

R. 19.969

HER

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**FACTORES GENETICOS Y AMBIENTALES
EN FAMILIARES CON DIABETES
INFANTO-JUVENIL INSULIN
DEPENDIENTE: EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO DE DIABETOLOGIA DURANTE
EL PERIODO 1985 - 86 - 87**



Juana Herrera Montes

Madrid, 1992

Biblio
de Med

Colección Tesis Doctorales. N.º 231/92

© Juana Herrera Montes

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.
Madrid, 1992.
Ricoñ 3700
Depósito Legal: M-25144-1992**

X-53-004979-0



La Tesis doctoral de D. JUANA HERRERA MONTES

Fact. Genéticas y ambientales en familiares con
titulada Diálisis Tardía - juvenil en niños dependientes
Exp. de Inst. de diálisis tardía durante el periodo 55-56-57

Director Dr. D. C. SERRANO Y FIERRO

fue leída en la Facultad de MEDICINA de la
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día 23 de Mayo de 1961 ante el tribunal constituido
por los siguientes Profesores:

Presidente Juan Carlos Schuller Pérez
Vocal José Luis Herrera Ponce
Vocal J. F. Pellardo Sánchez
Vocal Manuel Domínguez Carmona
Secretario P. Morán Párraga

habiendo recibido la calificación de

Opto Cum Laude por Unanimidad

Madrid, a 23 de Mayo de 1961

El Secretario del Tribunal,

J. F. Pellardo

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

FACTORES GENETICOS Y AMBIENTALES EN FAMILIARES CON
DIABETES INFANTO-JUVENIL INSULIN DEPENDIENTE: EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO DE DIABETOLOGIA DURANTE EL PERIODO 1985 - 86 - 87.

TESIS DOCTORAL presentada por Juana Herrera Montes para optar al
título de Doctor en Medicina y Cirugía.

DIRECTOR DE LA TESIS: Prof. Dr. D. Manuel Serrano Rios,
Catedrático de Patología Médica del Hospital Clínico de
San Carlos, Madrid.



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
Hospital Universitario San Carlos
Ciudad Universitaria
28040-MADRID

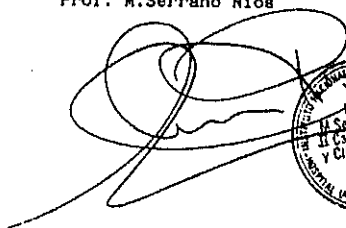
D. MANUEL SERRANO RIOS, CATEDRÁTICO DE LA IIª CATEDRA DE PAT. Y CLINICA MEDICA Y JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA II EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS DE MADRID; COMO DIRECTOR DEL PROYECTO:

C E R T I F I C A: Que El trabajo titulado "Factores Genéticos y ambientales, en familiares con Diabetes Infanto-Juvenil, Insulin Dependiente: Experiencia del Instituto de Diabetología, durante 1985, 1986 y 1987" ha sido realizado íntegramente por Dña Juana Herrera Montes. Dirigido y supervisado por mí, estoy conforme con las técnicas y métodos empleados y también con los resultados obtenidos. Considerando que el trabajo reúne calidad investigadora e interés sanitario, debe procesarse a su matriculación para posterior lectura y valoración como TESIS DOCTORAL.

Madrid, 19 de Enero de 1991

Prof. M. Serrano Rios

MSR/fa.





Departamento de Medicina

*Facultad de Medicina
Universidad Complutense*

28040 Madrid

DON MANUEL DIAZ-RUBIO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID,

I N F O R M A: Que no existe inconveniente para que D^a Juana
Herrera Montes, siga realizando el trabajo de
investigación bajo la dirección del Prof. Se-
rrano Ríos, que está realizando con vistas a
su Tesis Doctoral.

Madrid a 13 de Mayo de 1988

DEDICATORIA

A mi marido y a mi hijo.

AGRADECIMIENTO

Desco manifestar mi gratitud al Prof. Serrano Rios, por haber aceptado la dirección de esta tesis doctoral, así como su enseñanza, asesoramiento y estímulo constante.

Al Prof. Herrera Andujar y al Dr. Seara por su generosa colaboración.

Al Dr. Fernandez Vega, Director del Instituto de Diabetologia de Cruz Roja Española y a los médicos del mismo, sin su ayuda desinteresada no hubiera podido realizar esta tesis. A la enfermera jefe y a las auxiliares de clínica de esta Institución.

Al Dr. Taracena y a mis compañeros del Hospital Central de la Cruz Roja, especialmente al Dr. Martinez, por su ayuda.

A la Dra. Zunzunegui del Centro Universitario de Salud Pública.

La colaboración que los niños de este estudio y sus familiares me han prestado, ha sido entrañable y sufrida y quiero dejar aquí constancia de mi afecto y reconocimiento hacia ellos.

INDICE

	<u>Pag.</u>
I.- INTRODUCCION	1
I.1.- Importancia del problema	2
I.2.- Factores genéticos	2
I.3.- Factores ambientales	6
I.4.- Autoinmunidad	11
I.5.- Tratamiento de la DMID	21
II.- OBJETIVOS	23
III.- MATERIAL Y METODOS	26
III.1.- Fuente de datos	26
III.2.- Protocolo de estudio	26
III.2.1.- Definición de caso	26
III.2.2.- Colección de datos. Ficha epidemiológica	26
III.3.- Métodos estadísticos	36
IV.- RESULTADOS	39
IV.1.- Resultados de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM)	40
IV.2.- Resultados del Instituto de Diabetología	45
IV.2.1.- Factores de riesgo asociados a DMID	49
IV.2.1.1.- Distribución de pacientes en medio rural y urbano	49
IV.2.1.2.- Tipo de lactancia recibida	50
IV.2.1.3.- Intervalo entre inicio de los síntomas y diagnóstico	51
IV.2.1.4.- Infecciones víricas	52
IV.2.1.5.- Expresión de los síntomas cardinales	54

IV.2.1.6.- Relación entre la gravedad clínica y el intervalo	55
IV.2.1.7.- Nivel de estudios del padre	56
IV.2.1.8.- Nivel de estudios de la madre	57
IV.2.1.9.- Nivel de estudios por ciclos académicos	58
IV.2.1.10.- Estudios de los padres relacionados con la CAM	59
IV.2.1.11.- Nivel profesional del padre	60
IV.2.1.12.- Nivel profesional de la madre	61
IV.2.1.13.- Nivel socioeconómico	62
IV.2.1.14.- Historia familiar de enfermedades autoinmunes	63
IV.2.1.15.- Historia familiar de enfermedades genéticas	64
IV.2.1.16.- Historia familiar de abortos	65
IV.2.1.17.- Historia familiar de macrosomia fetal	66
IV.2.1.18.- Consanguineidad y gemelaridad familiar	67
IV.2.1.19.- Enfermedades asociadas a DMID	68
IV.2.1.20.- Historia familiar de Diabetes Mellitus	70
IV.2.1.21.- DMID en parientes de primer grado	71
IV.2.1.22.- DMNID en parientes de primer grado	72
IV.2.1.23.- Casos de agregación de DMID	73
V.- DISCUSION	74
VI.- CONCLUSIONES	98
VII.- BIBLIOGRAFIA	102
VIII.- ANEXO	144

ABREVIATURAS

BB.	Bio-Breeding
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
DMID	Diabetes Mellitus Insulin Dependiente
DMNID	Diabetes Mellitus No Insulin Dependiente
HLA	Antígeno Leucocitario Humano (CMH humano)
IAA	Anticuerpos Anti Insulina
ICA	Anticuerpos Anticitoplasma de la Célula del Islote
ICA-CF	ICA Fijadores de Complemento
ICSA	Anticuerpos Contra la Superficie de la Célula β
ID	Instituto de Diabetología
IFN	Interferón
IL-I	Interleuquina I
IL-II	Interleuquina II
JDF	Fundación Juvenil Diabetes
KD	Kilodalton
NOD	Diabético No Obeso
P	Porcentil
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

INTRODUCCION

I. INTRODUCCION.

I.1 IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Bajo la denominación de Diabetes Mellitus se reconocen varias afecciones con etiología diversa (1,2,3), siendo las dos mas sobresalientes la Diabetes Mellitus insulín-dependiente (DMID) o Diabetes tipo I y la Diabetes Mellitus no insulín-dependiente (DMNID) o Diabetes tipo II.

La DMID es un desorden autoinmune, crónico, asociado con la destrucción de la célula β , que se sigue de una deplección de la reserva de insulina endógena, conduciendo a cetoacidosis y coma si no se realiza un diagnóstico precoz y un tratamiento compensador rapido con insulina exógena (2).

La etiología de la DMID es hasta el presente todavía hipotética (4,5,6,7,8). Sin embargo, estudios experimentales y epidemiológicos están permitiendo en la última década un conocimiento mas exacto de la enfermedad (9,10,11).

I.2. FACTORES GENETICOS

La susceptibilidad genética para la DMID radica en un 60-70% en el sistema HLA (12,13,14,15), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Es objeto de numerosos trabajos de investigación determinar los haplotipos que pueden ser marcadores fiables del riesgo a padecer la enfermedad (16,17,18,19,20). Se ha encontrado en estudios de población que el 95% de los diabéticos caucasoides insulín-dependientes expresan DR3 ó DR4, frente al

45-54% encontrado en la población no diabética (21,22,23,24,25).

El riesgo para padecer la enfermedad aumenta 3 a 5 veces en las personas que portan DR3 ó DR4 en relación a la población general y este incremento en el riesgo es 20 veces superior en los heterocigotos DR3/DR4, mientras que en los homocigotos DR3/DR4 ó DR4/DR4 no es mayor que los DR3/X ó DR4/X (26,27). El hermano de un diabético tipo I que tenga dos haplotipos iguales a este tiene un riesgo de padecer DMID del 10-20%; este riesgo desciende al 3-5% si solo comparte un haplotipo y se reduce al 1% si no coincide ninguno (28).

La asociación HLA B8, B15, B18, con DR3 ó DR4 se debe a un desequilibrio de unión (linkage disequilibrium) de los primeros (29). Del mismo modo podría explicarse porqué los hijos varones de padres con DMID padecen la enfermedad con una frecuencia 6 veces superior a las mujeres (30), sospechándose que la causa sea la mayor facilidad del padre sobre la madre para transmitir el alelo DR4 (31). En un trabajo español reciente (32) no se ha encontrado esta transmisión preferente. Siguiendo esta línea de investigación, se ha observado que hermanos de niños con DMID y con el haplotipo DR3 de la madre, tienen un riesgo elevado debido probablemente a una educación del feto para la respuesta inmune (33).

El tipaje HLA llevado a cabo en población española diabética y en individuos sanos concuerda con los de otros estudios: DR3 y DR4 están significativamente elevados entre los enfermos, DR2 no está descendido en contraste con otros informes y DR5 y DR7 estaban reducidos en los diabéticos mientras eran muy fre-

cuentas en la población sana (34), considerandose el haplotipo DR2 como protector (35,36).

Trabajos muy recientes establecen una relación mas intensa de la DMID con la región HLA-DQ que con la HLA-DR (29,37,38,39, 40,48) y los resultados hacen pensar en una asociación primaria de la enfermedad con el locus DQ (36,41,42,43). No todos los haplotipos DR4 están asociados a la DMID, pero DR4. DQ β 3.2 (DR4. DQw8) se encuentra en el 95% de los diabéticos tipo I y solo en el 60% de los controles DR4 positivos (24,29,44), mientras que DR4. DQ β 3.1 (DR4. DQw7) es raro hallarlo entre los pacientes (44). Los subtipos DR4 (Dw4, Dw10) también se asocian a DMID (45) y otros subtipos Dw permanecen en controversia.

Unos haplotipos confieren susceptibilidad y otros resistencia a la DMID. La presencia de DQw8 causa susceptibilidad, siendo DR4 una asociación secundaria (44,45,50). Los individuos DR3/DR4. DQw8 presentan un riesgo muy elevado de padecer DMID (46) ya que DQw8 se comporta como un "factor dominante de riesgo", al contrario que HLA DQw1.2 que seria un "factor protector dominante", con grado de protección tal, que en los DQw1.2/DQw8 es en los únicos casos en que el riesgo es bajo ya que DQw8 parece no actuar (47).

Importantes trabajos han ligado la protección o susceptibilidad a la existencia o no de ácido aspártico en la posición 57 (Asp 57) de la cadena DQ β .

Tood y Morel analizando sus resultados encontraron que la posesión de dos alelos DQ β Asp 57 positivos conferia una resistencia completa para la DMID. Sin embargo, hay evidencias para no

universalizar estos datos (29,37,38,47).

Cuando el Asp 57 va ligado a DQw1.12, DQw4, DQw7, DQw1.AZH no se observa este efecto protector, contrastando los resultados de otros autores en heterozigotos. Los haplotipos DR7/DQw2 no tienen Asp 57 y sin embargo no están relacionados con la enfermedad.

Se ha considerado que los portadores HLA-DR2 estaban protegidos al tener Asp 57, pero la protección ocurre si vá ligado a DQw1.2. No todos los DR2 tienen DQw1.2, pudiendo tener DQw1.12 ó DQw1.AZH y en estos no aparece dicha acción.

Sumándose a estos hallazgos, estudios realizados en diabéticos tipo I japoneses, mostraron haplotipos con Asp 57 (48). No se puede establecer el riesgo genético solo con el Asp 57 ya que se deberían considerar protegidos los DQw7 y no parecen estarlo al haberlo encontrado en el 81% de diabéticos insulín-dependientes (47).

Estos resultados han puesto de relieve la necesidad de estudiar a la vez la cadena alfa y los aminoácidos cercanos a la posición 57, ya que ambas cadenas alfa y beta conforman la hendidura de suma importancia en la patogenia de la enfermedad (47, 48,49,50).

Otros genes han sido implicados como factores de riesgo para la DMID, tales como el gen de la insulina (51,52,53,54), el gen TNF-alfa (55) y el gen de las cadenas kappa en el cromosoma 2.

I.3. FACTORES AMBIENTALES

Los factores genéticos no pueden explicar en su totalidad el determinismo de la DMID, ya que en gemelos univitelinos la concordancia para la enfermedad es del 50% (56,57,58), por lo que deben existir otros factores (59).

Hasta hace poco mas de 5 años no existían datos sobre la incidencia de DMID en el 94% de la población mundial. Han sido los nuevos registros los que han aportado mucha información, ya que los antiguos arrojan datos poco comparables al no poderse homologar los criterios para el diagnóstico de DMID. Unicamente los establecidos en la última década han tenido una destacada contribución.

La incidencia de DMID es dispar; así Finlandia tiene 29/100.000/año (60) de casos nuevos frente a Japón con 1.7/100.000/año (61). Entre ambas cifras se sitúa la incidencia registrada en los demás países, como Suecia 25.1 (62, 63), Centro Europa 7.1, Polonia 6.64, Hungría 8.2 (64,65,66,67), Francia 4.7, España 11.3 (68) y Reino Unido 15.6 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (69,70,71). America del Norte oscila entre los 9.6 de Canada a los 15.2 de los blancos estadounidenses (72,73). Hay poca información de los continentes africano (74) y asiático (75,76), aunque la incidencia parece muy baja. En Oceanía es de 12.3/100.000/año en los no aborígenes (77,78). La incidencia validada en la población de America del Sur es rara, pero haciendo uso del consumo de insulina han calculado una prevalencia que va de 2.73/100.000 en Bolivia a 296.2/100.000 en Argentina. Los

datos de incidencia están calculados sobre diabéticos tipo I de 0-19 años en algunos registros y de 0-14 años en los modernos.

No solo existe marcada diferencia en la incidencia entre países, sino que hay variaciones importantes dentro de un mismo país. Finlandia ha incrementado el riesgo en 2.5 en tres décadas y Polonia ha duplicado la incidencia en dos años (79); estos cambios no pueden deberse a factores genéticos (80,81,82,83). Sin estos incrementos tan notorios, la tendencia es de ir en aumento (84,85,86,87) por lo que los factores ambientales deben estar implicados en estos cambios (82,85,88).

Los emigrantes adquieren el riesgo del país de adopción después de algunos años: japoneses en Hawai, o niños franceses o judíos en Canada (89). Si se aplica a la DMID los criterios que la OMS utilizó para relacionar los factores ambientales con el cancer, la relación que existe p.e. entre Nigeria:Reino Unido es de 1:70, es decir 1 de causa natural y 69 potencialmente evitables. De la relación Finlandia: Japón de 1:36 puede deducirse que el 97% de los casos de DMID en Finlandia tendrían causa ambiental y podrían prevenirse; de aquí se ha derivado la búsqueda incesante de muy diversos factores de riesgo (89).

El consumo de tabaco, alimentos con alto contenido en nitrosoaminas, cuidado en guarderías, hogares con mucha gente antes de los 5 años e historia de asma y eczema eran causa de un ligero incremento del riesgo. El estrés un año antes del debut de la DMID y la no lactancia natural lo incrementaban notablemente (90). Se ha implicado también al consumo de café (91) y tóxicos exógenos como el aloxano, estreptozotocina y vacor (rodenticida)

(92,217).

La incidencia de DMID es mas alta en las zonas urbanas que en las rurales (93,94). La situación geográfica también parece modificar el número de casos, siendo mayor en los países del norte que en los del sur (95) y este mismo fenómeno se ha descrito en las ciudades aunque hay excepciones (96).

El nivel socio-económico, grado de estudios y renta era menor en las familias de los pacientes con DMID que en los controles (91,97,98,99) así como un mayor número de padres con profesiones manuales (100).

Se ha estudiado la influencia de los antecedentes familiares de DMID y DMNID como factores de riesgo. Los resultados demuestran la heterogeneidad de la diabetes mellitus. El 8.5% tiene algún progenitor con DMID (el 73% era el padre) y en el 1.7% uno de los padres padecía DMNID. Los diabéticos diagnosticados a menor edad en este grupo eran los de padres con DMID (101). La DMID materna no supone mayor riesgo para los hijos (102,103, 104), ni aún la que aparece en la gestación (105), demostrando que los factores que desencadenaron la diabetes en la madre no actuaron sobre el hijo, ya que la incidencia de DMID en estos fue mínima.

La consanguineidad incrementa el riesgo para otras enfermedades autoinmunes y para la DMID (106) al menos en comunidades cerradas.

El sexo solo ejerce un pequeño incremento en el riesgo, siendo mayor en los varones (64,77,83,101,107), sin embargo, la edad tiene una influencia mas notoria, con dos picos de mayor

incidencia entre los 5-6 años y en la pubertad (77,95).

El factor racial es determinante en la incidencia: los caucasoides son mas afectados que las razas orientales o negra (61,107,108,109). También hay diferencias entre las distintas etnias (110,111,112,113,114).

La ausencia de lactancia materna o su corta duración es actualmente considerada como un factor de riesgo al que se concede gran importancia. La relación entre lactancia materna y salud o enfermedad se conoce desde antiguo (116,117,118,119). En la leche materna hay factores protectores frente a virus (120, 121,122,123) y otros gérmenes (124,125,126,127). La incidencia de la lactancia natural ha sufrido muchos altibajos en nuestro medio (128,129) y en otros países (130). Borch-Josen (131) estableció una relación muy directa entre el descenso de la lactancia materna y el incremento de la incidencia de DMID. Otros estudios corroboran este hallazgo aunque sin una relación tan estrecha (100,110,132,133). También se ha publicado lo contrario, es decir, pacientes diabéticos tipo I que han lactado en mayor número y mas tiempo que los controles sanos (134).

La incidencia mas elevada de DMID en otoño e invierno (65, 95,135,136,137), a excepción de los trópicos que coincide con agosto y septiembre (138), ha sido relacionada con la mayor prevalencia de infecciones víricas (139,140), pero dado los conocimientos que actualmente se tienen sobre el desarrollo del proceso autoinmune la infección vírica seria en este caso de coincidencias un factor precipitante (141,142,143). Sin embargo, algunos virus están implicados en la patogenia de la DMID obser-

vandose tanto en la experimentación animal (144, 145, 146) como en el hombre (147,148,149,150). El virus Cocksackie (151) y el de la parotiditis (152,153,154) fueron de los primeros relacionados. Virus Cocksackie, EMC y otros han sido encontrados en páncreas de niños fallecidos por cetoacidosis (155,156). La infección viral congénita es causa de DMID. El 20% de los nacidos con rubeola congénita desarrollan diabetes y todos ellos son DR3 ó DR4 (158). Cuando la infección vírica es persistente puede observarse una disminución de la producción hormonal de las células endocrinas afectadas (159, 160). Asimismo se ha observado una estrecha relación entre genoma CMV positivo en diabéticos tipo I recién diagnosticados, ICA positivos y CBSA positivos, sugiriendo la persistencia de la infección (161) y se describe la remisión completa de la DMID al desaparecer la infección crónica (162).

Está probada la alteración de la función celular por los virus (163, 164, 165, 166, 167) y dentro de un mismo virus hay variantes que son diabetogénicas y otras nó, como ocurre fundamentalmente en virus coxsackie (168, 169), y virus de la EMC (170, 171, 172). Dentro de estas variantes son determinadas secuencias las responsables, como ocurre en la rubeola con constituyentes semejantes a la cadena DQ β . DQw3.2 o la proteína E2 del CMV que contiene 6 aminoácidos similares a los residuos 51-57 de la cadena DQ β . DQw1.2. Se ha podido evitar el daño celular producido por el virus con variante diabetogénica, vacunando antes de la inoculación al animal de experimentación con la variante no diabetogénica (173). También la facultad de dañar o nó depende de la capacidad de la variante para producir interfe-

rón (174).

Experimentalmente los retrovirus pueden producir DMID (175,176,177), pero en el hombre han sido relacionados con enfermedades endocrinas autoinmunes, encontrándose secuencias de VIH en células tiroideas de pacientes con enfermedad de Basedow (178). Estas partículas retrovíricas podrían infectar en épocas tempranas de la vida y activarse por pérdida de la inmunovigilancia (178).

Los virus podrían actuar como desencadenantes de la DMID por dos mecanismos diferentes:

A) Infección citolítica de la célula β . No habría concordancia entre los anticuerpos frente al virus y los ICA, siendo su acción patógena no inductora de autoinmunidad. En esta situación podría estar incluido el virus coxsackie B.

B) El virus se asociaría al proceso autoinmune y habría correlación entre los ICA y los anticuerpos antivíricos. Respondería a este planteamiento el virus de la rubeola y los CMV (179). Así pues, los virus son partícipes en la aparición de la insulinitis (180,181,182,183), al inducir la expresión de moléculas HLA-DR (184) y algunas secuencias víricas semejan componentes celulares y podrían originar un proceso de mimetismo molecular.

I.4. AUTOINMUNIDAD

El hallazgo por Gepts de infiltrados celulares en los islotes pancreáticos de diabéticos fallecidos al poco tiempo de haber sido diagnosticados, fué un hecho básico (185), ya que solo

analizando el páncreas al inicio de la DMID se pueden detectar cambios significativos (186). En este estudio se encontró que el 68% de los islotes presentaban un infiltrado de células mononucleares. De este hallazgo surgieron dos hipótesis: 1) La lesión era producida por virus. 2) La destrucción de la célula β era un proceso autoinmune, y estos eventos podrían ocurrir conjuntamente o por separado, sumándose a los mismos el componente genético.

Nerup (187) respaldó la segunda hipótesis al observar en estas familias una alta incidencia de enfermedades autoinmunes, pese a que los anticuerpos (Ac) contra las células de los islotes (ICA) no fueron encontrados hasta 1974 por Bottazzo (188,189), en un grupo de enfermos con insuficiencia pluriglandular.

Si enfermedad autoinmune es aquella en que :

- 1.- Se detectan anticuerpos circulantes contra autoantígenos.
- 2.- Se identifica al autoantígeno.
- 3.- Hay presencia de células inflamatorias en el tejido (mononucleares) y
- 4.- Se puede transferir la enfermedad con células del afectado, la DMID debe considerarse una enfermedad autoinmune (190), existiendo evidencia reciente de diabetes recurrente en pacientes tipo I transplantados (191).

En la DMID se han encontrado múltiples alteraciones de la inmunidad humoral; existen ICA en más del 60% de los diabéticos tipo I y solo en el 0.5-2% de la población general. Cuando se encuentran en tasa elevada supone en los pacientes recién diagnosticados una remisión corta y menor respuesta del péptido C (192,193,194). Desde la detección de los ICA hasta la aparición

clínica de la diabetes se estima un intervalo de 57 meses (de pocas semanas a 8 años). La prevalencia de los ICA a los 2 años del diagnóstico es del 20% (195); estos anticuerpos se detectan además en los familiares, en prediabéticos y en la población general (196,197,198). Coincidiendo con la positividad de los ICA en el periodo preclínico se vá perdiendo la capacidad de secreción de insulina (199). Los anticuerpos anticeleulares del islote se utilizan como marcadores para predecir la enfermedad (200,201,202,203,204) y debido a su extensa utilización ha sido necesaria su estandarización internacional midiéndose en unidades JDF (205,206). El 50% de los sueros ICA+ fijan complemento (ICA-CF) (207,208), son mas selectivos de la célula β y pueden representar títulos elevados de ICA medidos por métodos menos sensibles. La falta de especificidad de los ICA hace pensar en que no tienen un papel patogénico directo en el desarrollo de la DMID. En 1978 Lernmark detecta los anticuerpos que reaccionan con la superficie de la célula β (ICSA), provocando la lisis celular e inhibiendo la secrección de insulina al estimular con glucosa los islotes de rata (211). Los ICSA han sido investigados en sueros de enfermos con DMID y aplicados a cultivos de células insulares humanas (212), siendo su tasa mas alta precediendo al diagnóstico de la diabetes (213).

La proteína 64-K dalton es posiblemente un antígeno específico de la célula β y está implicado directamente en el proceso autoinmune (214). Los anticuerpos frente a esta proteína se detectan hasta 8 años antes del diagnóstico de DMID y preceden a la positividad de los ICA (215,216).

El 20-40% de los diabéticos tipo I tienen anticuerpos antiinsulina (IAA) en el momento del diagnóstico (218,219) y reflejan la tendencia de estos individuos a padecer la enfermedad (219) a veces a los 7 años de ser positivos. Todos estos anticuerpos pueden estar presentes en el suero en el momento del diagnóstico, evidenciando el largo periodo de agresión autoinmune durante la fase preclínica. Su detección es útil para predecir la enfermedad (220,221), no olvidando que han aparecido en familiares en quienes tras un seguimiento prolongado no solo no ha aparecido la diabetes sino que han llegado a negativizarse (222).

En este estado de evidente desorden de la inmunidad se han llegado a detectar en los diabéticos, anticuerpos antitiroideos, anti glándula suprarrenal (223), anti proinsulina y Ac linfocito-tóxicos (224,225), todos los cuales son predictores imperfectos para la DMID, tanto en el hombre como en los animales con riesgo (222).

Hasta el momento presente no se han encontrado marcadores más fiables (226,227,228). Grupos de investigación han utilizado técnicas relacionadas con liberación de insulina y péptido C como indicadores de riesgo (226,229,230).

No se ha podido relacionar la positividad de los ICA con la activación de las células T (231,232,233,245), por lo que la autoinmunidad humoral y celular pueden existir en la DMID como un fenómeno independiente, siendo los ICA un reflejo de la activación policlonal de la célula β , un epifenómeno inmunológico.

La insulinitis que Gepts observó ha sido confirmada tanto en humanos (234) como en animales de experimentación, rata BB (235,

236,237,238) y ratón NOD (220,239), ambos muy valiosos en experimentación sobre diabetes. La rata BB tiene insulinitis a las 5 semanas de nacer y diabetes a las 20. El 72% de las hembras y el 32% de los machos son diabéticos a causa de 2 genes, uno de la región HLA y otro autosómico recesivo con penetrancia del 100% asociado a la linfopenia con que cursa la diabetes de esta rata. La insulinitis puede prevenirse por inmunosupresión (241,242) o estimulación neonatal de la célula β (242). En el ratón NOD la DMID aparece por un gen situado en el CMH, en el cromosoma 11 y otro gen en el 9. El gen diabetogénico es el ligado a CMH (240), es recesivo y constituye la cadena β del gen I-A (análogo al gen DQ de clase II del cromosoma 6 humano). En este ratón la DMID ha sido prevenida por transgenes que codifican la modificación de I-A β a I-Ea (244).

Se ha podido observar la insulinitis en páncreas transplantados en gemelos monoigóticos humanos (191) y está caracterizada por destrucción rápida de la célula β e infiltración de células mononucleares y el aspecto de los islotes es heterogéneo, parcheado y evanescente con el tiempo. En los diabéticos de diagnóstico reciente hay islotes pseudohipertróficos con células β solo y algunos tienen linfocitos pequeños, muy pocos macrófagos y no hay células plasmáticas (185). La célula mononuclear solo se vé si hay células β , pero nó si el islote está destruido. En el diabético estudiado por Bottazzo, que habia muerto a las 24 horas de ser diagnosticado de DMID se encontró en el pancreas células Tc, Ts, Th, NK, K y linfocitos B, pero no habia macrófagos ni monocitos. Igualmente en la rata BB, en la insulinitis avanzada,

hay abundante número de macrófagos y células T activadas, pero los linfocitos B son raros (246), viendose con el microscopio electrónico el íntimo contacto físico entre linfocitos, macrófagos y célula β (247).

En la rata BB la DMID vá precedida de un infiltrado disperso de macrófagos (248) y expresión HLA-DR en el endotelio vascular del islote (246).

Hay una serie de alteraciones conocidas en la inmunidad celular:

Todos los tipos de células expresan antígenos de clase I. Los antígenos de clase II en condiciones normales solo lo expresan las células fagocíticas (macrófagos y células dendríticas). Si los tirocitos se incuban con fitohemaglutinina expresan antígenos de clase II (249) y esto también se observa en el 77% de tiroides de pacientes con enfermedad de Graves Basedow (250,251, 252,253,254). Basandose en estos resultados, Bottazzo elabora una nueva hipótesis de la patogenia de la autoinmunidad órgano específica y/o endocrina (256).

La expresión HLA de clase II fué observada por primera vez en las células β por Bottazzo (234) y la expresión de clase I estaba incrementada en todas las células del islote. Esta observación fué ampliada encontrándose que 1) solo los islotes que contenian insulina tenian expresión inapropiada HLA clase II ; 2) la expresión de clase II predominaba en los islotes sin infiltrado linfocítico; 3) la expresión de antígenos de clase II se limitaba a las células β y 4) los islotes que ya habian perdido las células β no tenian expresión aberrante en las células pro-

ductoras de glucagón o somatostatina, ni había infiltración linfocítica.

En la insulinitis de los páncreas transplantados, incluso de gemelos univitelinos, sin existir rechazo, la célula β es destruida rápidamente y no hay expresión HLA de clase II, de lo que se deduce que los mecanismos que ponen en marcha la respuesta inmune no son responsables de esta expresión aberrante (257).

Experimentalmente, las células β con IFN-gamma + TNF (258) expresan HLA clase II.

Los virus inducen localmente la producción de interferones y estos son los inductores más potentes de la síntesis de proteínas HLA. Una infección vírica latente puede estar implicada en esta expresión inadecuada. En el 22% de los diabéticos tipo I recién diagnosticados se han detectado secuencias del genoma del CMV en linfocitos periféricos (161). Esta posibilidad está avalada por 1) ausencia de linfocitos infiltrando islotes que expresan HLA clase II, 2) la detección de IFN-alfa en estas mismas células (el IFN-alfa es secretado por células infectadas por virus) (259) y 3) células tiroideas immortalizadas por transfección de secuencias DNA de la región oncogénica SV40 expresan espontáneamente HLA clase II (260).

El primer paso en el proceso autoinmune es el contacto linfocito-células diana (epiteliales y endoteliales). Esta adherencia se produce por los receptores LFA-1 y CD2 de los linfocitos e ICAM-1 y LFA en las células diana, siendo reguladas estas moléculas por linfoquinas. Un proceso inflamatorio puede liberar estas y atraer linfocitos antes de que se exprese HLA clase II en

la membrana celular y la célula β tendría más posibilidades de entrar en contacto con linfocitos B autoreactivos.

La linfoquina producida por los macrófagos y las células NK, interleuquina I (IL-1), es citotóxica para la célula β en islotes aislados (261) es dosis y tiempo dependiente y se cree puede actuar a través del calcio ionóforo o la activación de la fosfolipasa B2 de la membrana. La IL-1 induce la formación de radicales libres en los neutrófilos, eosinófilos y células endoteliales humanas.

Los Th activados por la IL-1 producen hasta 8 linfoquinas, entre ellas IL-2 y factor activador de los macrófagos (MAF), que haría a su vez que estos produjeran más IL-1 ampliando la respuesta al aumentar al mismo tiempo células T y B, macrófagos, NK y K sobre el tejido diana atraídos por linfoquinas quimiotácticas.

En la DMID humana se ha descrito alteración entre CD4/CD8 (263,264), no siendo confirmado este hallazgo por otros (226) y creyendose puede ser debido a diferentes grados de control metabólico (265).

Se ha observado también exceso de linfocitos T activados circulantes hasta en el 47% de los diabéticos tipo I y en sus familiares de primer grado (226,232), pudiendo tratarse de linfocitos T autoreactivos con capacidad para reconocer la célula β (266). Aún se observan otras anomalías como disminución de la función supresora (267,268), citotoxicidad dependiente de anticuerpos (269), disminución de la actividad "natural killer" y citotoxicidad frente a la célula β (268,270), y defectos en la

producción de IL-2 (271).

Han sido cultivados y caracterizados linfocitos T activos procedentes de iso y aloinjertos pancreáticos de pacientes con DMID (272,273) y algunas clonas poseen caracter citotóxico, actividad "natural killer", actividad killer inducida por linfoquinas y actividad citotóxica dependiente de lecitinas (273). Estos estudios abren nuevas vías (274,275) y con todos estos hallazgos de la inmunidad humoral y celular podría concluirse que a) los ICA no pueden desencadenar el proceso autoinmune, b) la inmunidad timodependiente es esencial pero no suficiente para desarrollar la DMID, c) los macrófagos y las células NK pueden ser el efector primario y d) la monoquina IL-1 puede ser una molécula efectora elaborada por los macrófagos y células NK de gran importancia.

A partir de estos hechos se han ido elaborando diversas hipótesis sobre "como ocurren los hechos".

Bottazzo (1983): La célula β es la presentadora del antígeno al linfocito Th por una expresión aberrante HLA-DR, causada por IFN-gamma + TNF, y estos a su vez producidos por una infección viral de la célula β . Los Th reconocen el antígeno y son activados por IL-1. La expresión aberrante HLA clase II en la célula β como inductora de la autoinmunidad está en controversia, creyendo algunos que es un efecto protector frente a las células NK. Esta hipótesis no es incompatible con el papel efector de la IL-1.

Nerup (1987): Propone que la célula β por agresiones múltiples (virus, agentes químicos o ambos) libera autoantígenos

secuestrados, los cuales serian procesados y presentados a la célula Th por los macrófagos. La célula T activada produce IFN-gamma y MAF induciendo IL-1 y la concentración de esta monoquina crea un microambiente en el islote inflamado, adquiriendo niveles citotóxicos y destruyendo la célula β (276).

Alkinson y McLaren (9) basándose en que si se destruye el sistema inmune de los ratones NOD, aún no diabéticos, y se reconstituye con médula ósea de ratones normales, el ratón NOD no desarrolla DMID, ni insulinitis, y si se actúa a la inversa, los ratones normales al reconstituir su inmunidad con médula ósea de ratones NOD padecen DMID, ponen en duda el papel de la infección por virus de la célula β y la salida de antígenos foráneos y basándose en las experiencias de Cohen propone como desencadenante de la DMID un proceso de mimetismo molecular.

Un antígeno extraño (virus u otro microorganismo) provoca una respuesta humoral normal en cualquier lugar del cuerpo. Si la composición química o conformación de este antígeno fuese gemela de algún componente de la célula β , este antígeno provocaría un ataque inmunitario contra ella. Esta partícula semejante podría ser la 64-K (277) ya que suele aparecer en los primeros estadios del ataque autoinmune. Abundando en esta idea Cohen y otros acaban de descubrir ciertas proteínas bacterianas de "choque térmico" (278) que se producen durante el stress y estas podrían contarse entre los antígenos extraños. De hecho, han producido DMID en ratones sanos por transferencia de linfocitos T de ratones sensibilizados con estas proteínas.

Cuando un agente desencadenante (una mimesis molecular)

induce una respuesta inmune contra la célula β , el ataque sigue igual curso que si esta estuviera infectada por virus. Pero hay dos hechos relevantes:

- 1.- La célula β tiene una insólita sensibilidad a la lesión autoinmune.
- 2.- El ataque autoinmune es mas intenso y prolongado que la habitual respuesta a un virus.

El primer apartado puede explicarse porque la célula β dañada expone moléculas del CMH-clase I y es atacada por células Tc. Es particularmente sensible a la IL-1. Está muy expuesta al ataque de los radicales libres.

En el segundo apartado puede existir agresión desproporcionada por los linfocitos Th ante autoantígenos de las células β , por falta de supresores naturales, que en los ratones NOD parece que tiene base genética.

Muchos autores dan su visión particular a todos estos hechos (279,280,281).

I.5. TRATAMIENTO DE LA DMID.

Basándose en la etiopatogenia autoinmune de la DMID se ha planteado tratamiento inmunosupresor (282,283,284,285,286). Se ha utilizado corticoides (287,288), globulina antitimocito (289), Ciamexona (290), transfusión sanguínea (291), plasmaféresis (292, 293), azathioprina (294). Sin embargo, los dos fármacos mas utilizados son la ciclosporina A que actua disminuyendo la población de Th e inhibiendo la producción de IL-2 (295, 296) y la

citotoxicidad de los linfocitos T, consiguiendo remisiones aceptables (297,298,299,300,301) pero a costa de una toxicidad considerable (302), siguiéndose de recidiva al cese del tratamiento. Quizá el mas prometedor de los medicamentos sea la nicotinamida, de toxicidad mínima y un número elevado de remisiones (303,304, 305,306).

Todos estos medicamentos deberían administrarse al inicio de la lesión del islote. El International Diabetes Immunotherapy Group (IDIG) ha llamado la atención sobre los peligros de algunos ensayos. Una puerta abierta al tratamiento en el futuro es la biología molecular, al poder realizar "transfección de genes" para la síntesis y procesamiento de la insulina en fibroblastos de la piel de los pacientes diabéticos tipo I (307,308), creando células β artificiales.

OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivo conocer los factores ambientales y genéticos en niños con diabetes mellitus insulín-dependiente en el Instituto de Diabetología durante los años 1985, 1986 y 1987 y pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Madrid (C A M).

Para cumplir estos objetivos se estudiaron los siguientes parámetros:

1.- Conocer los antecedentes hereditarios para la diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID), diabetes mellitus no insulín-dependiente (DMNID), y diabetes gestacional (DG), mediante la confección de árboles genealógicos lo más extensos posible.

2.- Determinar la incidencia de DMID en los pacientes de 0 a 14 años de la CAM.

3.- Relación de la incidencia de DMID con la edad, sexo, y estaciones del año en estos pacientes (CAM).

4.- Investigación en 118 pacientes controlados en el Instituto de Diabetología de la relación entre DMID, sexo y edad.

5.- Relación entre DMID y factores ambientales: infecciones víricas, lactancia materna, nivel de estudio y profesional de los padres, nivel socioeconómico, distribución de casos en medio rural o urbano, así como por áreas de salud.

6.- Características clínicas de la enfermedad en este grupo de pacientes.

7.- Estudio de la posible asociación entre DMID y enfermedades cromosómicas, génicas, metabólicas y autoinmunes.

8.- Antecedentes hereditarios de DMID, DMNID, y DG como factores de riesgo.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

La tesis se realizó en la Cátedra de Patología Médica del Profesor Serrano Rios en el Hospital Clínico Universitario de San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, durante el periodo comprendido entre Junio de 1988 a Enero de 1991.

III.1. FUENTE DE DATOS:

La fuente de datos primera fué la historia clínica de cada enfermo. Ciento seis historias pertenecían al archivo del Instituto de Diabetología de Cruz Roja Española y doce al Archivo del Hospital Clínico Universitario de San Carlos; estos pacientes eran atendidos en la Cátedra del Profesor Casado de Frias. Estas historias correspondían a varones y mujeres diagnosticados de diabetes mellitus insulín-dependiente.

III.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

III.2.1. DEFINICION DE CASO

En el estudio se incluyeron los casos de diabetes tipo I diagnosticados entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1987, con una edad al diagnóstico de 0-14 años y que habían nacido y residían en la Comunidad Autónoma de Madrid.

III.2.2. COLECCION DE DATOS

Los datos de cada paciente fueron recogidos en un protocolo de trabajo. Este constaba de 2 hojas que contenían respecti-

vamente ubicación, filiación, datos sobre la enfermedad, antecedentes familiares de diabetes mellitus, infecciones, enfermedades asociadas a DM, factores socio-económicos, residencia en medio rural o urbano, area de salud a la que pertenecen y lactancia materna o artificial.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO I EN NIÑOS DE 0-14 AÑOS

1. APELLIDOS Y NOMBRE
2. DIRECCION.....TELEFONO.....
3. LOCALIDAD.....PROVINCIA.....C.P.....
4. FECHA DE NACIMIENTO: DIA.....MES.....AÑO.....EDAD ACTUAL.....
5. SEXO FEMENINO.....MASCULINO.....
6. APELLIDO Y NOMBRE DE UN FAMILIAR QUE NO CONVIVA CON EL PACIENTE:.....
7. DIRECCION.....TLFONO.....
8. LOCALIDAD.....PROVINCIA.....DP.....
9. HOSPITAL DONDE LE ATIENDEN
☐ INSTITUTO DE DIABETOLOGIA ☐ H. CLINICO DE S. CARLOS
10. FECHA DEL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD A: DIA MES AÑO
 B: HOSPITAL.....
11. EDAD DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:
 AÑOS..... MESES.....
12. HUBO ENFERMEDAD INFECCIOSA PREVIA NO ☐ SI ☐
13. CUANTO TIEMPO ANTES DEL DIAGNOSTICO DE DIABETES.....
14. HUBO ALGUN EPISODIO ESTRESANTE NO ☐ SI ☐
 ¿CUAL?.....
15. ¿COMO COMENZO LA DIABETES?
 1-POLIURIA ☐ 2-POLIDIPSIA ☐ 3-POLIFAGIA ☐
 4-PERDIDA DE PESO ☐ 5-ACIDOSIS ☐ 6-COMA ☐
 7-HIPOGLUCEMIA ☐ 8-ENURESIS ☐ 9-OTROS ☐

. COMIENZO. DIAS DE INTERVALO

☐ 15 dias ☐ 30 dias ☐ 45 dias ☐ 60 dias ☐ 75 dias
☐ 90 dias ☐ 105 dias ☐ 120 dias ☐ 135 dias ☐ 150 dias
☐ 165 dias

. DIAGNOSTICO: ☐ CLINICO ☐ ACCIDENTAL ☐ IGNORA

. TRATAMIENTO AL COMIENZO:

☐ DIETA ☐ DIETA-PASTILLAS ☐ DIETA-INSULINA ☐ IGNORA

. ANTECEDENTE FAMILIAR DE DIABETES:

☐ DMID ☐ DMNID ☐ DG ☐ DESCONOCEN EL TIPO

. MADRE

. PADRE

1. ABUELO MATERNO

2. ABUELA MATERNA

3. ABUELO PATERNO

4. ABUELA PATERNA

5. HERMANO / S

6. HERMANA / S

7. TIO / A MATERNOS CARNAL / S

8. TIO / A PATERNOS CARNAL / S

9. PRIMO HERMANO / A MATERNOS

10. PRIMO HERMANO / A PATERNOS

11. TIO / A ABUELO / A MATERNOS

12. TIO / A ABUELO / A PATERNOS

13. BISABUELO MATERNO

14. BISABUELA MATERNA

15. BISABUELO PATERNO

37. BISABUELA PATERNA

38. HERMANO / S (SI TIENE O TUVO)

¿CUANTOS NACIERON?.....¿VIVEN?.....¿MURIERON?.....

HERMANA / S (SI TIENE O TUVO)

¿CUANTOS NACIERON?.....¿VIVEN?.....¿MURIERON?.....

39. ABORTOS

MATERNOS.....OTROS FAMILIARES.....

40. ¿HA PADECIDO Y EN QUE FECHA ALGUNA DE LAS ENFERMEDADES QUE SIGUEN?:

VARICELA.....FECHA.....

SARAMPION.....FECHA.....

RUBEOLA.....FECHA.....

PAROTIDITIS.....FECHA.....

OTRAS INFECCIONES.....FECHA.....

40. ¿EXISTE HISTORIA FAMILIAR DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES AUTOINMUNES?:

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO SI [] NO []

ARTRITIS REUMATOIDE SI [] NO []

HIPERTIROIDISMO SI [] NO []

E.DE ADDISON SI [] NO []

OTRAS SI [] NO []

¿CUALES ?.....

42. LACTANCIA EN LOS PRIMEROS SEIS MESES DE VIDA:

¿MATERNA? ¿MIXTA? ¿ARTIFICIAL?

43. MACROSOMIA FETAL:

¿PROBANDO? ¿OTROS FAMILIARES?

44. ENFERMEDADES ASOCIADAS A DIABETES MELLITUS:

¿OBESIDAD?

¿HIPERLIPIDEMIAS?

¿GEMELARIDAD?

¿CONSANGUINEIDAD?

45. TITULO ACADEMICO

PADRE MADRE.....

46. PROFESION:

PADRE..... MADRE.....

47. ¿RECIBEN REMUNERACION POR SU TRABAJO?

¿PADRE?.....¿MADRE?.....¿AMBOS?.....

48. ¿HAN VIVIDO EN ESE DOMICILIO LOS ULTIMOS CINCO AÑOS?:

SI []

NO []

49. AREA DE SALUD A LA QUE PERTENECEN:

1.....2.....3.....4.....

5.....6.....7.....8.....

9.....10.....11.....

FICHA EPIDEMIOLOGICA

La ficha consta de 49 preguntas, muchas de ellas con diversos epígrafes. En ella se han recogido los datos epidemiológicos de cada paciente. De las preguntas que se realizan en esta ficha, sólo una parte encontraban respuesta en la historia clínica; para completar el protocolo se hizo un primer contacto por teléfono con cada una de las familias, se les explicó el motivo del estudio y se pidió su colaboración en el mismo, accediendo a realizarlo las 118 familias; se fija día para la segunda llamada a una hora en la que estuvieran en el domicilio ambos padres a fin de que los antecedentes familiares fueran lo más fidedignos posible.

Después de completar la ficha de cada paciente basándose en los antecedentes de DMID, las familias se dividieron en tres grupos: En el grupo I se incluyeron las familias con casos múltiples de DMID. En el grupo II las que el padre o la madre del probando padecían diabetes mellitus y en el grupo III las restantes familias.

A las familias de los grupos I y II se les hizo entrevista personal y fué requisito indispensable que acudieran a la misma ambos padres y todos los hijos, ya que debían conocer las pruebas analíticas que se les iban a practicar y aceptar el seguimiento para determinar factores de riesgo. Las entrevistas se realizaron en el Hospital Clínico de San Carlos, la duración de las mismas osciló entre treinta y cuarenta y cinco minutos. Se les explicó en que consistían las determinaciones analíticas, duración y condiciones psicofísicas en que debían ser realizadas,

y que aquellos que tuvieran resultados positivos para factores de riesgo deberían ser seguidos durante años, así como el beneficio que este estudio podría reportar a los familiares no afectados del paciente. Una de las familias entrevistadas fué rechazada por considerar que el padre no estaba psíquicamente normal. El mismo cuestionario fué utilizado para los 118 controles. Estos niños estaban sanos y provenían de la Urgencia Pediátrica, Servicios de Traumatología y Cirugía Ortopédica, y Consulta de Pediatría y Puericultura del Hospital Central de la Cruz Roja.

Datos personales.- Comprenden las preguntas numeradas del 1 al 9. En algunos casos, datos sacados de la historia clínica tuvieron que ser rectificadas. Así ocurrió con fechas de nacimiento, número de teléfono y domicilio. Se completaron los distritos postales y el área de salud a que pertenecían los pacientes.

Datos personales de un familiar que no conviva con el enfermo.- Comprenden las preguntas 6 a 8. Este apartado es de suma importancia ya que un cambio de domicilio puede interrumpir el contacto con el paciente y su familia e interferir el estudio si no pueden ser localizados.

Hospital que lo atiende.- Se distribuyeron los enfermos en 2 grupos según pertenecieran al Hospital Clínico Universitario de San Carlos (Cátedra de Pediatría) o al Instituto de Diabetología de Cruz Roja Española.

Fecha de diagnóstico de la enfermedad.- Se tomó como fecha de diagnóstico el día que recibió la 1ª dosis de insulina. El hospital o médico que le prescribió la insulina fué considerado como Centro Primario de Diagnóstico (pag 145 del anexo).

Edad del paciente al diagnóstico de la enfermedad .- Con este dato se incluyeron en el estudio los afectados de diabetes tipo I que no hubieran cumplido 15 años el día del diagnóstico y este se hubiera realizado desde el 1 de enero de 1985 al 31 de diciembre de 1987.

Enfermedad infecciosa previa.- Se interrogó sobre procesos infecciosos que hubieran podido actuar como factor desencadenante. Se consideró que podían guardar relación cuando a partir de los mismos o pocos días después comenzasen los síntomas cardinales de la enfermedad.

Antecedentes familiares de diabetes mellitus.- Este apartado comprende las preguntas 19 a 37. Las respuestas a las mismas permitió confeccionar un árbol genealógico con los diferentes tipos de diabetes mellitus padecida por los familiares; en casos muy aislados no pudo conocerse si era DMID o DMNID.

Abortos.- Se interrogó sobre los abortos de las madres de los pacientes y en otro apartado los correspondientes al resto de la familia.

Enfermedades víricas relacionadas con la DMID.- En este apartado se han incluido no solo los virus con afinidad por la célula β , como son los causantes de varicela, rubeola, parotiditis o sarampión sino los desencadenantes de infecciones respiratorias tanto de la vía aérea superior como del tracto inferior. El epígrafe 7 de esta pregunta recoge los procesos infecciosos gastrointestinales agudos y crónicos.

Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes asociadas a diabetes mellitus tipo I.- Se aceptaron los casos diagnosticados en un centro hospitalario.

Tipo y duración de la lactancia recibida por el paciente.- Se recogieron los datos del tipo de lactancia, si fué natural, artificial o mixta y la duración de la misma.

Macrosomía fetal.- Se consideraron macrosómicos aquellos sujetos que al nacer pesaron 4 kilos o más o los pretermino que en el momento del parto su peso era superior al percentil 97 para su edad gestacional.

Enfermedades asociadas a diabetes mellitus.- Se anotaron los antecedentes sobre obesidad, hiperlipidemias, gemelaridad y consanguineidad. Se aceptaron como obesos aquellos familiares de los pacientes considerados como tales por su médico, ya que no en todos los casos los padres pudieron dar el peso y la talla de los mismos.

Título Académico y Profesión de los padres .- Comprende las preguntas 45 y 46. Con las respuestas a las mismas se ha establecido el nivel de estudios, profesional y socioeconómico. Los títulos académicos y la clasificación profesional corresponden a las páginas 147, 148 y 149 del anexo.

Factores ambientales .- Se preguntó si habían cambiado de domicilio en los últimos 5 años. Los enfermos se distribuyeron en dos grupos: los que vivían en el municipio de Madrid y municipios del Area Metropolitana se consideró que habitaban en zona urbana y los pertenecientes al resto de los municipios como residentes en zona rural. Los municipios que comprende el Area Metropolitana están señalados en la página 150 del anexo. La fuente de datos fué la distribución que de los Ayuntamientos de la CAM hace el Departamento de Estadística, Consejería de Economía.

III.3. METODOS ESTADISTICOS.

Para establecer la totalidad de aciertos y el verdadero número de casos de DMID en la Comunidad Autónoma de Madrid se utilizó el método de captura/recaptura (Anexo pag 164).

Para el cálculo de la incidencia de DMID en la CAM para sujetos de 0-14 años se utilizó el número estimado de casos corregido para la incertidumbre.

En las comparaciones de subgrupos, dado el pequeño número de los mismos, se aplicó una estimación inestable de N.

En la comparación de los datos con otros países, se estandarizó la incidencia por el método directo, de acuerdo con la distribución de la edad en la población mundial.

Se estudió la estacionalidad del diagnóstico y para suavizar la tendencia de los datos estacionales se dió una media de movimiento de 3 meses. Se utilizó el método de Rogers, que estima un test estadístico R, distribuido aproximadamente como una χ^2 con dos grados de libertad.

El tratamiento estadístico de los datos del Instituto de Diabetes para casos y controles fué: para las variables continuas la t de Student; en los datos apareados, la prueba de hipótesis del test Mc Nemar con un valor para $\chi^2 = 3.84$, con un grado de libertad para todas las variables excepto lactancia en que se utilizó con 2 grados de libertad.

Cuando se ha roto el apareamiento entre casos y controles se utilizó χ^2 standard en contraste de proporciones.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS IBM PC.

El nivel socioeconómico se cataloga en los siguientes grupos:

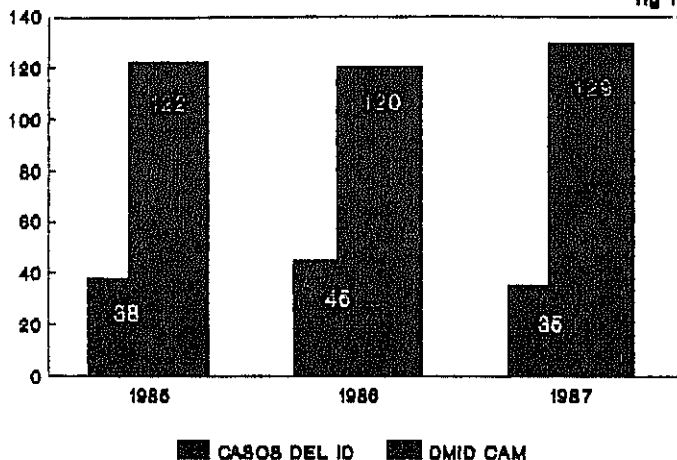
- Nivel alto
- Nivel medio alto
- Nivel medio medio
- Nivel medio bajo
- Nivel bajo

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. INCIDENCIA DE DMID EN SUJETOS DE 0-14 AÑOS DE LA CAM. NÚMERO DE PROBANDI POR AÑO ENGLOBADOS EN EL TOTAL DE PACIENTES.

fig 1



Número de habitantes de la
Comunidad Autónoma de Madrid : 4,780.572
Número de habitantes de 0-14 años: 105.243
Incidencia anual 11.3/100.000 habitantes.
(Poisson 95% CI:10.3- 12.4)

Tabla 1.

Año de diagnóstico	nº de casos ^o estimado	95% CI ^a	Incidencia /100.000	95% CI ^a	Incidencia /100.000*	std	95% CI ^a
1985	122	111-132	11.0	9.1-13.3	10.9		9.0-13.1
1986	120	108-132	10.9	9.0-13.2	10.3		8.5-12.5
1987	129	109-150	11.7	9.7-14	10.6		8.8-12.8
1988	123	112-134	11.1	9.2-13.4	10.6		8.8-12.8

^o método de captura/recaptura.

^a intervalo de confianza de Poisson (CI).

* estandarizado a la población mundial.

Fig.2. Tabla 2. INCIDENCIA DE DMID EN SUJETOS DE 0-14 AÑOS SEGUN EL SEXO EN LA CAM. PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA ENGLOBADOS EN EL TOTAL.

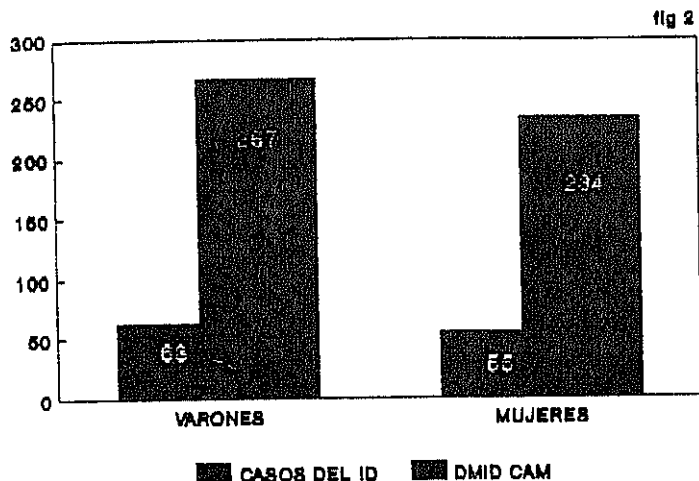


Tabla 2.

	nº de casos estimados	95% CI ¹ a	Incidenia /100.000	95% CI ² a	Incidenia std /100.000*	95% CI ² a
Total(*)	501	472-523	11.3	10.3-12.4	10.9	9.9-11.9
Sexo						
Mujeres	234	212-255	10.9	9.5-12.5	10.5	9.1-12.0
Varones	267	249-285	11.8	10.4-13.4	11.3	9.9-12.8

¹ método de captura/recaptura.

² intervalo de confianza de Poisson (CI).

* estandarizada a la población mundial.

(*) enfermos correspondientes a 1985-1986-1987-1988.

FIG. 3. INCIDENCIA DE DMID RELACIONADA CON LA EDAD Y EL SEXO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.

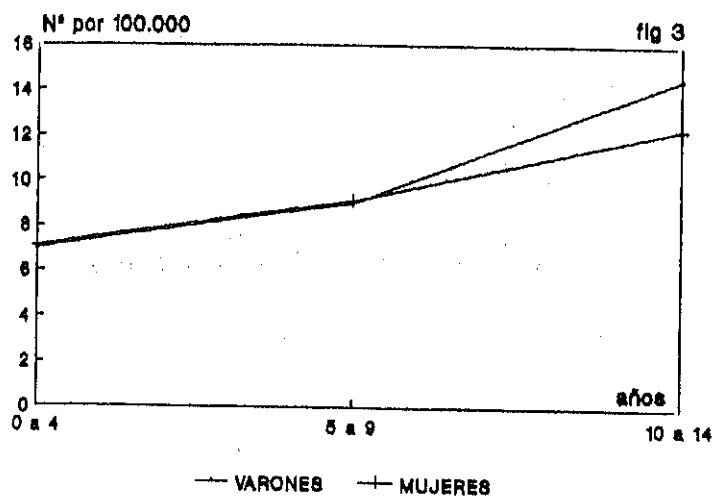


FIG. 4 y 5. INCIDENCIA ANUAL DE DMID EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID POR AÑOS Y GRUPOS DE EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

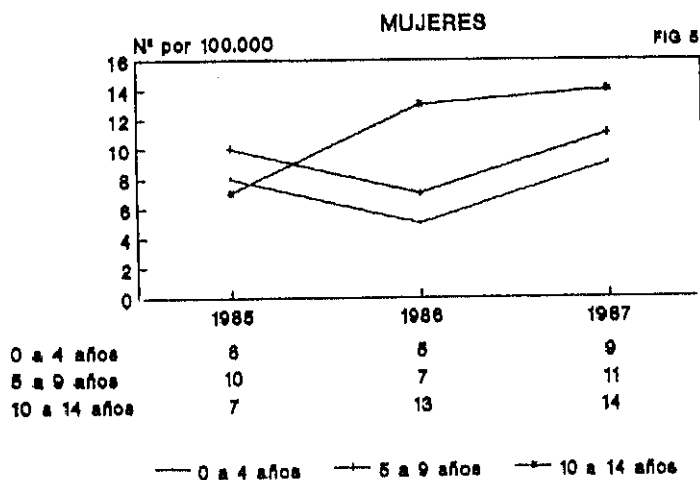
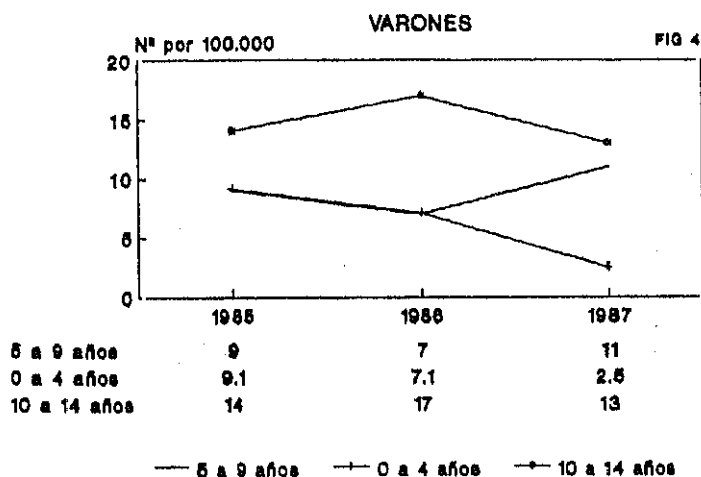
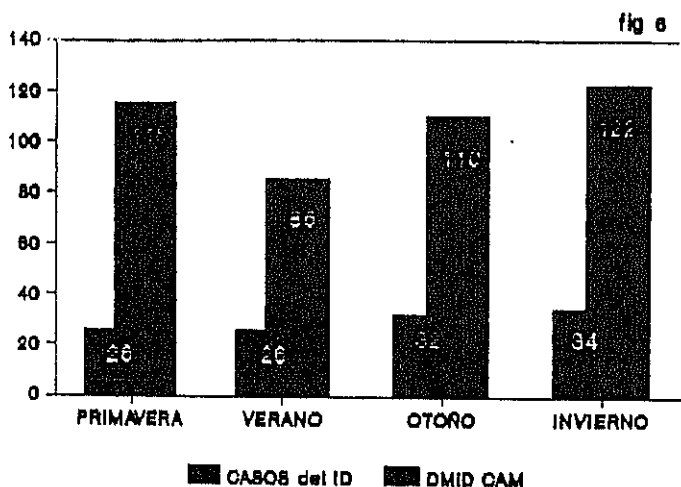


FIG. 6. PATRON ESTACIONAL DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 1 DE 0 A 14 AÑOS DE LA CAM. NUMERO DE PROBANDI DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA ENLOBADOS EN EL MISMO.



La tendencia estacional está calculada sobre los enfermos de la fuente primaria de datos (Centros Hospitalarios de la CAM). El número de enfermos por año fué:

1985.....	104
1986.....	100
1987.....	114
1988.....	114

La tendencia estacional para la población total fué alta en otoño e invierno y baja entre junio y agosto.
 $R = 7.36; p < 0.05$

IV.2. RESULTADOS DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.

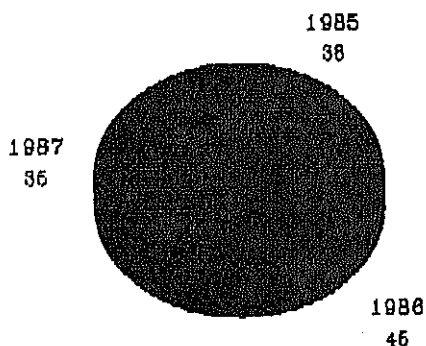
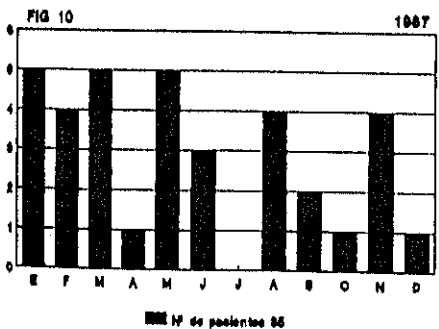
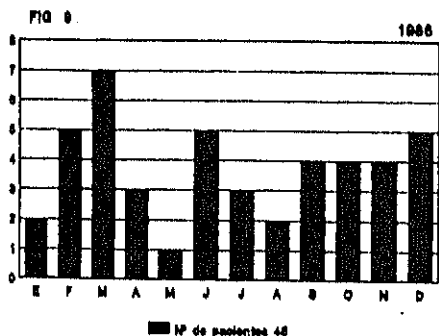
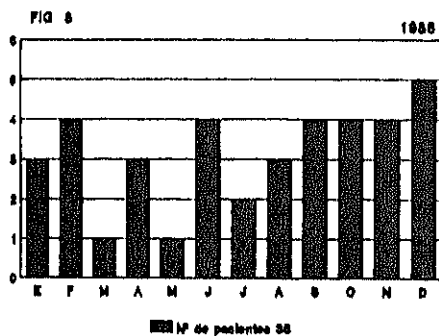


Fig. 7. Número de pacientes con DMID de 0 a 14 años durante el periodo de estudio

NUMERO DE HABITANTES (CAM)		NINOS CON DMID (ID)
TOTAL	4.781.662	118
0 a 4 años	291.061	9
5 a 9 años	373.856	22
10 a 14 años	439.907	87

FIG. 8, 9, Y 10. NUMERO DE PACIENTES POR MESES Y AÑOS EN EL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.



FIGURAS 11, 12 Y 13. INCIDENCIA DE DMID POR EDAD, SEXO Y ESTACION EN LOS AÑOS 1985, 1986 Y 1987. PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.

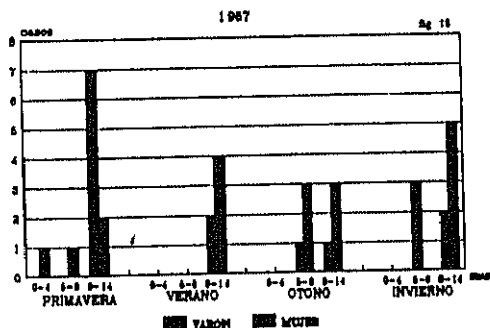
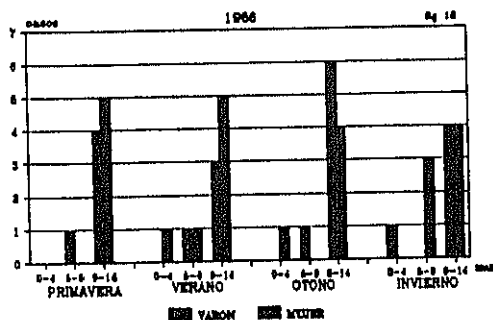
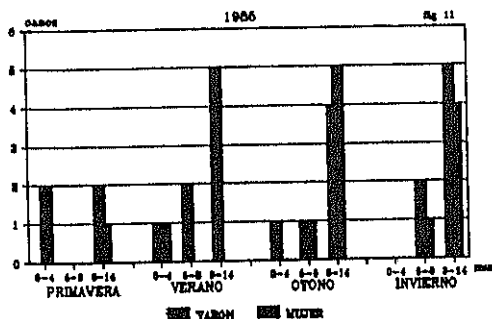
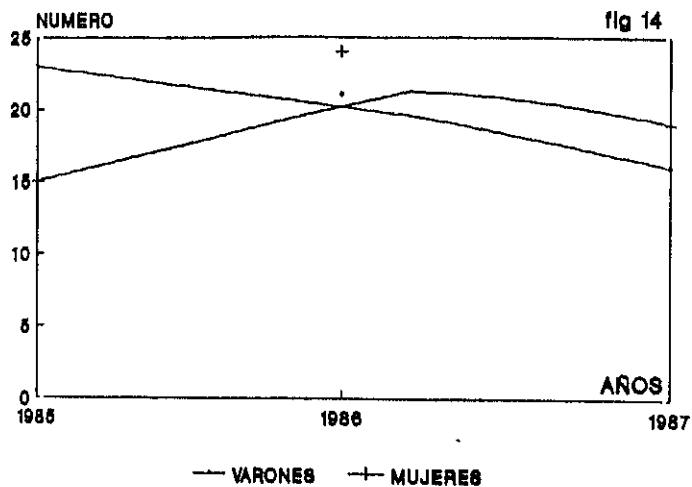


FIG. 14. CURVA DE TENDENCIA DE DMID SEGUN EL SEXO EN LOS AÑOS 1985, 1986 y 1987 EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.



IV.2.1.1. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES EN LA ZONA URBANA Y RURAL DE LA CAM. FIG. 15 Y 16.

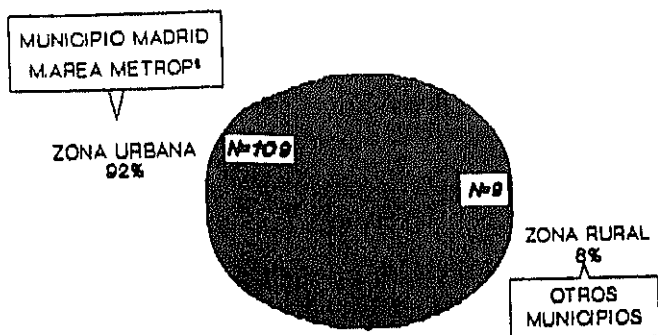


fig 15

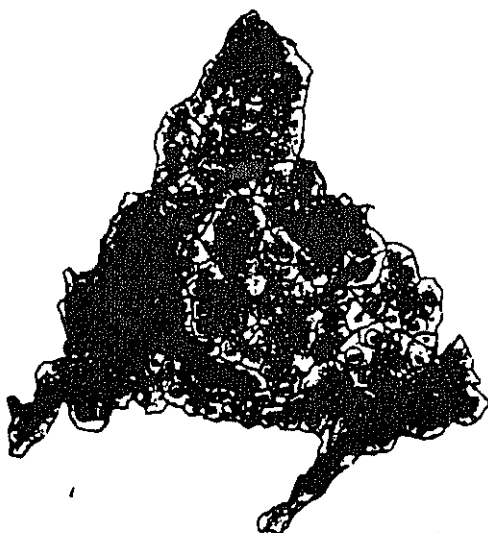


FIG. 16. MAPA DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.

FIG. 16. MAPA DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.
IV.2.1.2. LACTANCIA MATERNA COMO FACTOR PROTECTOR ASOCIADO A DMID
EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS
CONTROLES.

Tabla 3.

	Nº niños	Media (días)	Desviacion standard	Error standard
CASOS	118	72.66	82.59	7.604
CONTROLES	117	68.04	53.76	4.97

Se utilizó la t de Student: la diferencia no es estadísticamente significativa.

La variable días de lactancia se dividió en tres categorías:

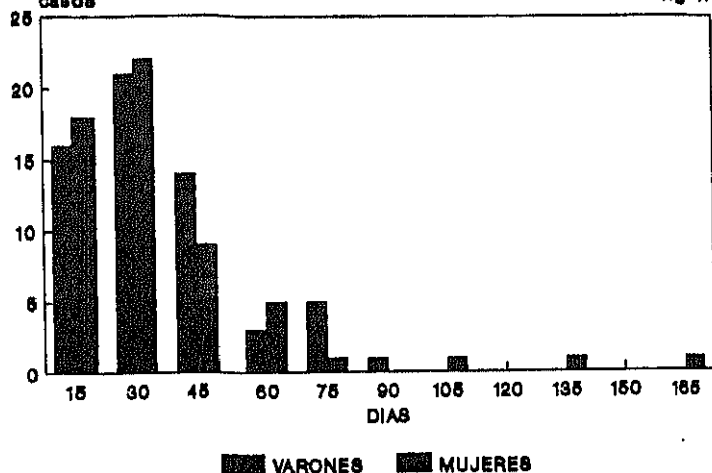
No lactancia. Lactancia de 1 a 90 ds. Lactancia de 91 a 360 ds

Tabla 4.

	CASOS	CONTROLES	X ²
No lactancia	30 (25.4%)	22 (18.8%)	n.s.
Lactancia 1-90 días	64 (54.2%)	71 (60.7%)	n.s.
Lactancia 91-360 días	24 (20.3%)	24 (20.5%)	n.s.

Se utilizó la prueba del X² con 2 grados de libertad y no se encontró significancia estadística para la variable lactancia.

IV.2.1.3. INTERVALO ENTRE LOS SINTOMAS Y LA PRIMERA DOSIS DE INSULINA EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA



Media 36.86 ± 24.62 (15-165) días.

Mediana 30 con
P3 -15
P50-30
P97-90

Por debajo del P3 no había ningún paciente y por encima del P97 había 3 enfermos.
Se ha estudiado si este intervalo era mas corto en los pacientes diabéticos que están en los picos de máxima incidencia.

Tabla 5.

	Pico	M.P.	M.M.	M.A.	P
1985	Dic.	27±19.55	36.4±7.7*	36 ±7*	* p<0.001
1986	Marz.	30±17.3	33.1±6.2*	32.8±6**	** p<0.05
1987	En.Mar.May.	30±13.8	34.5±7 **	34.9±7***	*** p<0.08

M.P. Media en el pico

M.M. Media en los meses restantes

M.A. Media del año

La media global de los tres años es 36.8 ± 24 n.s.

El intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es significativamente menor en los pacientes que debutan en los picos de máxima incidencia (años 1985-86) y casi significativa en 1987.

IV.2.1.4. INFECCIONES VIRICAS COMO FACTOR ASOCIADO DE RIESGO EN DMID EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN SUS CONTROLES.

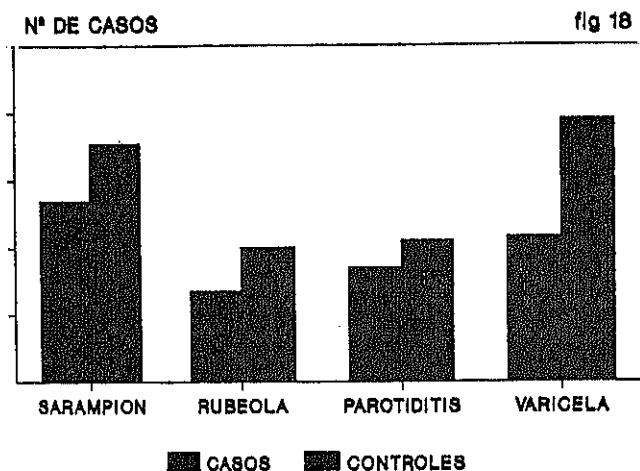


Tabla 6.

	Casos	Controles	OR	X ²	p
SARAMPION	45.8%	60.16%	0.54	5.6	n.s.
RUBEOLA	22.9%	39.2%	0.55	3.2	n.s.
PAROTIDITIS	28.8%	35.6%	0.72	0.98	n.s.
VARICELA	36.4%	66.1%	0.27	18.9	<0.001

X² se determinó para casos apareados.

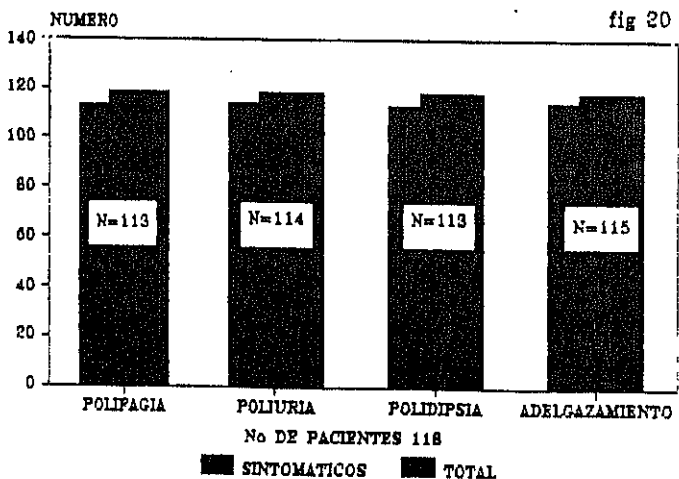
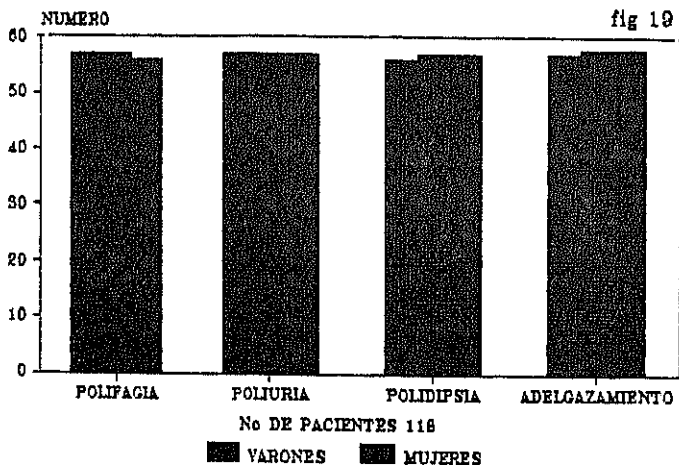
IV.2.1.5. SINTOMAS CARDINALES DE DMID. COMPARACION DE PROPORTIONES ENTRE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y GRUPO CONTROL DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE.

Tabla 7.

SINTOMAS	CASOS %	CONTROLES % *	p
POLIURIA	96.6	93	n. s.
POLIDIPSIA	95.7	89.5	<0.05
POLIFAGIA	95.7	37.4	<0.001
ADELGAZAMIENTO	97.4	24.3	<0.001

* El grupo control son 115 pacientes con DMID de la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital 12 de octubre de Madrid.

FIGURAS 19 y 20. SINTOMAS CARDINALES DE DMID EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.



IV.2.1.6. CORRELACION ENTRE EL INTERVALO DESDE EL INICIO DE LOS SINTOMAS HASTA EL DIAGNOSTICO Y LA GRAVEDAD CLINICA EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA

Tabla 8.

	Nºde enfermos	Intervalo
COMA	7	27.85±13.49 (14-45)
CETOACIDOSIS GRAVE	48	38.12±28.52 (15-165)
CETOACIDOSIS LEVE	11	39.54±23.50 (15-90)
CETOSIS	52	36.34±22.29 (15-35)

El intervalo de los niños que ingresaron en Coma fué significativamente menor que los que ingresaron por cetoacidosis grave o moderada.

El coeficiente de correlación lineal entre la edad al inicio de la DMID y el intervalo fué de 0.228 ($p<0.05$) viendose que a más edad el intervalo es mas largo sin llegar al Coma diabético cetoacidótico.

Comparación del intervalo según el sexo:

Mujeres 36.5±19.5

Varones 37.2±29

IV.2.1.7. NIVEL DE ESTUDIOS DE LOS PADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y DE LOS CONTROLES.

Tabla 9.

	CASOS	CONTROLES
Nivel bajo *	72 (61 %)	45 (59.2 %)
Nivel alto **	46 (39 %)	31 (40.78 %)
TOTAL	118	76

OR= 1.07

$\chi^2 = 0.06$

P: n.s.

χ^2 no apareada. Se utilizó χ^2 standard en contraste de proporciones.

* Analfabetos. Primaria. EGB.

** BUP. Universidad.

Han sido eliminados 40 controles por conocerse grado de estudios y profesión.

IV.2.1.8. NIVEL DE ESTUDIOS DE LAS MADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y DE LOS CONTROLES.

Tabla 10.

	CASOS	CONTROLES
Nivel bajo	77 (65.2 %)	47 (61.8 %)
Nivel alto	41 (34.7 %)	29 (38.15 %)
TOTAL	118	76
OR= 1.15	X ² = 0.23	p: n.s.

X² no apareada. Se utilizó X² standard en contraste de proporciones.

* Analfabetos. Primaria. EGB.

** BUP. Universidad.

Fueron eliminados 42 controles por conocerse grado de estudios y profesión.

IV.2.1.9. NIVEL DE ESTUDIOS DE LOS PADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA POR CICLOS ACADÉMICOS.

TABLA 11

	<u>TOTAL</u>	<u>PADRE</u>	<u>MADRE</u>
ANALFABETOS	3	2	1
SIN ESTUDIOS	27	9	18
PRIMER GRADO	82	26 22%	56 47.5%
SEGUNDO GRADO			
Primer ciclo	47	26 40.6 %	21 44%
Segundo ciclo	40	29	11
TERCER GRADO			
Eso.Univers.	18	10 5.4%	8 5%
Facult/ETS	21	16 13.5%	5 4.2%

IV.2.1.10. GRADO DE ESTUDIOS DE LOS PADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA. COMPARACION DE PROPORCIONES CON HABITANTES DE LA CAM.

Tabla 12.

PADRES DE LOS PACIENTES		CAM (INE 1986)	valor de p
Analfabetos	3	82.240	n.s.
Sin estudios	27	1.357.336	<0.001
1º y 2º grado	169	1.607.909	<0.001
Tercer grado	16	140.848	<0.05
Universidad	21	222.288	n.s.
Total	236	3.410.621	

IV.2.1.11. NIVEL PROFESIONAL DE LOS PADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y DE LOS CONTROLES.

Tabla 13.

	CASOS	CONTROLES
Profesión manual *	78 (66.1 %)	49 (64.47 %)
Profesión intelectual **	40 (33.89 %)	27 (35.52 %)
TOTAL	118	76

OR= 1.07. $\chi^2 = 0.05$. p: n.s.

χ^2 no apareada. Se utilizó χ^2 standard en contraste de proporciones.

* Obreros sin cualificación. Obreros cualificados. Servicios.

** Administrativos. Profesiones liberales.

Se eliminaron 42 controles por conocerse grado de estudios y profesión.

IV.2.1.12. PROFESION DE LAS MADRES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y DE LOS CONTROLES.

Tabla 14.

	CASOS	CONTROLES
Trabajan	33 (27.9 %)	49 (64.4 %)
No trabajan	85 (72.1 %)	27 (35.6 %)
TOTAL	118	76
OR= 0.21 Prueba exacta de Fisher $p < 0.001$		

Tabla 15.

	CASOS	CONTROLES
Profesión manual *	17 (51.5 %)	37 (75.5 %)
Profesión intelectual **	16 (48.5 %)	12 (24.5 %)
TOTAL	33	49
OR= 0.52 $\chi^2 = 4.73$ $p < 0.05$		

χ^2 no apareada. Se utilizó χ^2 standard en contraste de proporciones.

- * Obreros sin cualificación. Obreros cualificados. Servicios.
 ** Administrativos. Profesiones liberales.

IV.2.1.13. NIVEL SOCIOECONOMICO DE LAS FAMILIAS DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA, DE LOS CONTROLES Y DE LA POBLACION GENERAL DE LA CAM.

Tabla 16.

	CASOS %	CONTROLES %	CAM(1986) %
Nivel alto	5	6.5	8
Nivel medio alto	11.8	15.7	
Nivel medio medio	33	34.2	26
Nivel medio bajo	41.5	38.1	43
Nivel bajo	8.5	5.2	23

La comparación de porcentajes entre casos y controles se determinó por la t de Student.

En los familiares de los casos existe tendencia a menor porcentaje de niveles altos y mayor porcentaje de niveles bajos:

$p = 0.14$

Nivel alto: empresarios y directivos

Nivel medio alto: profesiones liberales

Nivel medio medio: empleados de oficina y obreros cualificados

Nivel medio bajo: obreros no cualificados

Nivel bajo: parados y jubilados

IV.2.1.14. HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES.

Tabla 17.

	CASOS	CONTROLES	OR	X ²	P
Artritis reumatoide	2 (1.7%)	8 (6.8%)	0.25	2.5	n.s.
Hipertiroidismo	0	4 (3.4%)	--	--	-- (*)
L E D	0	0	--	--	-- (*)
E. de Addison	0	0	--	--	-- (*)
Miastenia gravis	0	2 (1.7%)	--	--	-- (*)

(*) Estos resultados no permiten análisis estadístico.

IV.2.1.15. ENFERMEDADES GENÉTICAS ASOCIADAS A DMID EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES.

Tabla 18.

	CASOS	CONTROLES	OR	χ^2	p
Enfermedades * cromosómicas	5.9%	5.9%	1	0.08	n.s.
Enfermedades ** génicas	2.5%	0.8%	3	0.25	n.s.

χ^2 se determinó para casos apareados.

* En casos y controles se observó trisomía del par 21 (S. Dawn).

** Sordera de transmisión dominante. Amaurosis. β lipoproteíemia tipo IV.

IV.2.1.16. HISTORIA FAMILIAR DE ABORTO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A DMID EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES.

Tabla 19.

	CASOS	CONTROLES	OR	X ²	p
Madres	20.3%	21.2%	1.05	0.02	n.s.
Otros familiares	4.2%	26.3%	0.133	18.3	<0.001

X² se determinó para casos apareados.

IV.2.1.17 MACROSOMIA FETAL COMO FACTOR ASOCIADO DE RIESGO EN DMID
EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN SUS CON-
TROLES.

Tabla 20

	CASOS	CONTROLES	OR	X ²	p
Macrosomia fetal	11.86%	6.8%	1.85	0.22	n.s.
Hª familia Macrosomia fetal	40.7%	34.7%	1.28	5.81	<0.05

X² se ha calculado para casos apareados.

IV.2.1.18. GEMELARIDAD Y CONSANGUINEIDAD COMO FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DMID EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES

Tabla 21.

	CASOS	CONTROLES	OR	χ^2	p
Hª familiar Gemelaridad	44.1%	11%	1.5	2.16	0.10
Hª familiar Consanguineidad	11%	6.8%	1.6	0.76	n.s.

χ^2 se ha calculado para casos apareados

IV.2.1.19 ENFERMEDADES ASOCIADAS A DMID EN PACIENTES DEL
INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES.

Tabla 22.

	CASOS %	CONTROLES %	OR	X ²	P
OBESIDAD	40.7	33.1	1.3	1.01	n.s.
HIPERCOLESTEROLEMIA	33.1	35.6	0.88	0.08	n.s.
HIPERTENSION	61	44.9	1.95	5.49	<0.025
HIPERURICEMIA	29.7	18.6	1.7	6.85	<0.01

X² se determinó para casos apareados.

IV.2.1.20. HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.

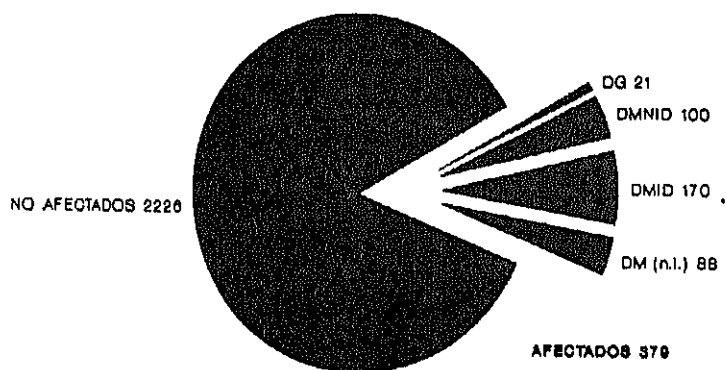
Tabla 23.

	Casos %	Controles %	OR	X ²	p
Algún familiar con DM.(*)	74.6	33.1	64	34.38	<0.001
Algún familiar con DMID	25.4	11	2.8	7.3	<0.01
Algún familiar con DMNID	41.5	9.3	5.75	25.35	<0.001
Algún familiar con DG	17.8			CI= 0.18±0.07	

En la denominación "algún familiar" quedan excluidos abuelos, padres, tíos y hermanos de pacientes y controles.

(*) Desconocen si es Diabetes tipo I ó tipo II.

FIG. 21. CASOS DE DIABETES MELLITUS EN LOS FAMILIARES DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.



• INCLUIDOS 118 PROBANDI

118 familias • 2.606 miembros

4.21 ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS TIPO I EN PARIENTES
PRIMER GRADO DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y
CONTROLES.

20.

		CONTROLES	
CASOS	.00	106 100 89.8	106 89.8
	1.00	12 100.0 -10.2	
	TOTAL	118 100.0	118 100.0

Intervalo de Confianza del 95 % : [0.156; 0.0474]

0.2 % de los casos tienen historia familiar de DMID en parientes de primer grado (padres, hermanos o tios, mientras que ningún control la tiene (0.5%).

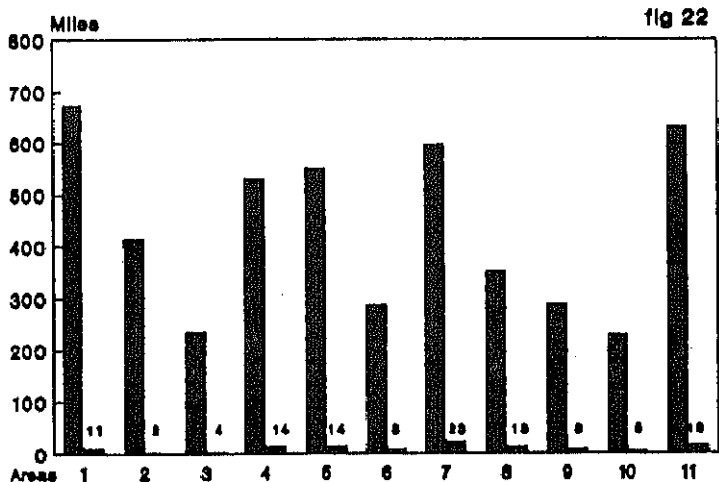
IV.2.1.22. ANTECEDENTES FAMILIARES DE DMNID EN PARIENTES EN PRIMER GRADO DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA Y EN LOS CONTROLES.

Tabla 21.

		CONTROLES		
		62	16	78
				66.1
CASOS		37	3	40
				33.9
	99		19	
	83.9		16.1	

La historia familiar de DMNID es más frecuente entre los casos ($p=0.12$), aunque no llega a ser estadísticamente significativa. Un 34% de los casos tienen antecedentes de DMNID comparado con los 16% en la familia de los controles.

IV.2.1.23. CASOS DE AGREGACION DE DMID. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES DEL INSTITUTO DE DIABETOLOGIA SEGUN LAS AREAS DE SALUD DE LA COMUNIDAD AUTONOMA.



DISCUSSION

INCIDENCIA EN LA C A M

En esta tesis se ha estudiado la incidencia de DMID en la CAM, y su relación con la edad, sexo y estación del año. Los factores de riesgo genéticos y medioambientales en 118 pacientes del Instituto de Diabetología englobados dentro del cómputo de la CAM y 118 sujetos sanos de edad y sexo semejantes y habitantes igualmente de esta Comunidad Autónoma como casos control.

La investigación epidemiológica sobre la DMID ha demostrado que puede ser producida en modelos animales por factores medioambientales, que existen variaciones en la incidencia entre países y rápidos cambios de esta a lo largo del tiempo, variaciones del riesgo en inmigrantes a los pocos años de estancia en el país de adopción y que ciertos virus y productos químicos causan DMID en el hombre.

De los estudios genéticos y epidemiológicos se deduce que el 60% de la diabetes en el mundo y quizá el 95%, está determinada por factores medioambientales y por tanto es potencialmente evitable. Se acepta que los determinantes primarios de la DMID en el mundo no son inmunogenéticos sino medioambientales y su conocimiento puede permitir la modificación de estos factores diabetogénicos con menor riesgo en presencia de la enfermedad que los métodos inmunogénicos habituales.

Los datos epidemiológicos concernientes a la DMID en España son extremadamente escasos; incluso los datos básicos descriptivos sobre la incidencia o prevalencia no existen. La mayoría de la literatura disponible no ha distinguido la Diabetes tipo I y II, por lo que son poco válidos para comprender las característi-

cas de la diabetes infantil en nuestro país.

Nuestra incidencia global es de 11.3/100.000 hab. (tabla 1) Fig 1). Estos datos solo podemos compararlos con los registros mas recientes realizados sobre población de 0 a 14 años, en los que el diagnóstico de DMID se ajusta a las normas establecidas por la World Health Organisation en el año 1985 y que han sido validados por el DERI (Diabetes Epidemiology Research International). Sin embargo el número de estos registros es mínimo.

LA INCIDENCIA COMPARADA CON OTRAS AREAS GEOGRAFICAS COMO America pone de manifiesto que es inferior a la publicada en registros de América del Norte, como la obtenida en el estudio de Alabama (107) con una incidencia en blancos de 10 a 14 años de 15.6/100.000 hab. o la de Colorado (73) con 15.2 en la misma raza. América del Sur no posee registros con incidencia, pero se conocen cifras de prevalencia en Chile, Bolivia y Argentina calculadas sobre consumo de insulina.

De los registros del Continente Asiático en la incidencia de DMID publicada en Japón, dos de los registros no son válidos ya que solo recogen un 60% de los pacientes, pero el realizado en Hokkaido en población de 0 a 15 años muestra una baja incidencia: 1.7/100.000 hab. y el publicado en China (Vuhan) es de 0.6/100.000 hab./año sobre individuos de 0-14 años (75). Taha en Kuwait observa una incidencia más elevada (4/100.000/año) en edades semejantes. Estos datos muestran una importante diferencia con los hallados por nosotros.

Oceania muestra resultados mas cercanos a los nuestros: 12.3 en el oeste de Australia (110), 13.6 en Sydney en 1984 con

un incremento notable de hasta 19.4 (77) en 1987 y 11.7 en Nueva Zelanda (78).

En Africa los únicos datos que poseemos son los publicados por Elamin en Sudán, con una prevalencia de DMID de 0.95/1000 y estimados poco fiables.

En Europa nuestra incidencia de 11.3 es muy inferior a la observada en Finlandia por Reunanen de 29/100.000/hab./año, la más alta del mundo, y Suecia y Noruega con 25.1 y 20.5 respectivamente (95). Países centroeuropeos como Polonia, Checoslovaquia, Hungría y Austria tienen cifras similares entre ellos e inferiores a los nuestros; están entre 6.6 y 8.2/100.000/año. Datos similares a los de la CAM tienen Holanda y Luxemburgo, para una población de edad semejante a la nuestra de 0 a 14 años, observan 10.2 y 10.3 respectivamente. Entre los países del área mediterránea, nuestra incidencia es superada por Malta con 13.3, pero Francia (71) e Israel están muy por debajo con 4.7 y 3.8 respectivamente. Pagano en Italia para individuos de 0 a 19 años observó una incidencia de 11.6/100.000, y más recientemente para sujetos de 0 a 14 años 8.05/100.000 (309). Portugal es semejante a nosotros. En el Reino Unido solo la zona de Leicestershire tendría similitud. Oxford con 26.4 (82) y Belfast con 21/100.000/año se aproximan a los países escandinavos.

La incidencia que hemos observado en un país del sur europeo como España, no soporta la hipótesis propuesta de un descenso sistemático de la DMID desde el norte al sur de Europa. En España solo hay un registro en Barcelona con una incidencia en 1986 de 10.6/100.000 hab./año. Estos datos corresponden al área de Sabadell con clima y población diferente a la CAM. L. Siguero ha

publicado una incidencia de DMID en una población de 0 a 14 años de 11.4 en Málaga (310), pero estos datos y los de Sabadell no están validados.

LA INCIDENCIA RELACIONADA CON EL SEXO no muestra diferencia estadísticamente significativa, aunque como ocurre en otros países hay un ligero predominio en los varones, observando una incidencia de 10.5/100.000/año para las mujeres y 11.3 para estos (tabla 2, Fig 2). Datos semejantes se han obtenido en Suecia por Dahlquist con 25.1/100.000 hab./año en varones y 23.5 en mujeres. En Inglaterra (82) los datos recogidos son 16.8 para los varones y 14.3 para las mujeres. Este ligero incremento ha sido documentado en Luxemburgo, Austria y Australia (67,64,110). Solamente en Sudán, Elamin encuentra mayor prevalencia en mujeres que en varones. Cuando esta incidencia se relacionó con el sexo y la edad, los grupos de 0 a 4 años y de 5 a 9 años mostraron cifras semejantes, 7 y 9/100.000 hab./año respectivamente, pero en los adolescentes se observó una diferencia sin significación estadística, 14.5 en varones y 12.2/100.000 hab./año en mujeres (Fig 3).

LA INCIDENCIA RELACIONADA CON LA EDAD fué semejante para los grupos de 0 a 4 años, 7/100.000 hab./año y de 9/100.000 hab./año para los de 5 a 9 años. Sin embargo en la adolescencia se observó un pico con 14.5 y 12.2/100.000 hab./año para varones y mujeres, estando localizado dicho pico entre los 10-12 años. Este hecho se observa en todo el mundo, concordando nuestros datos con Noruega, Hungría y Austria (95,65,64), países más próximos a nosotros y otros lejanos como Nueva Zelanda, Tanzania ó Sudán. La incidencia anual por año y edad en el momento del

diagnóstico en varones y mujeres mostró ligeros cambios en las tendencias temporales tanto en los grupos de 5 a 9 años como en los de 10 a 14. En los varones de 0 a 4 años la incidencia descendió abruptamente desde 1985 a 1987. La incidencia aunque fluctuó de año a año en los del sexo femenino de 0 a 4 y 5 a 9 años, manifestó un incremento rápido en las niñas de 10 a 14 años entre los años 1985 a 1986 y mostró un discreto aumento en la incidencia en 1987 (fig 4 y 5).

El incremento de la incidencia de DMID en el mundo parece un hecho comprobado. En nuestro estudio no se observa dicho incremento, pero este resultado puede estar enmascarado debido a que la recolección de datos abarca un corto periodo de tiempo. En países en que la observación ha sido mas prolongada, como la realizada por Joner (85) en Noruega, con pacientes de edad igual a los nuestros, constata un incremento significativo desde 1973 a 1982. Viendo lo que ocurre en otros países (77,79,83) y sobre todo en Polonia (114) parece un fenómeno universal.

LA INCIDENCIA RELACIONADA CON LA ESTACIONALIDAD es confirmada en nuestro estudio viendose que es mas alta en otoño (octubre-noviembre) e invierno (diciembre-febrero) en los grupos de 5 a 9 y 10 a 14 años, pero en los pacientes de 0 a 4 años no guarda relación la incidencia con la estacionalidad (Fig 6).

No hemos encontrado diferencia en la incidencia por estaciones entre masculinos y femeninos, aunque algunos autores (78) cuando establecen esta relación observan predominio en los varones.

Nuestros datos están de acuerdo con los obtenidos en dife-

rentes países de todo el mundo (64,78,86,87,95,135,136,137). En Tanzania el pico máximo corresponde a los meses de agosto y septiembre (138).

INSTITUTO DE DIABETOLOGIA.

Al analizar los datos de la muestra del Instituto de Diabetología compuesta por 118 pacientes y establecer una relación descriptiva con los resultados globales, se observa que la incidencia máxima aquí corresponde al año 1986, con un descenso evidente en 1987, siendo este último el año de máxima incidencia en la CAM (Fig 7).

En la relación del número de pacientes diagnosticados según el sexo no se observa diferencia, coincidiendo estos resultados con los obtenidos en los demás países y en el estudio global de la CAM (Fig 2).

En la distribución por meses, en los años estudiados 1985, 1986 y 1987, el mayor número de casos diagnosticados corresponde al intervalo octubre-marzo (Fig 8 y 9). En 1987 la mayor incidencia corresponde a los meses enero-marzo, apareciendo además un número igual de casos por mes en mayo y que en la distribución por sexo y edad corresponde a varones adolescentes (Fig 10).

En la distribución de pacientes por año, sexo, edad y estacionalidad, en el año 1985 (Fig. 11) observamos que los casos diagnosticados en verano fueron varones (8 frente a 1), con solo una mujer, no observándose esta diferencia en el resto de las estaciones de los años 1986 y 1987 (Fig. 12 y 13)

Es notable la baja incidencia de DMID en los grupos de edad

de 0 a 4 años, en ambos sexos, en todas las estaciones, y en los 3 años observados, coincidiendo con los resultados de la CAM en los que este grupo no presenta estacionalidad (Fig. 11, 12 y 13). Asimismo es evidente el incremento en el grupo de 9 a 14 años, siendo ambos resultados concordantes con los hallados en todo el mundo y con el estudio global, en que la mayor incidencia corresponde al otoño-invierno y a grupos de edad correspondientes con la adolescencia, siendo menores los casos diagnosticados entre los 0-4 años.

En la curva de tendencia (Fig. 14), dado que la observación comprende solamente 3 años, es difícil apreciar la estabilidad de la tendencia y aceptar como ciertos los resultados, pero es importante haberlos obtenido ya que en nuestro país no existen otros. En los varones se evidencia un descenso sucesivo y el ascenso observado en las mujeres en 1986 desciende en el último año investigado; es necesario un seguimiento mas largo.

FACTORES DE RIESGO

ZONA RURAL O URBANA. Cuando hemos distribuido los pacientes del Instituto de Diabetología en residentes en zona urbana o residentes en zona rural (Fig. 15 y 16), hemos observado una acusada diferencia, 109 pacientes viven en zona urbana y solo 9 en el medio rural.

Ya ha sido constatado que existe diferencia en la incidencia entre ambas zonas en otros países, pero los resultados son discordantes. Así en el estudio de Colorado hay un exceso no significativo en las zonas urbanas o más dénsamente pobladas (69). King en Tasmania obtiene parecidos resultados; sin embargo,

en el área de Escocia (70,93) la incidencia es mayor en el área rural, aunque en este último trabajo (93) la diferencia sea debida a la diferencia en los grados de 0-9 años.

En el hecho de que haya mayor incidencia en zonas urbanas subyace la hipótesis de una mayor población y como resultado mas posibilidad de agentes transmisibles. En la vida rural habria mayor exposición a agentes químicos, virus de origen animal o diferencia en la alimentación.

LACTANCIA MATERNA. Los datos obtenidos (tabla. 3 y 4) muestran que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el tipo y duración de la lactancia recibida por nuestros pacientes y sus controles sanos de edad, sexo, área geográfica y nivel socioeconómico semejantes. Tampoco se ha observado diferencia cuando se realizó el análisis de la variable dias de lactancia.

Hemos encontrado sobre este factor de riesgo resultados contradictorios en la bibliografía revisada. Solamente Borch Johnson acepta una relación causa efecto entre lactancia y DMID. Otros autores (100,110,111,133) observan que los niños diabéticos tipo I habian lactado menos a pecho y durante un periodo mas corto que los niños controles, pero este hallazgo no es universal. Hay dos importantes trabajos realizados con niños diabéticos tipo I y controles (132,134) en que no se observa ninguna diferencia; es más, los niños diabéticos lactaron con más frecuencia y más tiempo que los controles y uno de ellos de 7 meses de edad estaba lactando cuando fué diagnosticado de DMID (134).

Nuestros pacientes han lactado igual que otros grupos de

niños sanos de la CAM, o de otros países como Inglaterra ó USA; es cierto que han lactado en menor número que en Finlandia y Suecia en que inician lactancia materna el 100% de los recién nacidos y a los 6 meses continúan haciéndolo el 50% (129), pero curiosamente estos países tienen la máxima incidencia mundial de DMID.

Es muy posible que el profesor Jarret tenga algo de razón cuando comenta los resultados de Borch-Johnson y dice que "hay mas especulación que hechos reales" (134).

La frecuencia y duración de la lactancia se incrementó abruptamente en Suecia desde 1972 (100), pero se observa un incremento de la DMID desde 1980-83 y 1983-86, se vé un incremento en el riesgo, pero el impacto de la lactancia materna sobre el riesgo total para la DMID de la población debe ser pequeño. Sin embargo si el incremento en la lactancia lo aplicamos a pacientes con DMID de 7 a 14 años y de 0 a 6 años, estos lactaron 3 a 6 meses más que el primer grupo y la incidencia de DMID es menor coincidiendo con los datos daneses (131).

Kramer (119) llama la atención sobre los estudios epidemiológicos que relacionando lactancia materna y salud están plagados, dice, de potenciales fuentes de desviaciones analíticas entre las que se incluyen las derivadas de la información, selección, confusión y causalidad inversa.

La mayor relación de la alimentación materna y la DMID se establece a través de su protección frente a las infecciones (116,117), pero es posible que se hayan sobreestimado los efectos beneficiosos de la misma. Hay trabajos que demuestran que no hay diferencia en la frecuencia de infecciones en el primer año de la

vida entre los que reciben lactancia artificial o a pecho (126) en los países desarrollados; si es evidente un mayor número de infecciones en las sociedades menos desarrolladas.

Se ha barajado la posibilidad de que la lactancia artificial podría ser tóxica al tener una tasa proteica mas alta, pero esta hipótesis no encuentra soporte en los resultados de estudios de casos y controles.

EL INTERVALO ENTRE SINTOMAS CARDINALES Y DIAGNOSTICO es significativamente menor en los pacientes que debutan en los picos de máxima incidencia respecto de aquellos que lo hacen en el intervalo (Tabla 5). Esto se constata en los años 1985-86 y es casi significativo ($p < 0.08$) en el 1987. Apenas hemos encontrado trabajos que estudien este aspecto de la enfermedad. Nuestros datos concuerdan con Ludvigsson (311) en Suecia respecto a menor intervalo en los pacientes que debutan en el pico, sin embargo en su casuística este intervalo es más corto. La causa radica posiblemente en un agotamiento más rápido de la secreción pancreática de insulina ya que en estos pacientes el péptido C era significativamente menor que en diabéticos tipo I diagnosticados en el intervalo.

Hemos revisado la historia clínica de los tres pacientes que estaban por encima del percentil 97. Las tres son mujeres adolescentes (11.6, 13 y 12 años respectivamente) con intervalos de 105, 135 y 165 días (Fig. 17). En los tres casos cuando se observan signos anormales están presentes la poliuria, polidipsia, polifagia y adelgazamiento, por lo que es probable que el intervalo sea mayor. Todos los casos visitaron por este motivo al

médico en varias ocasiones y uno de ellos un centro hospitalario por fractura de cúbito, contando la sintomatología. Sorprendentemente en todos ellos los síntomas patológicos fueron interpretados como trastornos del crecimiento.

EN LAS INFECCIONES POR VIRUS DIABETOGENICOS de los pacientes y sus controles no hemos encontrado diferencia para la infección por virus del sarampión, rubeola y parotiditis; si hay diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) respecto a mayor infección por varicela entre los controles, 66.1% respecto a los pacientes diabéticos 36.4% (Fig. 18) (Tabla 6).

En la bibliografía solo hemos encontrado un trabajo con resultados similares (110) en que la frecuencia de varicela fué menor entre los pacientes diabéticos. Sin embargo hay establecida una relación estrecha entre estos virus y la DMID. La prevalencia de ICA es mayor en infecciones virales (153,203) particularmente en la rubeola congénita (163) y en la parotiditis, observándose un incremento de nuevos casos de DMID 2 a 4 años después de una epidemia de parotiditis (139), y una mayor frecuencia de esta (27%) entre los diabéticos tipo I respecto a sus controles (14%); nosotros no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa.

Las intensivas campañas de vacunación que se están realizando para prevenir el sarampión, parotiditis y rubeola desde hace décadas en los países más desarrollados, deben ir restando importancia a estos virus como factor de riesgo para la DMID. La vacuna frente a la varicela (312) ya existente en nuestro país, aunque no comercializada, debe cuando se inicien campañas gene-

rales de vacunación, reducir de forma notable la asociación histórica de estos virus con la enfermedad.

LOS SINTOMAS CARDINALES DE DMID EN LOS PACIENTES son concordantes con los obtenidos en otro grupo de diabéticos tipo I (Fig. 19 y 20) de esta CAM (312). Aunque nosotros encontramos más incidencia de polifagia y adelgazamiento no conocemos el intervalo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico en el grupo de diabéticos del Hospital 12 de Octubre, una explicación posible es que el intervalo hubiera sido mas corto en estos y en consecuencia la pérdida de peso menor, pero este dato lo desconocemos.

Chaleb (314) en los 115 pacientes que estudió encontró que había correlación entre los síntomas cardinales y la edad; los más jóvenes tenían más deteriorada la función de la célula β . Nosotros también hemos observado que a menos edad el intervalo es menor y los síntomas más graves.

LA GRAVEDAD CLINICO METABOLICA está correlacionada con el intervalo (tabla 8). El estado de coma, cetoacidosis grave o moderada y cetosis era más intenso en los que tenían un menor intervalo y a su vez entre este intervalo y la edad existía una correlación lineal estadísticamente significativa ($p < 0.05$); no hubo diferencia en la relación intervalo-sexo.

En Colorado (112) se ha observado mayor grado de cetoacidosis entre los pacientes hispanicos que en otros grupos étnicos de esa zona. En países más próximos como Francia (314) se observa a menos edad mayor desequilibrio metabólico y en nuestro país (310) se ha observado cetoacidosis en el 24.9% de los diabéticos

tipo I, mucho menor que la nuestra de 55.9% (coma + cetoacidosis grave y leve).

EL NIVEL DE ESTUDIOS DEL PADRE no aparece como un factor de riesgo asociado a DMID en este estudio. No hemos hallado diferencia estadísticamente significativa entre el grado de estudios en los padres de los pacientes y los padres de los controles (tabla 9).

Hay escasos datos sobre este posible factor de riesgo. En uno de los trabajos más completos (100) no han observado tampoco diferencia en la comparación de ambos grupos de padres (estudio de casos y controles).

Hemos establecido una comparación entre los padres de los pacientes diabéticos suecos (100) y los nuestros; la primera diferencia es que ellos no tienen ningún padre analfabeto ó sin estudios y nosotros tenemos 11 padres de 118 en este grupo (tabla 11).

En la escuela elemental, equivalente a nuestro primer grado, tienen un porcentaje mas elevado: 37.7 frente a 22. Estos resultados son inversos en los estudios de 2º grado que equivale a su Escuela Vocacional; nosotros tenemos 46.6% de los padres, frente a un 19.8 en Suecia. Los padres que han estudiado en las Escuelas Superiores equivalentes a nuestras Escuelas Universitarias nos aventajan (17.4 versus 8.4) y estamos en cifras muy semejantes en estudios en Facultades Universitarias (12.4 los padres suecos y 13.55 los padres de nuestros diabéticos).

EL NIVEL DE ESTUDIOS DE LA MADRE de los pacientes no muestra diferencia respecto al de las madres de los niños con-

trol (tabla 10).

En el trabajo de Bloom (100) mencionado anteriormente, las madres de los niños diabéticos tenían menor nivel educativo. Este factor requiere una investigación mas numerosa; en la literatura se encuentran pocos datos y sin embargo el nivel de estudios de la madre es subrayado por los sociólogos como un factor importante en los hábitos de salud de la familia y del niño y ha sido correlacionado con el grado de prevención de enfermedades.

Estableciendo la misma relación que hemos hecho con los padres, al comparar el grado de estudios de las madres de los niños diabéticos de este estudio con las madres de los niños suecos diabéticos, encontramos 19 madres analfabetas o sin estudios (tabla 11) y ninguna entre los niños diabéticos suecos.

La escuela elemental es el nivel de estudios más frecuente en nuestras madres: 47.45% y solo 32.7% en Suecia, e igual ocurre con los estudios de 2º grado: 44.06% frente a 15.1%, pero en los estudios superiores existe una importante ventaja a favor de las madres suecas. Las Escuelas Universitarias arrojan cifras de 18.9% y las Facultades Universitarias 10%, mientras que en nuestro grupo de pacientes sus madres solo fueron un 5.08% a las Escuelas Universitarias y 4.2% a las Facultades Universitarias.

El grado de estudios universitarios en las madres suecas de los niños diabéticos (100) era inferior y de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al de las madres suecas controles. Nosotros también hemos encontrado diferencia en este nivel pero a la inversa siendo mas elevado en las madres de los pacientes que en los controles y este resultado es estadísticamente significativo.

EL NIVEL DE ESTUDIOS POR CICLOS ACADEMICOS de los padres de los pacientes comparado con el de los habitantes de la CAM (tabla 12) no muestran diferencias estadísticamente significativas para los analfabetos y el grado universitario, pero fué muy significativo para los grados sin estudio y 1º y 2º grado ($p < 0.001$) y también hubo significancia para el tercer grado, teniendo mayor nivel de estudios los padres de los pacientes que la población general.

EL NIVEL PROFESIONAL DEL PADRE de los pacientes no se mostró como factor de riesgo asociado a DMID. Los resultados del análisis estadístico de este factor no muestran diferencia entre los pacientes diabéticos y los controles tanto en la profesión manual como en la intelectual (tabla 13). En la literatura revisada (100) se encontró una proporción mayor de padres que realizaban trabajos manuales, entre los padres de niños diabéticos, resultado corroborado por otros autores (97), encontrando un mayor número de diabéticos en familias clasificadas en el grupo IIIM (obreros manuales) en Inglaterra.

EL NIVEL DE EMPLEO de las madres de los niños diabéticos fué muy bajo (tabla 14). El primer hecho sorprendente es la elevada proporción de madres de pacientes, que no trabajan, y esto no sucede debido a la enfermedad crónica del hijo, sino a que nunca habían trabajado ($p < 0.001$). De las madres que trabajan (tabla 15), un 48.5% lo hacen en profesiones intelectuales, frente al 24.5% de las madres de los controles, lo que es estadísticamente significativo ($p < 0.05$). En el nivel global de grado de estudios no hubo significación estadística. No hemos encontra-

do en la literatura asociación entre la profesión de la madre y la DMID, ni ningún trabajo en que otros autores reflejen datos sobre este aspecto.

EL NIVEL SOCIOECONOMICO de las familias de los pacientes mostraba una tendencia a menor porcentaje de niveles altos y mayor porcentaje de niveles bajos ($p=0.14$) (tabla 16). El estudio de este factor de riesgo asociado a DMID ha dado resultados contradictorios en trabajos realizados en diferentes países e incluso dentro de un mismo país.

La DMID se ha asociado con niveles socioeconómicos mas bajos (100) o de renta más alta (98,111). Como consecuencia de los resultados en Southampton (98) se realizó un estudio semejante entre familiares de diabéticos tipo I en el área de Londres (97) y efectivamente se comprobó que habia una sobrecarga de la enfermedad entre la clase I (clase alta), pero también existia esta sobrecarga entre la clase IIIM (obreros manuales) y muy poca sobrecarga en la clase V, la más debil socioeconómicamente.

Otros trabajos realizados comparando enfermos diabéticos y controles sanos (107), como hemos hecho en este trabajo, no encuentran asociación entre ingresos y DMID.

Cuando en el Reino Unido han encontrado mayor grado de incidencia de DMID en las ciudades con peores condiciones socioeconómicas, los sujetos estudiados tenían mas de 18 años y se sabe que a esta edad el factor socioeconómico es poco influyente.

El análisis del nivel socioeconómico como factor de riesgo, si lo analizamos en pacientes con diabetes mellitus tipo I con familias con DMID, puede ser un factor de confusión porque el

factor hereditario es un poderoso factor de riesgo que puede modificar la significación de los otros factores. Se puede pensar si la existencia de familias con mayor número de diabéticos y nivel socioeconómico bajo es por azar ó la prevalencia de DMID se debe al nivel socioeconómico bajo que también se hereda y si se realiza el estudio en pacientes con DMID sin antecedentes familiares de diabetes tipo I, sobre el determinante de riesgo socioeconómico se han acumulado los riesgos relativos de los demás factores que se asocian a DMID, por lo que hay que considerar que este factor tiene una importancia relativa cuando se valora el impacto total de los diferentes determinantes de riesgo.

Hemos relacionado también el nivel socioeconómico de los pacientes con el de la CAM. En ambos trabajos se aplicó igual método de estudio. Un 16.8% de los pacientes tienen un nivel alto y medio, lo que alcanzan solo un 8% de la población general. Mantienen unos porcentajes similares en los niveles medio-medio y medio-bajo, pero se observa una importante diferencia en el nivel socioeconómico bajo que es un 8.5% en las familias de los pacientes y 23% en la población de la CAM. Este resultado es lógico ya que a este grupo pertenecen los jubilados y los trabajadores en paro y los padres de los pacientes son jóvenes y trabajan todos.

LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES entre las familias de los pacientes se encontraron en un reducido número y en este estudio no se asocian a DMID como factor de riesgo (tabla 17). No hemos podido realizar estudio estadístico debido a la exigua incidencia. Han sido mas frecuentes las enfermedades autoinmunes en los familiares de los controles: 4 veces más artritis reumatoide, 4

casos de hipertiroidismo y 2 de miastenia gravis, no existiendo entre las familias de los diabéticos ningún caso de estas tres últimas entidades.

Sin embargo las observaciones de otros autores muestran relación entre DMID y enfermedades autoinmunes (78) y Jaworski encontró en el estudio sobre la colonia Mennonite, grupo étnico muy cerrado, 10 casos de hipertiroidismo y artritis reumatoide junto a un alto grado de diabetes y en algunos miembros errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, aunque "tan especial" colonia puede no mostrar datos extrapolables.

LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS no se muestran como factor de riesgo (tabla 18). Sin embargo, en nuestro país (311), en la trisomía 21, la segunda patología adquirida en estos pacientes son los trastornos endocrino-metabólicos, encontrándose entre 1713 pacientes con síndrome de Dawn, 5 casos de DMID (315).

EL ABORTO no se produjo con mayor incidencia entre las madres de los diabéticos que entre las de los controles (tabla 19), sin embargo existe una diferencia altamente significativa en la historia familiar de abortos, siendo más frecuentes entre los familiares de los controles ($p < 0.001$). Este factor no podemos considerarlo asociado a DMID.

LA MACROSOMIA FETAL no muestra diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos y sus hermanos respecto a los controles (tabla 20). Sin embargo sí hay asociación entre la historia familiar de macrosomía y DMID en los pacientes respecto a los controles ($p < 0.05$).

Hubo 14 probandi macrosómicos, pero en ningún caso sus progenitores eran diabéticos.

Es conocida la relación mujeres diabéticas y fetos macrosómicos en la serie del Boston Hospital for Women; entre 1975-76 encontraron un 36% (Chaves).

En diabéticas embarazadas la incidencia de macrosomia varia entre 1.9 hasta el 40%, según los criterios diagnósticos. En la CAM la frecuencia de macrosomia en diabéticas pregestacionales es del 27.5% y en las diabéticas gestacionales del 18.1%, cifras recientemente publicadas (Prof. Pallardo).

En pocos casos la macrosomia en los familiares de los niños diabéticos afectaba a hijos de madres diabéticas pero si estaba muy incrementada en los árboles genealógicos de familias con mayor incidencia de diabetes mellitus.

LA CONSANGUINEIDAD no actua como factor de riesgo asociado a DMID en este trabajo (tabla 21). Uno de los pocos estudios que analizan este factor es el de Jaworski en la antigua y cerrada colonia Mennonite (Chortitza). Los matrimonios consanguineos eran elevados y esto continuó en 6 generaciones. La tendencia a enfermedades autoinmunes, algunas ya comentadas, fué elevada. Es conocido que la consanguineidad aumenta en la descendencia el número de genes recesivos en homocigosis.

La GEMELARIDAD en los familiares de los niños diabéticos presenta una ligera asociación aunque no estadísticamente significativa ($p=0.1$). La proporción entre los familiares de los niños diabéticos y los controles fué de 44.1% versus 11% (tabla 21). La frecuencia global de gemelaridad en todo el mundo es de 12 o/oo

nacimientos, y hasta ahora la gemelaridad está asociada a la raza, siendo mas alta en la raza negra (14.9 o/oo) y menor en los asiáticos (6.8 o/oo). También ha sido relacionada la gemelaridad con la edad de la madre pasando de 3 o/oo a los 20 años a 14 o/oo a los 35-40 años.

En las 118 familias de los pacientes con DMID hubo 2.501 partos únicos y 52 gemelares. Dado que la frecuencia global es de 12 0/00, deberíamos haber encontrado 30 partos gemelares en lugar de los 52 obtenidos. En la estadística del INE, el número total de partos en 1986 en la CAM fué de 53.098, de los cuales 484 fueron gemelares. Según esta proporción deberíamos haber observado 31 partos gemelares, por lo que podemos concluir que en nuestro estudio se establece una asociación entre gemelaridad y DMID aunque esta no sea significativa desde el punto de vista estadístico.

LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS a DMID en los familiares de los diabéticos y en sus controles (tabla 22) muestran unos resultados que confirman el llamado por el Prof. Serrano Rios, Síndrome X, ya que aunque el resultado para la obesidad no es estadísticamente significativo, si hay un 40.7% de obesos entre los familiares de los pacientes, frente al 33.1% entre los familiares de los controles. Sí fué significativa la asociación de hiperuricemia e hipertensión arterial con DMID. La asociación hipertensión arterial y diabetes es de sobra conocida. Los pacientes del estudio no la padecen quizá debido a la corta evolución de su enfermedad. En el momento actual se desconoce la patogenia y son necesarios mas estudios en población diabética y sana para acla-

rar los controvertidos resultados que existen (321,322,323).

La intolerancia a la glucosa (IGT), DMID, y su asociación con la obesidad central está ampliamente comprobada. La combinación obesidad e historia familiar de diabetes está asociada con un marcado incremento de la IGT o DMNID mas en hombres que en mujeres. Simultáneamente la presencia de obesidad u obesidad central e historia familiar de diabetes está asociada con un incremento tres veces superior en la prevalencia de IGT o DMNID. También hay tres veces más prevalencia de obesidad y DMNID en la población negra americana que en la blanca (317), siendo más severa la diabetes en las mujeres negras. Aunque la razón es desconocida parece estar influida por un factor socioeconómico y genético. Los grupos económicamente pobres tienen mayor tasa de prevalencia de obesidad, pero este factor no explica el exceso de obesos en la raza negra, siendo razonable pensar que diabetes y obesidad son una predisposición genética interrelacionada en este grupo racial.

Las familias de ambos grupos estudiados son de raza blanca, y entre ellos se encuentra una tasa más alta de historia familiar de diabetes, obesidad, hipertensión e hiperuricemia en las familias de los pacientes diabéticos tipo I de nuestro estudio.

LA HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS es un factor de riesgo estadísticamente muy significativo ($p < 0.001$) (tabla 23).

Está comprobada la predisposición hereditaria de la diabetes mellitus. Cernay (66) ha encontrado en 284 familias, 413 diabéticos y nosotros hemos encontrado en 118 familias, 379

diabéticos, incluidos los probandi, observándose en nuestras familias una mayor sobrecarga (fig 21).

Dentro de nuestro país, L. Siquero obtiene en la provincia de Málaga el 21.4% con antecedentes familiares, cifra muy alejada de nuestro 74.6%; es posible que esta diferencia se deba a que en cada una de nuestras familias se investigó la posibilidad de diabetes mellitus desde bisabuelos hasta la última generación, pudiendo ser la amplitud de los árboles genealógicos que hemos confeccionado la causa de esta diferencia o que efectivamente este factor de riesgo sea menor en el sur de España.

Es también un factor de riesgo la historia familiar de DMID ($p < 0.01$) siendo altamente significativo cuando el tipo de diabetes fué la DMNID.

LA DMID EN PARIENTES DE PRIMER GRADO fué observada en el 10.2% de los probandi, lo que es estadísticamente significativo (tabla 24). Esta cifra no está alejada de la publicada por Dahlquist (101) con un 8.5%, aunque solo eran padres. Otro estudio europeo (103) obtiene el 4.7% de pacientes con DMID que tenían una madre con igual tipo de diabetes. Fuera de Europa (78) se han obtenido cifras en que el 5.7% de diabéticos de reciente diagnóstico tienen un pariente en primer grado con DMID; nuestros resultados están mas cercanos para este tipo de diabetes a Suecia.

LA DMNID EN PARIENTES DE PRIMER GRADO es mas frecuente en los pacientes diabéticos, 34%, que en los controles que es del 6% (tabla 25), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.12$).

LOS CASOS DE AGREGACION de pacientes diabéticos se observó en el area de salud 7, siendo esta zona la que tiene un número más elevado de enfermos dentro de las areas de salud (Fig 22). Es una zona netamente urbana. La agregación se produce en el distrito de la Latina; este hecho no se ha observado en las demás areas de salud. De los 23 pacientes de este distrito, 13 tienen de 10 a 14 años.

Al estudiar las características de este barrio, hemos visto que está clasificado dentro del municipio de Madrid (316) como "barrio dormitorio neto". La extensión superficial conjunta de estos barrios no llega al 10% de la del municipio y sin embargo en ellos reside más de 1/3 de la población madrileña, lo que implica una densidad media bastante alta, en torno a los 200 habitantes por Ha. Una característica de este barrio es una ausencia mas acusada de actividades industriales, y de otros negocios en general.

CONCLUSIONES

- 1ª La incidencia global de DMID en la CAM, en la población de 0 a 14 años es de 11.3/100.000 habitantes/año, intermedia entre los países escandinavos (máxima) y asiáticos (mínima) y superior a la esperada siendo España un país mediterráneo. No se ha observado un gradiente Norte-Sur.
- 2ª La incidencia respecto al sexo no mostró diferencia significativa y respecto a la edad fue superior en la adolescencia tanto en los pacientes de la CAM como en los del Instituto de Diabetología.
- 3ª La incidencia es mas alta en otoño e invierno para los grupos de pacientes de 5-9 y 10-14 años pero no para los de 0-4 años, tanto en la CAM como en el Instituto de Diabetología.
- 4ª No hemos observado incremento en la incidencia; puede ser debido a que el periodo de observación es corto para este parámetro.
- 5ª La residencia en zona urbana se muestra como factor de riesgo para la DMID. Se ha observado una situación de agregación de enfermos en el distrito mas densamente poblado de la CAM.



- 6a La lactancia materna no aparece como factor asociado a DMID. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos y los sujetos control.
- 7a Existe un intervalo mas corto entre el comienzo de los síntomas clínicos de DMID y el diagnóstico en los pacientes que debutan en los picos de máxima incidencia.
- 8a Las infecciones por virus de sarampión, parotiditis, rubeola y varicela no se han mostrado asociadas a DMID en nuestros pacientes.
- 9a El nivel de estudios de ambos padres no ha actuado como factor de riesgo para la enfermedad.
- 10a La profesión manual o intelectual de los padres no es un factor de riesgo para la DMID, aunque es de resaltar el reducido número de madres de pacientes que trabajan. Las que lo hacen realizan un trabajo de tipo intelectual, siendo este hallazgo estadísticamente significativo.
- 11a El nivel socioeconómico de las familias de los pacientes no es un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad.

- 12a Las enfermedades autoinmunes y genéticas no se han mostrado asociadas a DMID.
- 13a La historia familiar de macrosomía fetal está asociada a DMID y es factor de riesgo para la enfermedad.
- 14a Los antecedentes familiares de hipertensión arterial e hiperuricemia están asociados a DMID.
- 15a El factor de riesgo fuertemente asociado a la enfermedad ha sido la historia familiar de diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Zimmet P, King H. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. En: The Diabetes Annual/KGMM Alberti LP Krall. Elsevier 1987;1-14.
- 2 Zimmet P, King H. The epidemiology of diabetes mellitus: recent development. En: The Diabetes Annual/I KGMM Alberti LP Krall. Elsevier 1985;1-15
- 3 Report of a Who Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva 1985; WHO Techn Rep Series 727.
- 4 Gorsuch AN, Spencer RM, Lister J. Evidence for a long pre-diabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Lancet 1981;2:1363-65.
- 5 Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Gale E. Etiology of diabetes: the role of autoimmune mechanism. En: Akiberti KGMM, Drall LP eds. The diabetes animal vol I. Amsterdam: Elsevier 1985;16-52.
- 6 Skyler J S. The etiology, pathogenesis and therapy of type diabetes mellitus. En: Lanvin N. ed. Mannual on Endocrinology and metabolism. Boston: Little Brown 1986;565-572.
- 7 Leslie RD, Lazarus NR, Vergani D. Aetiology of insulin-dependent diabetes. Br Med Bull 1989;45;58-72.
- 8 Parham P. A diversity of diabetes. Nature 1990; 345:662-64.

- 9 Atkinson MA, Maclaren NK. Origen de la Diabetes. Investigación y Ciencia 1990;168:38-46.
- 10 Gorsuch AN. The immunogenetic of diabetes. Diabetic Medicine 1987;4:510-16.
- 11 Leslie RDG, Pyke DA. Genetic of diabetes. En: The diabetes annual. Elsevier. KGMM Alberti LP Krall 1987;13:39-54.
- 12 Dausset J, Contu L, Busson M, Cathelineau G, Lestradet H, Baron D. Insulin-dependent diabetes and HLA. Diabète Métabol 1979;5:313-19.
- 13 Christy M, Green A, Christian B, et al. Studies of HLA system and insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1979;2:209 -14.
- 14 Deschamps I, Lestradet H, Bonaiti C, et al. HLA genotype studies in juvenile insulin-dependent diabetes. Diabetologia 1980;19:189-93.
- 15 Clerget-Darpoux F, Bonaiti-Pellie C, Hors J, Deschamps I, Feingold. Application of the lod score method to detection of linkage between HLA and juvenile insulin-dependent diabetes. Clin Genetics 1980;18:51-7.
- 16 Contu L, Deschamps I, Lestradet H. et al. HLA haplotype study of 53 juvenile insulin-dependent diabetic families. Tissue Antigens 1982;20:123-40.
- 17 Tarn AC, Dean M, Schwarz G, et al. Predicting insulin dependent diabetes. Lancet 1988 ;ii:845-50.

- 18 Rubinstein P, Suciu-Foca N, Nicholson J. Genetics of juvenile diabetes mellitus. A recessive gene closely linked to HLA D and with 50 per cent penetrance. *N Engl J Med* 1977;297:1036-40.
- 19 Wolff E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes. Analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1983;24:224-30.
- 20 Freeman SM, Saunders TL, Madden M, Segall M, Bach FH, Wu SK. Comparison of DR beta alleles from diabetic and normal individuals. *Hum immunol* 1987;19:1-6.
- 21 Todd JA, Bell JI, Davitt HO. HLA DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987;329:599-604.
- 22 Rotter JI, Landau EM. Measuring the genetic contribution of a single locus to a multilocus disease. *Clin Genet* 1984;26:529-42.
- 23 Nepom GT. Genetics and disease association of the major histocompatibility complex. *Curr Opin Immunol* 1988;1:10-11.
- 24 Nepom GT, Seyfried C, Holbeck S, et al. HLA DR4 associate disease: oligonucleotide probes identify specific class II susceptibility genes on type I diabetes and rheumatoid arthritis. *En: immunobiology of HLA. Vol 2. Springer Verlag* 1988.
- 25 Barbosa J, Chavers B, Dunsworth T, Michael A. Islet cell

- antibodies and histocompatibility antigens (HLA) in insulin-dependent diabetics and their first degree relatives. Diabetes 1982;31: 585-588.
- 26 Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, Wolf E, Bottazzo GF, Cudworth AG. Can future type I diabetes be predicted?. A study familiar of affected children. Diabetes 1982;31:862-866.
 - 27 Cahill GF, Mc Dewitt HP. Insulin dependent diabetes mellitus: the inicial lesion. N Engl J Med 1981;304:454-465.
 - 28 Eisenbarth GS. Type diabetes mellitus. A cronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986;314:1360-1368.
 - 29 Tood JA et al. A molecular basis for genetic susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. Trends Genet 1988;5:129-34.
 - 30 Warran JH, Krolewsky AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. N Engl J Med 1984;311:149-52.
 - 31 Field LL. Genes predisposing to IDDM in multiplex families. Genet. Epidemiol. 1989;6:101-8.
 - 32 Martin Villa JM, Vicario JL, Martinez Lazo J. Lack of preferential transmission of diabetic HLA alleles by healthy parents to offspring in spanish diabetic families. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:346-8.
 - 33 Deschamps I, Hors J, Clerget-Darpoux F, Marcelli-Barge A,

- Lestrade H, Dausset J. Increased risk of insulin-dependent diabetes for siblings of diabetic children with the DR 3 haplotype of the mother. C R Acad Sci 1989 ;308;501-506.
- 34 Serrano Rios M, Regueiro JR, Severino R, Lopez Larrea C, Arnaiz Villena A. HLA antigens in insulin dependent and non insulin dependent spanish diabetic patients. Diabete & medicine 1983;9:116-20.
 - 35 Lee BS, Rust NA, Mc Michel AJ, Mc Devitt HO. HLA-DR2 subtype form and additional supertypic family of DR beta alleles. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84;4591-5.
 - 36 Lee BS, Bell JI, Rust NA, Mc Devitt HO. Structural and functional variability among DQ beta alleles of DR2 subtypes. Immuno-genetics 1987;26;85-91.
 - 37 Morel PA, Dorman JS, Todd JA, Mc Devitt HO. Aspartic acid at position 57 of the HLA DQ β chain protects against type I diabetes: a family study. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:811-15.
 - 38 Trucco G, Fritsch R, Giorda R, Trucco M. Rapid detection of IDDM susceptibility with HLA-DQ β -alleles as markers. Diabetes 1989;28;1617-22.
 - 39 Bell JI, Denney D Jr, Foster L, Belt T, Todd JA, Mc Devitt HO. Allelic variation in the DR subregion of the human major histocompatibility complex. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84;6234-8

- 40 Michelsen B, Lernmark A. Molecular cloning of a polymorphic DNA endonuclease fragment associates insulin-dependent diabetes mellitus with HLA-DQ. *J Clin Invest* 1987;79:1144-52.
- 41 Bell DSH, Acton RT, Barger RO, Vanichanan C, Clements RS. Futility of predicting onset of type I diabetes. *Diab Care* 1987;10:788-9.
- 42 Thorsby E, Lundin KE, Ronningen KS, Sollid LM, Vartdal F. Molecular basis and functional importance of some disease-associated HLA polymorphisms. *Tissue Antigens* 1989;34(1):39-49.
- 43 Acha-Orbea H, Mc Devitt HO. The first external domain of the nonobese diabetic mouse class II I-A beta chain is unique. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2435-9.
- 44 Robinson DM, Holbeck S, Palmer J, Nepom GT. HLA-DQ β 2 identifies subtypes of DR4 Haplotypes permissive for insulin-dependent diabetes mellitus. *Genet Epidemiol* 1989;6:149-54.
- 45 Owerbach D et al. Primary association of HLA-DQw8 with type Diabetes in DR4 patients. *Diabetes* 1989;7:942-5.
- 46 Ronnigen KS et al. An increased risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) among HLA-DRw8/DRw8 DQw4 heterozygotes. *Hum Immunol* 1989;24:165-73.
- 47 Baish JM, Weeks BS, Giles R, Hoover H, Stastuy P, Capra JD. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1836-41.

- 48 Yamagata K, Nakajima H, Hanafusa T, et al. Aspartic acid at position 57 of DQ beta chain does not protect against type I (insulin dependent) diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia* 1989;32:762-4.
- 49 Yonason AK et al. A cellular and functional split in the DRw8 haplotype is due to a single amino acid replacement (DR beta ser -57-asn-57). *Immunogenetica* 1989;29:308-16.
- 50 Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, Klitz W. HLA and insulin gene associations with IDDM. *Genet Epidemiol.* 1989;6:155-60.
- 51 Dizier MH, Clerget-Darpoux F, Hochez J. Segregation analysis of two genetic markers in IDDM families under two-locus models. *Genet. Epidemiol.* 1989;6:71-5.
- 52 Cox NJ, Spielman RS. The insulin gene and susceptibility to IDDM. *Genet. Epidemiol.* 1989;6:65-9.
- 53 Fimmers R, Neugebauer M, Dennert J, Wienker T, Baur MP. Association and sibpair analysis for the HLA, Gm, Km, and insulin polymorphisms in multiplex IDDM families. *Genet. Epidemiol.* 1989; 6:107-12.
- 54 Hitmann GA, Niven MJ. Genes and diabetes mellitus. *Br Med Bull* 1989;45:191-205.
- 55 Badenhop K, Schwarz G, Trowsdale J et al. TNF-alpha gene polymorphisms in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32(7):445-8.

- 56 Barnett AH, Eff C, Pyke DA. Diabetes in identical twins. Diabetologia 1981;20:87-93.
- 57 Srikante S, Ganda OP, Eisenbarth GH, Soeldner JS. Islet-cell antibodies and beta cell function in monozygotic triplets and twins initially discordant for type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1983;308: 322-5.
- 58 Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in medical research. N Engl J Med 1984;310:435-41.
- 59 Drash AL. Diabetes mellitus in the child and adolescent: Part I. Curr Probl Pediatr 1986;16:413-66.
- 60 Reunanen A, Akerblom HK, Tuomilehto J. High incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children in Finland. Arctic Med Res 1988;47 (suppl 1P):535-9.
- 61 Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1988;37:1113-9.
- 62 Dahlquist G, Blom L, Holmgren G et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years a six prospective study. Diabetologia 1985;28: 802-808.
- 63 Dahlquist G, Gustarsson KH, Holmgren G, et al. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age: a prospective study 1977-1980. Acta Paediatr Scand 1982;71:7-14.
- 64 Schober E, Frisch H. Incidence of childhood diabetes mellitus

- in Austria 1979-1984. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:299-302.
- 65 Soltesz G, Madacsy L, Bekefi D, Danko I. Incidence of childhood diabetes in Hungary. *Orv Hetil* 1989;130:2775-8.
 - 66 Cernay J, Rusnak M, Michalkova D, Raisova A. The central register for diabetes mellitus in children in Slovakia. *Cesk Pediatr* 1989;44:385-8.
 - 67 de Beaufort CE, Michel G, Glaesener G. The incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxembourg: a retrospective study from 1977 to 1986. *Diabetologia* 1988;31:758-61.
 - 68 Serrano Rios M, Moy CS, Herrera J, et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990;33:422-424.
 - 69 Patterson CC, Smith PG, Webb J, Heasman MA, Mann JI. Geographical variation in the incidence of diabetes mellitus in Scottish children during the period 1977-1983. *Diabetic Med* 1988;5:160-5.
 - 70 Barclay RP, Craig JO, Galloway CA, Richardson JE, Shepherd RC, Smail PJ. The incidence of childhood diabetes in certain parts of Scotland. *Scott Med J*. 1988;33:237-9.
 - 71 Lestrade H, Besse J. Prevalence et incidence du Diabète juvénile insulino-dépendant en France. *Diabetes Metabol*. 1977;3:229-34.

- 72 Dean H, Moffatt ME. Prevalence of diabetes mellitus among Indian children in Manitoba. Arctic Med Res 1988;47(suppl. 1P):532-4.
- 73 Hanman RF, Gay EC, Cruickshanks KJ et al. Colorado IDDM Registry. Incidence and validation of IDDM in children aged 0-17 yr. Diabetes Care 1990;13:499-506.
- 74 Elamin A, Omer MI, Hofvander Y, Tuvemo T. Prevalence of IDDM in schoolchildren in Khartoum, Sudan. Diabetes Care 1989;12:430-2
- 75 Xu YF, Hours M, Collet JP, et al. Juvenile insulin dependent diabetes in Wuhan Province, People's Republic of China. Incidence rates from 1971 to 1985. Rev Epidemiol Sante Publique 1989;37:227-31.
- 76 Samanta A, Burden AC, Jones GR, et al. Prevalence of insulin dependent diabetes mellitus in Asian children. Diabetic Med 1987;4:65-7.
- 77 Sutton DL, Lyle DM, Pierce JP. Incidence and prevalence of insulin dependent diabetes mellitus in the zero to 19 year's age group in Sydney. Med J Aust 1989;151:140-1, 144-6.
- 78 Mason DR, Scott RS, Darlow BA. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. Diabetes Res Clin Pract 1987;3:21-9.
- 79 Rewers M, LaPorte RE, Walczak M, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus

- in Midwestern Poland. Diabetes 1987;36:106-13.
- 80 Rewers M, LaPorte RE, King M, Tuomilehto J. Trends in the prevalence and incidence of diabetes insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. World Health Stat Q. 1988;41:179-89.
- 81 Kurtz Z, Peckham CS, Ades AE. Changing prevalence of juvenile onset diabetes mellitus. Lancet 1988;2:86-90.
- 82 Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. Diabetes Care. 1989;12:289-95.
- 83 Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG. Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence. Diabetic Med 1989;8:334-6.
- 84 Bingley PJ, Gale EA. Incidence of insulin dependent diabetes in England: a study in the Oxford region, 1985-6. Br Med J 1989;298:558-60.
- 85 Joner G, Svik O. Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years of age 1973-1982. Diabetologia 1989;32:79-83.
- 86 Soltesz G, Madacsy L, Bekefi D, Danko I. Rising incidence of type 1 diabetes in Hungarian children (1978-1987). Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Diabetic Med 1990;7:111-4.
- 87 Patterson CC, Thorogood M, Smith PG, Heasman MA, Clarke JA, Mann JJ. Epidemiology of type I (insulin dependent-diabetes) in Scotland 1968-76 evidence of increasing incidence. Diabe-

- tologia 1983;24:238-243.
- 88 Diabetes Epidemiology Research international Preventing insulin-dependent diabetes mellitus: the environmental challenge. Br Med J 1987;295:479-81.
 - 89 LaPorte RE, Cruickshanks KJ. Incidence and risk factors for insulin dependent diabetes. En:National Diabetes Data Group. Diabetes in America Bethesda NIH publication 1985;85;1468.
 - 90 Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar RA, Belmonte MM. Case-control study of IDDM. Diabetes Care 1989;12:209-16.
 - 91 Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, LaPorte R. Coffee consumption as trigger for insulin dependent diabetes mellitus in childhood. Br Med J 1990;300(6275):642-3.
 - 92 Prosser PR, Kaman JH. Diabetes mellitus following rodenticide ingestion in man. JAMA 1978;239:1148-52
 - 93 Waugh NR. Insulin-dependent diabetes in a Scottish region: incidence and urban/rural differences. J Epidemiol Community Health 1986;40:240-3.
 - 94 Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenthof FS, Drayer NM. Incidence of childhood diabetes in the Netherland: a decrease from north to south over North-Western Europe ?. Diabetologia 1984;27:203-6
 - 95 Joner G, Sovik O. Incidence, age at onset and seasonal variation of diabetes mellitus in Norwegian children. Acta Paediatr Scand 1981;70:329-35.

orrial. Diabetes Mellitus and socioeconomic class. Lancet
:ii;530.

AC, Gorsuch AN, Spencer KM. Diabetes and social class.
et 1983:ii;631.

no J, Yohnson C, Betts P. Juvenile diabetes and social
s. Lancet 1983:i;1113.

orrial Diabetes Mellitus and socioeconomic class. Lancet
:ii;530-31.

L, Dahlquist G, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The
ish childhood diabetes study-social and perinatal deter-
nts for diabetes in childhood. Diabetologia 1989;32:7-

quist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall
The Swedish childhood diabetes study results from a nine
case register and a one year case-referent study indi-
ng that type I (insulin-dependent) diabetes mellitus is
ociated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes
itus and autoimmune disorders. Diabetologia 1989;32:2-6.

skova L, Stejslal J, Kustova L, Kamaryt J, Mrskos A.
y-term study of children of diabetic mothers. Cesk Pe-
r 1989 :44;399-400.

akova L, Pribylova H. Diabetes type I in families with
idren of diabetic mothers. Cesk Pediatr 1989;44;389-393.

berlings S, Bruggeboes B. Prevalence of diabetes among

- children of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetologia 1980;18:459-62.
- 105 Buschard K, Kuhl C, Misted-Pedersen L, Lund E, Palmer J, Bottazzo GF. Investigations in children who were in utero at onset of insulin-dependent diabetes in their mothers. Lancet 1989;8642:811-4.
 - 106 Jaworski MA, Slater JD, Severini A, et al. Unusual clustering of diseases in a Canadian Old Colony (Chortitza) Mennonite kindred and community. Can Med Assoc J. 1988;138:1017-25.
 - 107 Wagenknecht LE, Roseman JM, Alexander WJ. Epidemiology of IDDM in black and white children in Jefferson County, Alabama, 1979-1985. Diabetes 1989;38:629-33.
 - 108 Aparicio JH, Wakisaka A, Takada A, Matsuura N, Aizawa H. HLA-DQ system and insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese : does it contribute to the development of IDDM as it does in Caucasians ?. Immunogenetics 1988; 28:240-6.
 - 109 Bao MZ, Wang JX, Dorman JS, Trucco M. HLA-DQ β non-asn-57 allele and incidence of diabetes in China and the USA. Lancet 1989 ;2;497-8.
 - 110 Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA. et al. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. Med J Aust 1988;148:117-23.
 - 111 Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar R, Aubert D, Bel-

- monte MM. Incidence of IDDM in Montreal by ethnic group and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere. *Diabetes* 1988;37:1096-102.
- 112 Gay EC, Hamman RF, Carosone-Link PJ, et al. Colorado IDDM Registry: Lower incidence of IDDM in Hispanics. Comparison of disease characteristics and care patterns in biethnic population. *Diabetes Care* 1989;12:701-8.
- 113 Diabetes Epidemiology Research International Group. Evaluation of Epidemiology and Immunogenetics of IDDM in Spanish and Portuguese-Heritage Registries. A Key to Understanding the Etiology of IDDM?. *Diabetes Care* 1989;12:487-93.
- 114 Rewers M, Stone RA, LaPorte RE et al. Poisson regression modeling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania, and Wielkopolska, Poland 1970-1985. *Am J Epidemiol* 1989; 129(3): 569-81.
- 115 Chandra RK. The relationship of exclusive breast feeding to growth and incidence of infections and allergic disease. En: Freier S, Eidelman A. *Human Milk*. Excerpta Medica. Amsterdam 1980;218.
- 116 Hanson LA, Hofvander Y, Lindquist B, Zetterstrom R. La lactancia materna como protector contra la gastroenteritis y otras infecciones. *Acta Pediatr Scand (ed.española)* 1985;2:707-8.
- 117 Kovar MG, Serdura MG, Marks JS. Review of the epidemiologic

- evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984;74;615-38.
- 118 Lawrence RA. Breast feeding and medical disease. *Med North Am* 1988;73;583-603.
 - 119 Kramer MS. Alimentación infantil, infección y salud pública. *Pediatrics (ed.española)* 1988;25;1-2.
 - 120 Mathews TJJ, Nair CDG, Lawrence MK et al. Antiviral activity in milk of possible clinical importance. *Lancet* 1976;2;
 - 121 Pitt J. The milk mononuclear phagocyte. *Pediatr* 1979;64;745.
 - 122 Ogra PL, Fishaut M, Theodore C. Immunology of breast maternal neonatal interactions. En: Freier S, Eidelson. *Excerpta Medica*. Amsterdam 1980;115.
 - 123 Ogra PL, Dayton DH eds. *Immunology of breast milk*. New Raven Press 1979.
 - 124 Butte NF, Goldblum, Fehl LM, et al. Ingestión diaria de componentes inmunológicos de la leche humana durante primeros cuatro meses de vida. *Acta Paediatr Scand (española)* 1984;281-86.
 - 125 Gleeson M, Cripps AW, Clancy RL, Hensley MJ, Dobson Firman MJ. Breast feeding conditions a differential development pattern of mucosal immunity. *Clin Exp Immunol* 1986;66:216-22.

- 126 Garcia Llop et al. Influencia de los diferentes tipos de lactancia en la morbilidad durante el primer año de vida. Anales españoles de pediatría 1989;30:483-7.
- 127 Welsh J, Kandmay JT. Antiinfective properties of human milk. J Pediatr 1979;94;1.
- 128 Casado de Frias E, Nogales A, Alonso T, et al. Lactancia materna en nuestro medio. XVI International Congress of Pediatrics. Libro de abstracts. Barcelona 1980;64.
- 129 Murga Sierra MB, Martín Castillo B, Arroba Basanta ML, Polanco Allué I. Alimentación en el primer año de la vida. I: Tendencia y situación actual de la lactancia materna. Rev Esp Pediatr 1988;44;465-68.
- 130 World Health Organisation. Contemporary patterns of breast-feeding. Report of the WHO collaborative study on breast feeding. Geneva:WHO 1981.
- 131 Borch-Josen K, Joner G, Mandrup-Poulsen et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. Lancet 1984;11;1083-6.
- 132 Fort P, Lanes R, Recker B et al. Breast-feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children. J Am Coll Nutr 1986; 5; 439-41.
- 133 Mayer EJ, et al. Reduced risk of IDDM among breast-feed children. The Colorado IDDM Registry. Diabetes 1988;37;1625-32.

- 134 Nigro J, Campea L, De Novellis A, Orsini M. Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1985;1:467.
- 135 Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;300:1173-9.
- 136 Fishbein HA, LaPorte RE, Orchard TJ, Drash AL, Kulhler LH, Rabin B. The Pittsburg insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) registry: Seasonal incidence of IDDM by host characteristics. *Diabetologia* 1982;23:136-44.
- 137 Jones RH, Ford PM, Hamman RF. Seasonality comparisons among groups using incidence data. *Biometrics* 1988;44:1131-44.
- 138 McLarty DG, Yusafali A, Swai AB. Seasonal incidence of diabetes mellitus in tropical Africa. *Diabetic Med* 1989;6:762-5
- 139 Hyoty H, Leinikki P, Rennanen A et al. Mumps infections in the etiology of the type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res* 1988;3:111-6.
- 140 Turemo T, Frisk G, Frimen G, Ludvigsson J, Diderholm M. IgM against coxsackie B viruses in children developing type I diabetes mellitus. A seven year retrospective study. *Diabetes Res* 1988;3:125-9.
- 141 Nelson PG, Pyke DA, Gamble DR. Viruses and aetiology of diabetes: a study in identical twins. *Br Med J* 1975;4:259-61.
- 142 Champsaur H, Assan R, Bach C. Virus coxsackie et autoimmunité dans le diabète insulino-dépendant. *Journées Diabetologie de L'Hôtel-Dieu* 1981;143-151.

avala J, Bryant J, Schertnthaner G, et al. Coxsackie B, s, rubella and cytomegalovirus-specific IgM responses y ents with juvenile onset insulin-dependent diabetes itus in Britain, Austria and Australia. Lancet ;1:1409-12.

l MC, Rossini AA, Williams RM. Like AD. Viral studies in ptotocin-induced pancreatic insulitis. Diabetologia : 15;327-36.

JW, Onodera T, Noykins AL. Virus induced diabetes me- us. XV. Beta cell damage and insulin-dependent hyper- emia in mice infected with Coxsackie B4. J Exp Med :148;1068-80.

ola A, Onodera T, Jordan G, Yoon JW, Notkins AL. Virus- ced diabetes mellitus: glucosa abnormalities produced in by 6 menmbers of the Coxsackie B virus group. Diabetes :31;496-99.

tone MBA. Virus can alter cell funtion without causing pathology. En: Concepts in viral pathogenesis. Springer ag 1984.

tone MBA. Alteración vírica de las funciones celulares. stigación y Ciencia 1989;157:28-35.

era T, Yoon JW, Brown KS et al. Evidence for a single s controlling susceptibility to virus-induced diabetes itus. Nature 1978;274;693-96.

- 150 Toniola A, Onodera T, Yoon JW, Notkins AL. Induction of diabetes by cumulative environmental insults from viruses and chemicals. *Nature* 1980;382-385.
- 151 Gamble DR, Taylor KW, Cumming H. Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *Br Med J* 1973;iv;260-2.
- 152 Prince GA, Jenson AB, Billups LC, Notkins AL. Infection of human pancreatic beta cell cultures with mumps virus. *Nature* 1978;271;158-61.
- 153 Helmke K, Otten A, Willems N. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* 1980;ii;211-2.
- 154 Richens ER, Jones WG. Islet cell antibodies and mumps. *Lancet* 1981;i;507-8.
- 155 Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus induced diabetes mellitus: isolation of a virus from pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;300:1173-79.
- 156 Jenson AB, Rosenberg HS, Notkins AL. Pancreatic islet cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* 1980;ii;354-8.
- 157 Ward KP, Galloway WH, Auchterlonie JA. Congenital Cytomegalovirus infection and diabetes. *Lancet* 1979;i;497.
- 158 Rubinstein P, Walker ME, Fedun B, et al. The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. *Diabetes* 1982;31:1088-9.

- 159 Klavinskis LS, Oldstone MBA. Lymphocytic chorio-meningitis virus selectively alters differentiation but not housekeeping function. *Virology* 1989; vol 168:2;232-235.
- 160 Oldstone MBA. Viral persistence. *Cell* 1989;vol 56;4:517-20.
- 161 Pack CY, Eun Hyone-Yong M, Mc Arthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type I diabetes. *Lancet* 1988;2:1-4.
- 162 Mix M, Richter I, Wegener S. Complete remission of type I diabetes mellitus in infancy following cytomegalovirus infection. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137(9);620-622.
- 163 Menser MA, Forrest JM, Brainsby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978;V:57-60.
- 164 Mc Cheasney MB, Oldstone MBA. Viruses perturb lymphocyte functions. *Annual Review of immunology* 1987;5:279-304.
- 165 King ML, Bidwell D, Voller A, Bryant J, Banatvala JE. Role of coxsackie B viruses in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* :1983;ii;915-16.
- 166 King ML, Bidwell D, Shaikh A, Voller A, Batnava J. Coxsackie B virus specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile onset;type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983;i;1937-99.
- 167 Sherthaner G, Batnava J, Scherban W, et al. Coxsackie B virus specific IgM response, DR antigens, and C-peptide secretion in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*

1985;2:630-32.

- 168 Bocharov EF, Shorin IP, Solodovnikova IA, Seliati
Diabetogenic properties of coxsackie A13 and cox
viruses in experimental infection in mice. Vop
1988;33;469-74.
- 169 Chatterjee NK, Nejman C, Gerling I. Purification a
terization of a strain of coxsackievirus B4 of hum
that induces diabetes in mice. J Med Virol 1989;26
- 170 Qureshi MA, Yoon JW, Kwon BS. Identification and
of monoclonal antibodies against a discriminatin
molecule between B and D variants of encephalom
virus. Dev Comp Immunol 1989;13;262-71.
- 171 Bae YS, Eun HM, Yoon JW. Molecular identification
togenic viral gen. Diabetes 1989;38;316-20.
- 172 Cohen SH, Naviaux RK, Van den Brink KM, Jordan GW
son of the nucleotide sequences of diabetogenic
diabetogenic encephalomyocarditis virus. Virology
603-7.
- 173 Notkins ML, Yoon JW. Virus induced diabetes in mic
ted by a li-attenuated vaccine. N Engl J Med 1982;3
- 174 Giron DF, Agostini HJ, Thomas DC. Effect of interf
poly (I): poly (C) on the pathogenesis of the dia
variant of encephalomyocarditis virus in differe
strains. J Interferon Res 1988;6;745-53.

- 175 Fujita H, Fujino H, Nonaka K, Tarni S, Tochino Y. Retrovirus-like particles in pancreatic B cells of NOD (non-obese-diabetic) mice. Biomed. Res 1984;5; 67-75.
- 176 Suenaga K, Yoon JW. Association of β -cell specific expression of endogenous retrovirus with development of insulinitis and diabetes in NOD mouse. Diabetes 1988;37; 1622-1626.
- 177 Leiter EH, Fewell JW, Kuff EL. Glucosa induces intraintestinal type A retroviral gene transcription and translation in pancreatic beta cell. J. Exp. Med 1986;163; 87-100.
- 178 Ciampolillo A, Marini V, Mirakian R et al. Secuencias de tipo retrovírico en la enfermedad de Basedow: Implicaciones para la autoinmunidad humana. Lancet 1989;1;1096-100.
- 179 Yoon JW, Ihm SH, Kim KW. Viruses as a triggering factor of type I diabetes and genetic markers related to the susceptibility to the virus-associated diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1989;7 suppl IPS;47-58.
- 180 Cudworth AG, Gorsuch AN. Autoimmunity and viruses in type I (insulin dependent) diabetes. En: Ellenberg M, Rifkin H. eds. Diabetes Mellitus: Theory and Practice. 3^a ed.1983;505-17.
- 181 Notkins AL, Yoon JW. Virus-induced diabetes mellitus. En: Notkins AL, Ostone MBA eds. Concepts in viral pathogenesis. New York: Springer-verlag 1984;241-47.
- 182 Bodansky HJ, Littlewood JM, Bottazzo GF, Dean BM, Hambling

- MH. Which virus causes the initial islet lesion in type I diabetes?. *Lancet* 1984;1;401-2.
- 183 Leiter EH, Wikson GL. Viral interactions with pancreatic β cells. En:Lefebvre PH,Pipellers DH, eds. The pathology of endocrine pancreas in diabetes.Berlin. Springer-Verlag 1988: 86-105.
 - 184 Neufeld DS, Platzer M, Davies TF. Reovirus induction of MHC Class II antigen in rat thyroid cells. *Endocrinology* 1989; 124: 543-45.
 - 185 Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965;14:619-633.
 - 186 Lefebvre PJ, and Pipeleers DG, Eds. The pathology of endocrine pancreas in diabetes. Berlin 1988; Springer-Verlag:41-52.
 - 187 Nerup J, Andersen O, Bendixen G, Egeberg J,Poulsen J. Anti-pancreatic diabetic hypersensitivity in diabetes mellitus. *Diabetes* 1971;20:424.
 - 188 Bottazzo GF, Florin Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency. *Lancet* 1974;2;1279-1283.
 - 189 Nerup J, Andersen O, Bendixen G, et al. Cell mediated immunity in diabetes mellitus. *Proc Roy S C Med* 1974;67:506.
 - 190 Mandrup-Poulsen T. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish Medical Bulletin* 1988;35 (5):438-59

- 191 Sutherland DER, Sibley R, Z-Zxu et al. Twin-cell to twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes. *Transc Assoc Amer Phys* 1984;97:80-7.
- 192 Peig M, Pujol Borrel R, Gomis R, et al. High titer complement fixing islet cell antibodies predict beta cell loss in type I diabetes. *Diabetologia* 1985;2:581A.
- 193 Marner B, Agner T, Binder C. Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in type I diabetes patients. *Diabetologia* 1985;28:875.
- 194 Schiffrin A, Swissa S, Poussier P, Guttman R, Weitzner G. Prospective study of predictors of beta cell survival in type I diabetes. *Diabetes* 1988;37:920-26.
- 195 Dzell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:132-43.
- 196 Bruinnig GS, Grobbee DE, Schefer GS et al. Ten year follow up study of islet cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* 1989;1:1100-3.
- 197 Bergua M, Solé G, Marion G, Perez MC. Prevalence of islet cell antibodies insulin antibodies and hyperglycemia in 2291 school children. *Diabetologia* 1987;30:724-726.
- 198 Mac Laren NK, Home G, Spillar RP, Barbous H. Islet cell antibodies (ICA) in US school children. *Diabetes* 1985;34:335

(A).

- 199 Srikanta S, Ganda OP, Rabizakek A, Soeldner SJ, Eisenberth GS. First degree relatives of patients with type diabetes mellitus. Islet cell antibodies and abnormal insulin secretion. N.Engl.J.Med 1985;313; 461-464.
- 200 Irvine WJ, Mc Callum C, Gray RS et al. Pancreatic islet cell antibodies in diabetes mellitus correlated with duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA-type. Diabetes 1977;26;138-147.
- 201 Bruining GJ, Molenaar J, Tuck CW, Lindeman J, Bruining HA, Marner B. Clinical time-course and characteristics of islet cell cytoplasmic antibodies in childhood diabetes. Diabetologia 1984; 26:24-29.
- 202 Newman B, Selby J, Lee M, King MC. Genetic epidemiology of persistent islet cell antibodies among IDDM patients. Genet. Epidemiol. 1989;6:123-6.
- 203 Lipton R, LaPorte RE. Epidemiology of islet cell antibodies. Epidemiol Rev 1989;11P:182-203.
- 204 Bonifacio E, Bingley P, Shattock M et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. Lancet 1990;335:147-49.
- 205 Bottazzo G F, Gleichmann M. Report of the first international workshop on the standardisation of cytoplasmic islet cell anti-bodies. Diabetologia 1986;29;125.126.

- 206 Bonifacio R, Dawkins R L, Lernmark A. Report of the second international workshop on the standardisation of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia* 1987;30:273.
- 207 Bottazzo GF, Dean BM, Gorsuch AN, Cudworth AG, Doniach D. Complement fixing islet-cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage. *Lancet* 1980;i:668-72.
- 208 Ilonen J, Mustonen A, Akerblom HK, Huttunen NP. Complement fixing islet cell antibodies before and after onset of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1980;ii:805.
- 209 Lernmark A, Fredman ZR, Hofmann et al. Islet cell surface antibodies in juvenile diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1978;375-380.
- 210 Lernmark A, Backkeskov S. Islet cell antibodies. Theoretical and practical implications. *Diabetologia* 1981;21:431-35.
- 211 Kanatsuma T, Backkestov S, Lernmark A, Indvigason S. Immunoglobulin from insulin dependent diabetic children inhibits glucosa-induced insulin release. *Diabetes*.1983;32:520-24.
- 212 Pujol Borrell R, Khoury EL, Bottazzo GF. Islet cell surface antibodies in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus use of fetal pancreas cultures as substrate. *Diabetologia* 1982;22:8995.
- 213 Pujol Borrell R, Hanafusa T, Cudworth AG, Bottazzo GF. Islet cell surface antibodies and the natural history of type I

diabetes mellitus. Diabetologia 1982;23:194.

- 214 Backkeskov S, Nielsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigson, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic-children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature 1982;298:167-69.
- 215 Baekheskov S, Landin M, Kristensen JK et al. Antibodies to 64.000 Mr. human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1987;79:926-934.
- 216 Lernmark A. Islet cell antibodies. Diabetic Medicine 1987; 4: 285-292.
- 217 Karam JH, Lewitt PA, Young CW et al. Insulinopenic diabetes after rodenticide (Vacor) ingestion. A unique model of acquired diabetes in man. Diabetes 1980; 29:971-8.
- 218 Palmer JP, Asplin CM, Clemons P. Insulin antibodies in insulin dependent diabetics before insulin treatment. Science 1983;222;1337-91.
- 219 Wilkin T, Hoskins PJ, Armitage M. Value of insulin autoantibodies as serum markers for insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1985;1:480-82.
- 220 Srikanta S, Ricker AT, Mc Culloch DK, Soeldner JS, Eisenbarth GS, Palmer JP. Autoimmunity to insulin beta cell dysfunction and development of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1986;35:139-42.

- 221 Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 1989;38:1320-1325
- 222 Millward BA, Alviggi L, Hoskins PJ et al. Immune changes associated with insulin-dependent diabetes may remit without causing the disease: A study in identical twins. *Br Med J* 1986;292:793-96.
- 223 Schopfer K, Matter L, Trenchert R, Barner S, Zuppiager K. Antiglucacon cell and anti adrenal medulary cell antibodies in islet cell antibodies positive diabetic children. *N Engl J Med* 1984;1536-1537.
- 224 Sergeantson S, Theophilus J, Zimmet P, Court J, Crossley JR, Elliot RB. Lymphocitotoxic antibodies and histocompatibility antigens in juvenile onset diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 26-29.
- 225 Dobersen MJ, Scharff JE, Ginsberg-Fellner F, Notkins AL. Cytotoxic antibodies to beta cells in the serum of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1980;303:1493-8
- 226 Binimelis J, Codina M, Oriola J, et al. T-lymphocyte activation markers in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetic patients and in islet cell antibody-positive non diabetic siblings. *Diabetologia* 1987;30 :500 A.

- 227 Hartling SG, Lindgren F, Dahlqvist G, Persson B, Binder C. Elevated proinsulin in healthy siblings of IDDM patients independent of HLA identity. *Diabetes* 1989;30:1271-1274.
- 228 Schaffer JH, Jira TB, Michaelis DR, Rjasanowski IM. Alterations of purine metabolism in mononuclear cells of individuals at risk of developing type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1989 ;183 (3);33-342.
- 229 Block MB, Mako ME, Steiner DF, Rubenstein AH. Circulating C-peptide immunoreactivity: Studies in normal and diabetic patients. *Diabetes* 1972;21;1013-36.
- 230 Crossley JR, James AG, Wlliot RB, Berryman CC, Edgar BW. Residual β -cell function and islet cell antibodies in diabetic children. *Pediatr Res* 1981;14;62-5.
- 231 Hayward AR, Herberger M. Culture and phenotype of activated T cells from patients with type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1984: 319-23.
- 232 Pozzilli P, Sensi M, Al-Sakkafz et al. Prospective study of lymphocyte subsets in subjects genetically susceptible to type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;27:132-135.
- 233 Alviggi L, Hoskins P, Yohnston C, et al. Pathogenesis of insulin dependent diabetes: A rol for activated T lymphocytes. *Lancet* 1984;2:4-6.
- 234 Bottazzo GF, Dean BM, Mc Nally JM, Mc Kay EH, Swift PCF,

- Gamble D R. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression HLA molecules in the pancreas in diabetes insulinitis. N Engl J Med 1985;313:353-60.
- 235 Leek U, Kim MK, Amaro K et al. Preferential infiltration of macrophages during early stages of insulinitis in diabetes-prone BB rats. Diabetes 1988;37: 1053-1058
- 236 Like AA, Butler L, Williams RM, Appel MC, Werniger EJ, Rossini AA. Spontaneous autoimmune diabetes mellitus in the B.B. rat. Diabetes 1982;31 (suppl 1):7-13.
- 237 Granier JW, Handler ES, Nakano K, Moreds JP, Rossini AA. Absence of the RT-GT cell subset in diabetes prone BB/W rats. J. Immunol 1986;136:148-151.
- 238 Francfort JW, Naji A, Silvers WK, Tomaszewski J, Woehrl M, Barker CF. Immunologic studies of the prediabetic stage in the spontaneous autoimmune diabetes mellitus of the BB rat. Transplantation 1985;40:698-701.
- 239 Wicker LS, Miller BJ, Coker LZ et al. Genetic control of diabetes and insulinitis in the nonobese diabetic (NOD) mouse. J Exp Med 1987;165:4591-5.
- 240 Miyazaki T, Masashi U, Uehira M, et al. Direct evidence for the contribution of the unique I-A to the development of insulinitis in non-obese diabetic mice. Nature 1990; 345:722-26.

- 241 Laupacis A, Stiller CR, Gardell C et al. Cyclosporine prevents diabetes in BB wistar rats. *Lancet* 1983;i;10-12.
- 242 Rossini AA, Faustman D, Woda BA, Like AA, Szymansky I, Mor-des JP. Lymphocyte transfusions prevent diabetes in the Bio-Breeding Worscerster rat. *J Clin Invest* 1984;74:39-46.
- 243 Buschard K, Jorgensen M, Aaen K, Bock T, Josefsen K. Prevention of diabetes mellitus in BB rats by neonatal stimulation of β cells. *Lancet* 1990;335:134-35.
- 244 Lund T, O'Reilly L, Hutchings P, et al. Prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice by transgenes encoding modified I-A β -chain or normal I-E a-chain. *Nature* 1990; 345:727-29.
- 245 Hitchcock CL, Ribey WJ, Alamo A, Pyka R, Mc Laren NK. Lymphocyte subsets and activation in prediabetes. *Diabetes* 1986; 35: 1416-22.
- 246 Dean RM, Walkers R, Bone AJ, Baird JD, Cook A. Pre-diabetes in the spontaneously diabetic BB/E rat: lymphocyte subpopulations in the pancreatic infiltrate and expression of rat MHC class II molecules in endocrine cells. *Diabetologia* 1985; 28: 464-66.
- 247 Fujita T, Yuni R, Kusumoto Y, Serizawa Y, Makino S, Tochino Y. Lymphocyte insulitis in a "non obese diabetic (NOD)" strain of mice: An immunohistochemical and electron microscopical investigation. *Biomed Res* 1982;3:429-43.

- 248 Kolb-Bachofen V, Kolb H. New concept of insulinitis and beta-islet cell destruction. *Diabetes* 1983;32(suppl 1); 22 A.
- 249 Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Chiovato L, Bottazzo GF. Lectin-induced expression of DR antigen in human cultured follicular thyroid cells. *Nature* 1983;71;303.
- 250 Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, et al. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thymocytes in Grave's disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983;11:1111-5.
- 251 Londei M, Lamb JR, Bottazzo GF, Feldmann M. Human T cell clones from autoimmune thyroid glands : specific recognition of autologous thyroid cells. *Nature* 1984;312:639-641.
- 252 Davies TF. Cocultures of human thyroid monolayer cells and autologous T cells : impact of HLA class II antigen expression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:418-22.
- 253 Iwatani Y, Gerstein HC, Litaka M, Row VV, Volper R. Thyrocyte HLA-DR expression and IFN-gamma production in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:695-708.
- 254 Bottazzo GF, Tood I, Mirakian R, Belfiori A, Pujol-Borrell R. Organ-specific autoimmunity: A 1986 overview. *Immunol. Rev* 1986; 94:137-169.
- 255 Banovac K, Ghandur-Mnaymen L, Leone J, Neylan D, Rabinovitch A. Intrathyroidal mast cells express major histocompatibility complex class-II antigens. *Int Arch Allergy Appl Immunol*

1989;90(1);43-46.

- 256 Bottazzo Gf, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Fedman M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983;2; 1115-1119.
- 257 Foulis AK, Fargharon HA. Aberrant expression of HLA-DR antigens by insulin containing β cells in recent onset type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 351: 1215-26.
- 258 Pujol-Borrell R, Tood I, Doshi M, et al. HLA class II induction in human islet cells by interferon- gamma + TNF α VLT. *Nature* 1987;326:304-6.
- 259 Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive alpha-interferon in insulin secreting β cells in type I diabetes mellitus. *Lancet* 1987;2;1423-27.
- 260 Belfiore A, Manerhoff T, Pujol-Borrell R, Mirakian R, Bottazzo GF. Spontaneous HLA class II expression in SV-40 transfected human thyroid cells. *J Endocrin Invest* 1986;9:61.
- 261 Mandrup-Poulsen T, Spinas GA, Procuse SJ et al. Islet cell cytotoxicity of interleukin I: Influence of culture conditions and islet donor characteristics. *Diabetes* 1987;36: 641-47.
- 262 Spinas GA, Hansen BS, Linde S et al. Interleukin I dose-dependently affects the biosynthesis of (pro)insulin in iso-

- lated rat islet of Langerhans. Diabetologia 1987;30: 474-80.
- 263 Pozzilli P, Zuccanni O, Iavicoli M et al. Monoclonal antibodies defined abnormalities of T-lymphocytes in type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetes 1983;32;91-4.
- 264 Galluzo A, Giordano C, Rubino C, Bompiani GD. Immunoregulatory T-lymphocyte subset deficiency in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1983;26: 426-30.
- 265 Rodier M, Andary M, Richard JL, Mironza J, Clot J. Peripheral blood T-cell subset studied by monoclonal antibodies in type I (insulin-dependent) diabetes: effect of blood glucose control. Diabetologia 1984; 27: 136-38.
- 266 Cavanaugh J, Kay N, Barbosa J. A new marker of lymphocyte activation in insulin dependent diabetics (IDD) and their relatives. Clin Res 1987;35:500 A.
- 267 Fairchild RS, Kyner JL, Abdou NI. Specific immunoregulation abnormality in insulin-dependent diabetes mellitus. J Lab Clin Med 1982;99:175-86.
- 268 Lohmann D, Krug J, Lampeter EI, Bierwolf B, Verbohren HJ. Cell-mediated immune reactions against B-cells and defect of suppressor activity in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1986;29 421-25.
- 269 Sensi M, Pozzilli P, Cudworth AG. Antibody dependent and natural killer cytotoxicity in type I diabetes. Acta Diabet

Lat 1981;18:339-44.

- 270 Negishi K, Waldeck N, Chandy et al. Natural killer cell and islet killer cell activities in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:352-57.
- 271 Kaye WA, Adri MNS, Soeldner JS et al. Acquired defect in interleukin-2 production in patients with type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986;315:920-7.
- 272 Binimelis J, Sutherland D, Sibley R, de Leiva A, Barbosa J. Phenotypes of in vivo activated T lymphocytes from a pancreas allograft. *Transplantation* 1987;19:403.
- 273 Binimelis J, Eckhardt J, Sibley R, Sutherland D, de Leiva A, Barbosa J. Characterization and cloning of alloreactive T lymphocytes from pancreas allograft. *Transplantation* 1987;44: 453-57.
- 274 Matsuki K, Juji T, Satake MA. Novel HLA class II alloantigen detected by an alloantiserum TK2. *Hum Immunol* 1987;18:247-56.
- 275 De Bernardis P, Londei M, James RFL, Lake SP, Wise PH, Feldman M. Do CD4-positive cytotoxic T cells damage islet β -cells in type I diabetes ?. *Lancet* 1988;2:823-824.
- 276 Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Spinas GA. Immune interactions with islet cells-implications for the pathogenesis of IDDM. In Lefèvre P, Pipeleers D eds. *The pathology of the endocrine pancreas in diabetes*. 1987.

- 277 Editorial. The 64 K question in diabetes. Lancet 1990;336:597-8.
- 278 Jones DB, Hunter NR, Duff GW. Heat-shock protein 65 as a β cell antigen of insulin-dependent diabetes. Lancet 1990;336:583-5
- 279 Bottazzo GF. Death of a beta cell: homicid o suicide?. Diabetic Med 1986; 3: 119-30.
- 280 Bosi E, Tood I, Pujol-Borreli R, Bottazzo GF. Mechanism of autoimmunity relevance to the pathogenesis of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetes Metab 1987;3;893-924.
- 281 Thivolet C, Khallouf E. Autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus. Pedriatrie 1989;44;247-257.
- 282 Summary of a Workshop on immunosuppression in the management of type I diabetes mellitus (IDDM). N Engl Med J 1983 ;309;1199-200.
- 283 Rossini AA. Immunotherapy for insulin-dependent diabetics?. N Engl J Med 1983;308;333-5.
- 284 Bottazzo GF. Current debate: are we ready to treat the severe form of diabetes with immunosuppressive agents?. Diabetes 1984;8;1-3.
- 285 Leslie RDG, Pyke DA, Denman AM. Immunosuppressive therapy in diabetes. Lancet 1985;i;516.

- 286 Culler FL, O'Connor R, Kaufmann S, Jones KL, Roth JC. Immunospecific therapy for type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985;313:695-96.
- 287 Feutren G, Boitard C, Assan R, Bach JF. Les essais d'immuno-suppression au cours du diabète de type I. *Journées de Diabetologie de l'Hotel Dieu de Paris*. Paris. Flammarion Médecine Sciences. Paris 1987;147-69.
- 288 Ludvigsson J, Heidrich LG, Lernmark A, Liden G. An attempt to break the autoimmune process at the onset of IDDM by the use of plasmapheresis or high doses of prednisolone. *Bulletin of the International Study Group of Diabetes in Children and Adolescents* 1982;6:11-12.
- 289 Jackson RA, Rabinow SL, Dolinar R. Anti-Thymocyte globulin immunotherapy of recent onset type I diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1985;2: 271-276.
- 290 Usadel KH, Tember J, Schmeidl R, Rewede U, Bisker U, Kerz M. Tratamiento de la diabetes tipo I con Ciamexona. *Lancet (ed.esp)*1987;1:66-7.
- 291 Cavanagh J, Chopek M, Binimelis J, de Leiva A, Barbosa J. Buffy coat transfusions in early type I diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 1089-93.
- 292 Anonymous. Plasmapheresis and immunosuppression. *Lancet* 1976; i; 113-4.
- 293 Ludvigsson J, Heding L, Liden G, Marner B, Lernmark A.

Plasmapheresis in the initial treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. Br Med J 1983;286:176-78.

- 294 Harrison LC, Colman PG, Dean B, Baxter R, Martin FIR. Increase in remission rate newly diagnosed type I diabetic subjects treated with azathioprine. Diabetes 1985;34: 1306-1308.
- 295 Bach JF, Strom T. Cyclosporine. En: The mode of action of immunosuppressive agents. Amsterdam. Elsevier North Holland 1985; 241-70.
- 296 Andrus I, Lafferty KS. Inhibition of T cell activity by cyclosporin-A. Scand J Immunol 1982;15:449-58.
- 297 Feutren G, Papoz L, Assan R et al. Cyclosporine increases the rate and length of remission in insulin-dependent diabetes of recent onset: results of a multicentre double-blind trial. Lancet:1986;2:119-24.
- 298 Assan R, Feutren G, Debray Sachs et al. Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I diabetes mellitus. Lancet 1985;1:67-71.
- 299 Stiller CR, Dupré J, Gent M et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes of recent onset. Science 1984;223:1362-67.
- 300 Bougneres PF, Carel JC, Castaño L, et al. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. N Engl J Med 1988;318:663-70.

- 301 Chase HP, Butler-Simon N, Satish RN et al. Ciclosporina A en el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente de nueva aparición. *Pediatrics* (ed. española) 1990;3:128-32.
- 302 Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986;964-70
- 303 Vague P, Vialettes B, Lassmann-Vague J J. Nicotinamida may extend remission phase in insulin-dependent diabetes mellitus children. *Br Med J*. 1983;286:176-78.
- 304 Vague Ph, Vialettes B, Lassman-Vague V, Vallo JJ. Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1987;1; 619-620.
- 305 Pozzilli P, Visalli N, Chirlanda G et al. Nicotinamide therapy in patients with newly-diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988;31; 400A.
- 306 Vague Ph, Pick R, Bernal MT, Lassman-Vague V, Vialettes B. Nicotinamide lessens the loss of insulin secretion in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988;31; 510-1.
- 307 Steel CM. Can molecular and cell biology offer a cure for diabetes?. *Diabetic Medicine* 1987;9:9-12.
- 308 Cohen IR. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Immunol* 1989;4:727-732.
- 309 Bruno G, Merletti F, Pisu E, Pastore G, Marengo C, Pagano G. Incidence of IDDM during 1984-1986 in population aged < 30 Yr. Residents of Turin, Italy. *Diabetes Care* 1990;13:1051-6.

- 310 Lopez Siguero JP, Martinez Aedo MJ, Lora A, Serrano M, Martinez Valverde A. Diabetes tipo I en Málaga: un estudio epidemiológico. An Esp Pediatr.1990;32:15.
- 311 Ludvigsson J, Aoke AO. Seasonality of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: values of C-peptide, insulin antibodies and haemoglobin A_{1c} show evidence of a more rapid loss of insulin secretion in epidemic patients. Diabetologia 1989;32:84-91.
- 312 Stuart E. Estado de la vacuna de la varicela para los niños sanos. Pediatrics (ed. esp.) 1989;28:303-5.
- 313 Lledó J. Diabetes mellitus en el niño. MDP 1988;2:14.
- 314 Chaleb M, Boisson C, Castaño L, Chaussaur JL, Bougneres PF. Clinical and biological data affecting insulin-dependent diabetes in French children at the time of its diagnosis. Arch Fr Pediatr 1989;46:107-12.
- 315 Ibañez MA, Ramos C, Benitez J. Síndrome de Down. Artículos y resúmenes científicos 1990;8:3.
- 316 Caracterización socioeconómica de los barrios de Madrid. Boletín Estadístico Municipal 1988. Nº 11.:7.
- 317 Pi-Sunyer FX. Obesity and Diabetes in Blacks. Diabetes Care 1990;13:1144.
- 318 Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyörälä K. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Subjects

and Their Association With Obesity and Family History of Diabetes. Diabetes Care 1990;13:1099-103.

- 319 WHO DIAMOND. Project Group. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. Diabetes Care 1990;13:1062-8.
- 320 Sairenji T, Daibata M, Sorli CH et al. Relating homology between the Epstein-Barr virus BOLF1 molecule and HLA-DQw8 β chain to recent onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991;34:33-9.
- 321 Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1990;33:407-10.
- 322 Viberti R, Trevisan R, Nosadini R. Prevalence of hypertension in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991;34:63
- 322 Simpson LO. Prevalence of hypertension in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991;34:64.

ANEXO

CENTROS DE DIAGNOSTICO DE LOS 118 PACIENTES CON DMID.

HSS CACERES	■ 1
HSS ALBACETE	■ 1
HSS TOLEDO	■ 1
HSS AVILA	■ 1
HSS VALLADOLID	■ 1
HSS VILLAVERDE	■ 1
PED PRIVADO	■ 1
POLIC MARINA	■ 1
H PRINCESA	■ 1
H RAMON Y CAJAL	■ 1
H M DEL AIRE	■ 1
CLINIC CONCEPCION	■ 1
HC CRUZ ROJA	■ 1
H SAN RAFAEL	■ 1
H NIÑO JESUS	■ 1
HSS MOSTOLES	■ 1
H DE LA PAZ	■ 7
END AMBULAT	■ 10
HC SAN CARLOS	■ 10
INST DIABETOLOGIA	■ 52

TITULO ESCOLAR O ACADEMICO.

Fuente de datos: Secretaria General Tecnica del Ministerio de Educación y Ciencia.

Analfabeto: No sabe leer ni escribir.

Sin estudios: (Sabe leer y escribir) incluye Primaria incompleta, E.G.B. incompleta. Estudios elementales.

TITULOS DE PRIMER GRADO

Graduado Escolar (E.G.B.)

Diplomado Elemental

Graduado en Artes Aplicadas y Oficios Artisticos. Incluye las especialidades de: Encuadernación, Fotografía Artística, Grabado, Impresión Litográfica, Maquetas Artísticas, Proyectos, Restauraciones, Carteles, Decoración, Dibujo Publicitario, Escaparatismo, Figurines, Rotulación, Calcado, Ebanista, Esmaltes, Orfebre, Cerrajero, Tapices, Vidriado, Joyero.

OTROS TITULOS DE PRIMERO Y SEGUNDO GRADOS ELEMENTALES

Auxiliar Administrativo, Taquigrafía, Mecanografía, Radiotelefonía, Formación Profesional Acelerada (Certificados del INEM, Cursos de P.P.O. Capataz agrícola en sus variedades Forestal, Ganadero y Jardinería).

TITULOS DE SEGUNDO GRADO. SEGUNDO CICLO.

Bachiller Unificado Polivalente: (BUP) incluye C.O.U. Acceso a la Universidad y Selectividad.

Formación Profesional de Primer Grado (F.P.I.): Técnico Auxiliar en las ramas de Minería, Agraria, Marítimo-pesquera, Metal, Electricidad, Químicas, Administrativo, Hogar y Moda, Peluquería, Artes Gráficas, Delineación y Sonido.

Diploma de Instrumentista: (Grado Medio) En Conservatorio de Música.

Suboficial de las Fuerzas Armadas : Academia General Básica.

Bachiller Superior (Bachiller Superior y Bachiller Laboral).

Oficialía Industrial (Grado de Aprendizaje).

Maestría Industrial (Grado de Maestro)

Perito Mercantil

OTROS TÍTULOS DE SEGUNDO GRADO SUPERIORES

Arte Dramático, Danza, Declamación, Puericultura y Azafata.

Títulos de Segundo Grado Superiores no bien especificados.

TÍTULOS DE TERCER GRADO. PRIMER CICLO.

Escuelas Universitarias y equivalentes:

Arquitecto Técnico: (Aparejador)

Ingenieros Técnicos: (Minas, Aeronáutica etc.)

Diplomado en Enfermería.

Diplomado en Ciencias Empresariales

Diplomado en Profesorado de E.G.B.

TÍTULOS DE TERCER GRADO. SEGUNDO CICLO.

Facultades y Escuelas Técnicas Superiores.

Licenciado en Medicina, Farmacia, etc

Ingeniero (Ingeniero Superior)

Profesor de Conservatorio.

Oficial de las Fuerzas Armadas.

Estudios Eclesiasticos.

Capitan de la Marina Mercante.

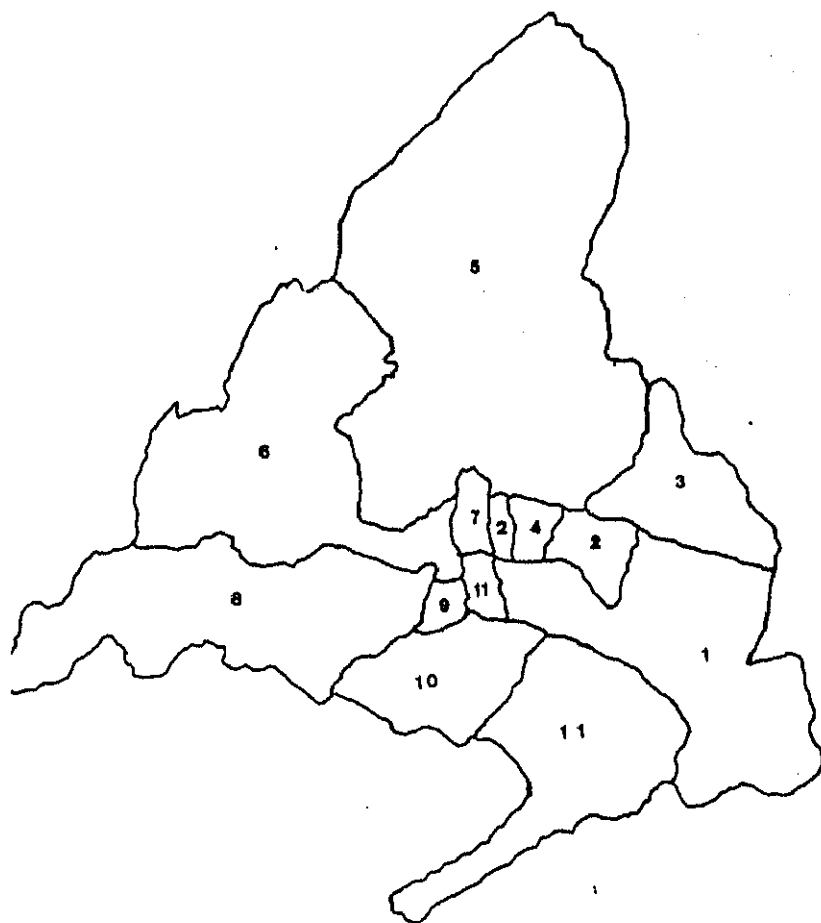
TITULOS DE TERCER GRADO. TERCER CICLO. (Doctorado)

Doctor en Medicina, Derecho, Ingenieria Aeronautica etc.

MUNICIPIOS DEL AREA METROPOLITANA.

- 176. ALCALA DE HENARES
- 168. ALCORCON
- 139. COLMENAR VIEJO
- 171. FUENLABRADA
- 156. LAS ROZAS
- 158. MAJADAHONDA
- 172. PARLA
- 159. POZUELO DE ALARCON
- 167. SAN SEBASTIAN DE LOS REYES
- 177. ALCOBENDAS
- 160. BOADILLA DEL MONTE
- 174. COSLADA
- 173. GETAFE
- 170. LEGANES
- 165. PINTO
- 166. SAN FERNANDO DE HENARES
- 175. TORREJON DE ARDOZ

AREAS SANITARIAS



INSALUD - MADRID

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

COMPOSICION DE LAS AREAS DE SALUD.

AREA 1: ARGANDA - MORATALAZ - RETIRO - VALLECAS

AREA 2: COSLADA - SALAMANCA - CHAMARTIN

AREA 3: ALCALA DE HENARES - TORREJON DE ARDOZ

AREA 4: CIUDAD LINEAL - SAN BLAS - HORTALEZA

AREA 5: COLMENAR VIEJO - ALCOBENDAS - TETUAN - FUENCARRAL

AREA 6: COLLADO VILLALBA - MAJADAHONDA - MONCLOA

AREA 7: CENTRO - CHAMBERI - LATINA

AREA 8: ALCORCON - MOSTOLES - NAVALCARNERO

AREA 9: LEGANES - FUENLABRADA

AREA 10: GETAFE - PARLA

AREA 11: ARANJUEZ - ARGANZUELA - VILLAVERTDE - CARABANCHEL -
USERA

AREA I SUR ESTE

I.1 ARGANDA

I.2 MORATALAZ

I.3 RETIRO

I.4 VALLECAS

TOTAL HABITANTES: 672.351

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
I-1	3.145	3.471	3.423
I.2	9.266	12.925	18.512
I.3	6.489	8.598	10.646
I.4	17.363	22.153	26.212
Total	35.263	47.147	58.793
Habitantes menores de 14 años: 141.203			

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
I.1	0	1	0
I.2	0	2	0
I.3	0	0	2
I.4	0	2	4

Total de pacientes diabéticos: 11

AREA 2 CENTRO NORTE

2.1 COSLADA

2.2 SALAMANCA

2.3 CHAMARTIN

Total de habitantes: 414.689

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
2.1	6.036	6.841	6.176
2.2	8.485	9.826	11.943
2.3	8.856	10.239	12.961
Total	23.377	26.906	31.080

Habitantes menores de 14 años: 81.363

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
2.1	0	1	0
2.2	0	0	1
2.3	0	0	1

Total de pacientes diabéticos: 3

AREA 3

3.1 ALCALA DE HENARES

3.2 TORREJON DE ARDOZ

Total de habitantes: 234.685

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
3.1	12.295	14.559	14.754
3.2	11.188	10.444	8.986
Total	23.483	25.003	23.740

Habitantes menores de 14 años: 72.226

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
3.1	0	0	2
3.2	0	2	0

Total de pacientes diabéticos: 4

AREA 4 NOR ESTE

4.1 CIUDAD LINEAL

4.2 SAN BLAS

4.3 HORTALEZA

Total de habitantes: 529.008

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
4.1	9.242	12.634	15.644
4.2	5.513	7.379	10.161
4.3	10.937	17.145	19.881
Total	26.812	37.158	45.686

Habitantes menores de 14 años: 109.656

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
4.1	0	1	3
4.2	1	0	0
4.3	2	2	5

Total de pacientes diabéticos: 14

AREA 5 NORTE

5.1 ALCOBENDAS

5.2 COLMENAR VIEJO

5.3 TETUAN

5.4 FUENCARRAL

Total de habitantes: 550.237

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
5.1	8.645	10.328	18.713
5.2	3.203	3.470	3.469
5.3	8.264	9.343	11.470
5.4	13.284	17.939	21.496
Total	33.396	41.080	55.148
Habitantes menores de 14 años: 129.624			

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
5.1	0	2	1
5.2	0	0	2
5.3	0	0	4
5.4	2	0	3

Total de pacientes diabéticos: 14

AREA 6

6.1 MAJADAHONDA

6.2 COLLADO VILLALBA

6.3 MONCLOA

Total de habitantes: 286.589

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
6.1	6.144	7.531	7.102
6.2	7.526	7.285	7.351
6.3	6.803	8.304	10.595
Total	20.473	23.120	25.048

Habitantes menores de 14 años: 68.641

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
6.1	0	1	1
6.2	0	1	3
6.3	0	1	1

Total de pacientes diabéticos: 8

AREA 7

7.1 CENTRO

7.2 CHAMBERI

7.3 LATINA

Total de habitantes: 595.152

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
7.1	5.849	6.947	9.352
7.2	5.706	5.426	6.734
7.3	12.798	17.769	27.175
Total	24.353	30.144	43.261

Habitantes menores de 14 años: 97.758

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
7.1	1	1	0
7.2	0	1	2
7.3	1	4	13

Total de pacientes diabéticos: 23

AREA 8 SUR OESTE I

8.1 MOSTOLES

8.2 ALCORCON

8.3 NAVALCARNERO

Total habitantes: 541.005

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
8.1	17.337	24.852	19.455
8.2	8.698	15.178	17.983
8.3	2.908	3.088	3.091
Total	28.943	43.118	40.529

Habitantes menores de 14 años: 112.590

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
8.1	0	2	2
8.2	1	2	5
8.3	0	1	0

Total de pacientes diabéticos: 13

AREA 9 SUR OESTE II

9.1 LEGANES

9.2 FUENLABRADA

Total de habitantes: 287.631

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
9.1	10.911	19.480	21.513
9.2	18.178	17.850	9.448
Total	29.089	37.330	30.961

Total menores de 14 años: 97.380

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
9.1	0	1	5
9.2	1	1	0

Total de pacientes diabéticos: 8

AREA 10 SUR

10.1 PARLA

10.1 GETAFE

Total de habitantes: 229.174

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
10.1	8.350	10.864	8.730
10.2	9.390	14.831	20.168
Total	17.740	25.695	28.898

Habitantes menores de 14 años: 72.333

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
9.1	0	0	0
9.2	0	1	4

Total de pacientes diabéticos: 5

AREA 11 SUR II

11.1 ARANJUEZ

11.2 ARGANZUELA

11.3 VILLASVERDE

11.4 CARABANCHEL

11.5 USERA

Total de habitantes: 630.051

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
11.1	3.190	2.822	3.764
11.2	4.747	5.744	12.491
11.3	5.329	7.733	11.291
11.4	9.899	14.047	19.229
11.5	5.087	6.811	9.948
Total	28.252	37.157	56.723

Habitantes menores de 14 años: 122.132

PACIENTES DIABETICOS

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
11.1	0	0	1
11.2	2	1	3
11.3	0	1	3
11.4	0	1	3
11.5	0	0	1

Total de pacientes diabéticos: 16

NUMERO DE CASOS Y TOTAL DE CASOS COMPROBADOS PARA LA FUENTE PRIMARIA (HOSPITALES) Y FUENTE SECUNDARIA (ASOCIACION DE DIABETICOS ESPAÑOLES). CAM 1985-88

Años	Nº de casos (% del total estimado)				Total de casos estimado ^a
	Primaria	Secundaria	Ambas	Una o ambas	
1985	104 (85)	48 (39)	41 (34)	111 (91)	122
1986	100 (83)	47 (39)	39 (33)	108 (90)	120
1987	114 (88)	16 (12)	14 (11)	116 (90)	129
1988	114 (93)	27 (22)	25 (20)	116 (94)	123
1985-1988	432 (86)	138 (28)	119 (24)	451 (90)	501 ^a

^a Calculado por el método de captura/recaptura

^o El estimado total derivado de los datos agregados difiere ligeramente de la suma de los estimados anuales.