacientes en su conjunto:

- Los 3 anticuerpos positivos (IAA, IA2, GAD) 52 de 121 pacientes (43%).
 - Los 3 anticuerpos negativos 3 de 121 (2,5%)
 - Dos anticuerpos positivos 28 de 133 (21%).
 - Un anticuerpo positivo 48 de 121 (39,7%)
- Lo que confiere una sensibilidad del 97,5%.*

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DM 1

Parece que los factores ambientales podrían actuar de una manera aguda y estar en relación con factores infecciosos peri-natales. Todos los factores peri-natales encontrados que influyen en el riesgo de presentar DM tipo 1 han sido reflejados en el subestudio 2 de EURODIAB⁽⁴³⁾.

- Predisponen a la enfermedad los siguientes factores:
 - Infecciones virales (rubéola, enterovirus).
 - Preeclamsia. OR: 1,49 (1,11-1,99).
 - Edad materna mayor a 25 años. OR: 1,31 (1,09-1,58).
 - Distrés respiratorio. OR: 1,71 (1,13-2,59).
 - Incompatibilidad ABO. OR: 3,78 (2,17-6,58). Hipótesis de daño celular a través de hiperinsulinismo por hipoxia tisular por hemolisis.
 - Incompatibilidad Rh. OR: 1,75 (0,75-4,08).
- Hay posibles factores protectores, como:
 - Bajo peso al nacer. OR: 0,28 (0,13-0,6).
 - Baja longitud al nacer. OR: 0,74 (0,58-0,94).
 - Orden de nacimiento (1j). OR: 0,86 (0,74-1).
 - Se ha comprobado que, tanto el aumento de peso excesivo (OR: 1,5) durante el primer año, como la introducción antes de los tres meses de la fórmula artificial (OR: 1,5), se asocian a un aumento de riesgo de DM tipo 1 de manera independiente⁽⁴⁴⁾. Un posible mecanismo común para ambos factores podría ser la hiperinsulinemia, ya que la hiperfunción de las células beta aumenta la susceptibilidad de éstas a los efectos citotóxicos de las citocinas.

En el registro sueco citado con anterioridad no se ha encontrado relación con la alimentación materna del lactante, de igual manera que en el estudio español⁽⁴¹⁾; pero sí con el consumo de productos domésticos dentro de análisis ecológicos, por su propia naturaleza producen asociaciones débiles y dan algunos factores de confusión. Esta asociación puede indicar un cambio en el estilo de vida que en conjunto puede aumentar las demandas de insulina. Un factor que puede influir en el incremento de la DM tipo 1 en este grupo de edad es la inclusión de otros tipos de diabetes, como la tipo 2 y la diabetes tipo 1B de carácter no inmunológico, aunque este tipo parece ser poco frecuente en Europa y se suele incluirse hasta hace poco en tipo 1.

Conclusiones

1. La incidencia de la DM tipo 1 muestra una variación muy importante entre los diversos países, tanto aquellos con niveles de incidencia bajos, como altos.
2. La mayoría de los estudios de larga duración concluyen con un aumento de la incidencia de la enfermedad entre el 1,7 y el 6%.

3. Las razones de este aumento de incidencia permanecen sin explicar, aunque influyen diversos factores ambientales.
4. Una disminución de la incidencia en los pacientes de 5 a 30 años puede influir en ello.
5. Es común en todos los estudios el riesgo más elevado en torno a la edad puberal.
6. La mayor incidencia y el incremento deben llevar a una mayor fuente de recursos y atención sanitaria en niños y adolescentes.
7. Los marcadores inmunológicos para la DM tipo 1 en la edad infanto-juvenil. Dada la sensibilidad tan elevada es buen marcador de predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2000; **23**: S4-S19.
2. Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I, Castaño L. Bases genéticas de la diabetes tipo 1. *Endocrinología* 1996; **43**: 312-20.
3. Arslanian S A, Becker D J, Rabin BS, Eberhardt MS, Cavender DE, Dorman J et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes* 1985; **34**: 926-30.
4. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. On behalf of the Eurodiab ACE Study Group: variations by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1985; **38**: 823-30.
5. Serrano-Ríos M, Goday A, Martínez-Larrad T. Migrant populations and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1999; **15**: 113-32.
6. Sekikawa A, Laporte R. Epidemiology of insulin. mellitus. Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo. Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Chinchester, Wile & Sons, Ltd. 1997; 1: 89-96.
7. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamäki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, and The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. Record-high incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. *Diabetologia* 1999; **42**: 655-60.
8. Karvonen M, Tuomiletho J, Libman I, LaPorte R. Tuomilehto J, for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; **36**: 883-92.

9. Kahn R. American Diabetes Association. *Diab Care* 2000; **23** (3): 381-9.
10. Laporte R, Tajima N, Akerbloom 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** (1): 101-7.
11. Lahore R, Tuomilehto J. King: WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1062-8.
12. Karvonen M, Viilk-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J and for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood Type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1516-26.
13. Japan IDDM Epidemiology Study Group. Lack of regional variation in IDDM risk in Japan. *Diabetes Care* 1993; **16**: 796-800.
14. Wong GWK, Leun SSF, Oppenheimer SJ. Epidemiology of IDDM in southern chinese children in Hong-Kong. *Diabetes Care* 1993; **16**: 926-8.
15. Ko KW, Yang SW, Cho NH. The incidence of IDDM in Seoul from 1985 to 1988. *Diabetes Care* 1994; **17**: 1473-5.
16. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1998; **14**: 31-67.
17. Green A, Gale EAM, Patterson CC, for the EURODIAB ACE Study group. Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; **339**: 905-9.
18. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J, Knip M, Åkerblom, H K the childhood Diabetes in Finland (DiMe) study group. Infant feeding, early weight gain risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1961-5.
19. Dahlquist G, Mustonen L, for the Swedish childhood diabetes study group. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 1231-123.
20. Nyström L, Arnqvist H, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson J, Littorin B et al. The incidence of diabetes mellitus in age group 15-34 years in Sweden is decreasing. *Diabetología* 1998; **41** (suppl 1): abstract 319.
21. Serrano M, CS de Moy, Martín R, Minuesa A, Labat T, Zaradieta 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**: 422-4.
22. Manzano F, Prieto Veiga J. Epidemiología y peculiaridades de la diabetes tipo 1 en niños. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca 2001.
23. López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Moreno Molina JA et al. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997; **47**: 17-22.
24. Soria J, Rodríguez M, Elizalde M y grupo de trabajo de epidemiología de la DM 1 en Aragón. VI Jornada de Diabetes del niño y adolescente de la SEEP. III Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Valencia. Libro de Abstract 2001; 38.
25. Goday A, Castell C, Tresserras R et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetología* 1992; **35**: 267-71.
26. 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. *Avanc Diabetol* 1990; **3** (supl: 1): 20.
27. Gutiérrez R, Martul P, Sobradillo B, Rica I. Incidencia de la diabetes mellitus insulin dependiente en la población infantil de Vizcaya durante los últimos 21 años. IV Jornada Diabetología de la SEEP. II Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Bilbao. Libro de Abstract 1999; 15.
28. Rivas Crespo MF, García del Real S, Díaz Cadorniga F, Castaño Fernández G, Alonso Marquiegui J, Prieto Santiago J por el grupo de diabetes de Asturias. Oviedo. Diabetes tipo I en niños: Incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr* 1998; **11**: 63.
29. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre (Spain) (1975-1991). *Acta Paediatr* 1997; **86**: 632-7.
30. Gómez Gila A, López Siguero JP, Espigares R, Bermúdez JA, Fernández García JM, Ródenas G et al. VI Jornada de Diabetes del niño y adolescente de la SEEP. III Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Valencia. Libro de Abstract 2001; 78.
31. 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**: 101-04.
32. Escribano J, Sánchez-Velasco P, Luzuriaga C, Ocejo-Vynnyals GJ, Paz-Miguel JE, Leyva Cobián F. "HLA class II Immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain)". *Human Immunology* 1999; **60**: 990-1000.
33. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, MacDonald MJ, Gottschall JL et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1988; **43**: 799-816.
34. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; **329**: 599-604.
35. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA et al. HLA-QBB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; **44**: 608-13.

36. Pugliese A, Zeller M, Yu L, Solimena M, Ricordi C, Allen M et al. Sequence analysis of the DQB1*0602 allele in rare patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; **47** (suppl 1): A198.
37. Ettinger RA, Kwok WW. A peptide binding motif for HLA-DQA1*102/DQB1*0602, the class II MHC molecule associated with dominant protection in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Immunol* 1998; **160**: 2365-73.
38. Raju R, Munn SR, David CS. T cell recognition of human pre-proinsulin peptides depends on the polymorphism at HLA-DQ locus; a study using HLA DQ8 and DQ6 transgenic mice. *Hum Immunol* 1997; **58**: 21-9.
39. Van der Avera B, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle CL, Goris F et al. DRB1*0403 protects against IDDM in Caucasians with the high risk heterozygous DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 genotype. *Diabetes* 1995; **44**: 527-30.
40. Graves PM et al. Lack of association between early childhood immunizations and Beta cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1694-7.
41. López MJ, Blasco L, Oyarzábal M, Rodríguez M, Barrio R, López JP et al. Alimentación del lactante como factor de riesgo de diabetes en el niño. *Endocrinología* 1995; **42** (10): 312-6.
42. Komulainen J et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1950-5.
43. Dahlquist G et al. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1698-702.
44. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med* 2000; **342**: 301-7.