



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**

UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO

**Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes
atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de
Marzo a Mayo 2016.**

Autores:

Br. Yolanda Marisol Benavides Cerros

Br. Guillermo Antonio Castillo Quezada

Tutores:

Dra. Clara Isabel González

Especialista en Docencia Universitaria

Dra. Silvia Bove

Especialista en Pediatría

MSc. en Epidemiología

Managua, 2018

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo principalmente a Dios, por darnos la vida y permitirnos llegar hasta este momento tan importante de nuestra formación profesional. A nuestros padres, por ser nuestro pilar fundamental, los cuales han sabido formarnos con buenos sentimientos, hábitos y valores. A toda nuestra familia, ya que nos han brindado su apoyo incondicional y han estado con nosotros en buenos y malos momentos.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darnos la vida, la salud y la sabiduría para poder realizar este trabajo.

A nuestros padres por su apoyo incondicional durante toda nuestra carrera, los cuales sin duda alguna nos han demostrado su amor, corrigiendo nuestras faltas y celebrando nuestros triunfos.

A nuestras tutoras por su paciencia y dedicación durante la elaboración de este trabajo.

A todas las personas que colaboraron directa e indirectamente en la realización de este trabajo.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

RESUMEN

La DM1, enfermedad endocrino-metabólica con alta morbimortalidad en menores de 15 años, asociada a factores genéticos y factores ambientales; los que fueron analizados en este estudio, para incidir sobre ellos y adoptar un enfoque preventivo. Se realizó un estudio analítico, casos y controles; con sujetos atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, 50 casos, tomados por muestreo aleatorio simple, y 100 controles seleccionados por conveniencia, pareados por edad y sexo; se aplicó estadística inferencial Odds Ratio, prueba de independencia Chi cuadrado para evaluar fuerza de asociación e intervalos de confianza del 95%, así como regresión logística para análisis multivariado y eliminación de variables confusoras.

Se evidenció que los factores con mayor fuerza de asociación fueron la exposición temprana a leche de vaca con un 42% en los casos y solo 19% en controles teniendo un OR 3.077, IC: 1.418 – 6.677, $p= 0.004$; asimismo la historia personal de ablactación temprana fue de un 64% en casos y en controles 21%. Constituyendo un OR de 6.732, IC: 3.093 – 14.651, $p= 0.0001$, a diferencia de lo estimado en diversos estudios, se demuestra que la historia familiar no fue el antecedente de mayor relevancia representando un OR de 1.914, IC: 0.898- 4.902, $p=0.089$; demostrándose que aún con la fuerte asociación de esta entidad con la herencia familiar se prueba, que hay múltiples factores que aumentan exponencialmente su aparición, los cuales pueden prevenirse.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Índice

I-	INTRODUCCIÓN	2
II-	ANTECEDENTES.....	3
III-	JUSTIFICACIÓN.....	5
IV-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
V-	OBJETIVOS	7
VI-	MARCO TEÓRICO.....	8
VII-	HIPÓTESIS.....	21
VIII-	DISEÑO METODOLÓGICO	22
IX-	RESULTADOS.....	33
X-	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	35
XI-	CONCLUSIONES	39
XII-	RECOMENDACIONES	40
XIII-	BIBLIOGRAFÍA.....	42
XIV-	ANEXOS.....	45

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

I- INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus insulino dependiente tipo 1 es el resultado de un largo proceso inmunológico que ocasiona la destrucción selectiva de las células productoras de insulina de los islotes pancreáticos, las células beta (García, H. 2001).

Es una de las afecciones metabólicas y endocrinas más frecuentes en niños, según la IDF se calcula que unos 490,000 niños menores de 15 años viven con diabetes mellitus tipo 1, probablemente se calcula que cada año 77 mil niños menores de 15 años desarrollarán esta enfermedad (Wong, Y. 2014).

Un factor de riesgo, se refiere a una característica de una persona o grupo de personas que aumenta las probabilidades de padecer o desarrollar una situación no fisiológica. (Espino M, et al 2003). La susceptibilidad a contraer Diabetes Mellitus tipo 1 parece estar asociada a factores genéticos múltiples, aunque solo el 25-30% de los pacientes tienen una historia familiar positiva. (ADA 2012)

Actualmente se intenta determinar los factores que se asocian a la presencia de diabetes infantil y estimar el riesgo por cada uno de ellos para adoptar medidas de prevención, y a la vez hacer un diagnóstico temprano de ésta enfermedad. Las infecciones virales gastrointestinales, la ablactación temprana y la exposición temprana a la leche de vaca entre otros factores, están siendo evidenciadas como probables factores etiológicos.

En el presente estudio se realizó un análisis sobre los factores asociados a diabetes tipo 1 en los niños atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, ya que esta entidad es una importante causa de morbilidad en nuestro país, encontrando que los factores medioambientales representan un riesgo exponencial para el padecimiento de esta entidad y que muchos de ellos pueden ser prevenidos.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

II- ANTECEDENTES

En las décadas recientes la diabetes ha aumentado su incidencia y prevalencia a nivel internacional, así como también en Nicaragua. Este incremento involucra especialmente a pacientes de edades menores como lactantes y preescolares. Como el pool genético no cambia tan rápidamente de una generación a otra, se supone que debe haber un factor ambiental o de conducta involucrado. Se ha postulado que este sea viral o producto de una exposición ambiental a diversos agentes. (García H, 2011).

La obesidad es un factor conocido de riesgo de diabetes 2, pero ha sido demostrado en un trabajo epidemiológico realizado en Finlandia que también los niños que desarrollaron diabetes tipo 1, especialmente los varones, eran consistentemente más obesos y crecían de una manera más rápida que los controles y todos poseían el antecedente de bajo peso al nacer, hormonalmente este factor expone a un crecimiento acelerado de adipocitos, aun ajustando todas las variables sociodemográficas, el Odds ratio fue de 2.56 (IC: 1.07-6.56, $p=0.0045$). Esta asociación se podría explicar por un exceso de insulina (hiperinsulinismo) secretado por células beta hiperfuncionantes, las cuales serían más susceptibles a los efectos citotóxicos de las citoquinas, de tal manera que en algún momento esta secreción insulínica aumentada no puede ser satisfecha por las células beta estresadas y se manifiesta la enfermedad. Estos datos en conjunto sugieren una asociación entre la mayor prevalencia de obesidad infantil y la incidencia aumentada de diabetes tipo 1 observada en muchas naciones. Por todo lo señalado, el incremento excesivo de peso con el antecedente de bajo peso al nacer debe ser considerado un factor de riesgo de desarrollar DM1 en individuos susceptibles, con el objeto de establecer en ellos las medidas preventivas pertinentes. (Hyponem E. et al 2003)

Factores ambientales que han sido relacionados con DM1 es la exposición precoz a la leche de vaca, y aunque los resultados de las investigaciones de Hyponem et al en los cuales se han encontrado (RR:3.123, IC: 2.345-6.123 $p:0.0043$) se investiga la causa de esta asociación que probablemente se explique por una exposición temprana a antígenos de muy alto peso molecular. También el gluten del trigo ha sido mencionado como un posible agente predisponente por la alta correlación entre ICA y anticuerpos antiendomiso que se

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

observa en DM1 y sus parientes cercanos, pero no existen estudios controlados en este sentido. (Hypponem E et al 2003)

Los parientes de primer grado tienen un riesgo entre 2 a 3 veces superior al de la población general de adquirir la enfermedad. La incidencia de DM1 varía en ellos entre el 15 al 30%, dependiendo de distintas variables como grado de parentesco, edad y raza. Así, si es el padre el portador, el riesgo de sus hijos de desarrollar diabetes es mayor, aproximadamente 10%; si es la madre y esta es menor de 25 años el riesgo es de 4%, y si ella es mayor de 25 años el riesgo es solo 1%. También se ha establecido que si el debut de la diabetes ocurrió antes de los 11 años en los padres, el riesgo para sus hijos es mayor. (García H, 2011).

Las infecciones respiratorias por virus han demostrado ser un factor de riesgo relevante para el desarrollo de una respuesta autoinmune en contra de las células betas pancreáticas, un estudio de cohortes realizado por el instituto de investigación de diabetes en Alemania realizado en 148 niños con evidencia de 1245 infecciones respiratorias en 90750 días-persona durante sus primeros tres años de vida demostró un riesgo de desarrollo de autoanticuerpos elevado (RR: 2.2, 95% CI, 1.32-3.91) en los primeros 6 meses de vida, al igual que en los siguientes meses y años de vida. (RR= 1.32, 95% CI, 1.08-1.61).(Beyerlein A. et al, 2013)

Un estudio de seguimiento realizado en Alemania por Frederiksen y cols en 1845 niños ha demostrado que la exposición temprana (menores de 4 meses) a alimentos sólidos y semisólidos son factores de riesgo de importancia (RR, 2.23; 95%CI, 1.14-4.39 y RR, 2.88; 95%CI, 1.36-6.11, respectivamente) probablemente asociado al desarrollo de respuestas inmunes inespecíficas y reacciones cruzadas con antígenos en un sistema inmune inmaduro. Recomiendan la introducción lenta de alimentos posteriores a los 6 meses que reveló ser un factor protector para el desarrollo de diabetes tipo 1. (RR, 0.47; 95%CI, 0.26-0.86). (Frederiksen B. et al, 2013)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

III- JUSTIFICACIÓN

A pesar de la existencia de múltiples investigaciones no se han esclarecido muchos aspectos relacionados con la historia natural de la diabetes tipo 1, cuya implicancia económica y en salud es de mucha relevancia. Se ha demostrado en muchos países del mundo factores de riesgo asociados a esta enfermedad, desde factores ambientales e incluso genéticos individuales. En las últimas décadas se han evidenciado variaciones en las formas de presentación de la diabetes mellitus tipo 1, entre estas la edad de diagnóstico, mostrándose un evidente incremento en la aparición de la enfermedad incluso desde antes de los 2 años de edad siendo asociado a formas más agresivas por presentación más prematura de la enfermedad (O'Brien P, Dixon J. 2002)

Evidentemente un manejo integral es imprescindible en estos pacientes, sin embargo, la mejor intervención que debe hacerse en los mismos es la prevención y diagnóstico temprano. La asociación Americana de diabetes expresa que solo el 30 % de los pacientes tiene antecedente familiar de diabetes tipo 1, proponiendo que existen procesos que pueden ser probables etiologías de esta enfermedad entre los cuales se destacan las infecciones virales a repetición, la ablactación temprana y otros que explican muchas de las teorías inmunológicas- (ADA, 2010)

Se estima que en Nicaragua existen más de 600 pacientes con diabetes infantil y que el diagnóstico se hace de manera tardía por medio complicaciones agudas que pueden llegar a comprometer la vida, estudiando estos factores de riesgo contribuimos a la potencial identificación temprana de niños con alto riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 y mejorando así las posibilidades de brindarle a los pacientes un manejo oportuno, integral y adecuado, disminuyendo los costos de tratamiento, carga económica, mejorando el estilo de vida, y a largo plazo disminuir las altas tasas de mortalidad que han ido en aumento en los últimos años, debido a esta enfermedad (O'Brien P, Dixon J. 2002).

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

IV- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica común en la infancia, su incidencia se incrementa a nivel mundial de manera exponencial, unos 490,000 niños menores de 15 años viven con diabetes mellitus tipo 1, probablemente se calcula que cada año 77 mil niños menores de 15 años desarrollarán esta enfermedad. En Nicaragua se cuenta con un registro de 634 pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera y una incidencia anual de 40 casos aproximadamente que ha aumentado de manera alarmante en los últimos años.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a Diabetes tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016?

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

V- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar los factores socio-demográficos de la población en estudio.
- Determinar la asociación entre factores del huésped y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.
- Establecer los factores de riesgo ambientales asociados a la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

VI- MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación microvascular y macrovascular que afecta a diferentes órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos. (Antón M, et al 2012)

La diabetes tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos: DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática. (Antón M, et al 2012)

DM1 A o autoinmune: enfermedad en la que existe una destrucción selectiva de las células β del islote de Langerhans pancreático, generalmente como consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote: insulina, glutamato-descarboxilasa, tirosina-fosfatasa (IA-2); carboxipeptidasa H; ICA69 (anticuerpos antiislotes), etc. Esta respuesta es mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena. (Antón M, et al 2012)

DM1 B o idiopática: como contraposición a la DM1 A, la DM1 B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico. (Antón M, et al 2012)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Epidemiología internacional.

Proporcionar un cálculo exacto del número de niños con diabetes tipo 1 es un componente esencial de la planificación de políticas sanitarias, la evaluación de la calidad de la atención y el impulso de la investigación. Hay pruebas sólidas de que la incidencia de diabetes tipo 1 en niños está en aumento en muchas partes del mundo. El Diabetes Atlas, 5ª edición de la Federación Internacional de Diabetes calcula que este aumento ronda el 3% anual. Las causas se desconocen, aunque podría ir vinculado a distintos factores. Los estudios han encontrado que va asociado al aumento de la edad de la madre, a la exposición precoz a ciertos componentes de la dieta (como la leche de vaca) y a la reducción de la frecuencia de las infecciones durante la infancia. Muchos de estos factores pueden ir vinculados al desarrollo socioeconómico y al cambio de entorno. Sin embargo, hay importantes diferencias geográficas en esta tendencia, que podrían ser un reflejo de las diferencias subyacentes de origen étnico, la exposición a los posibles factores de riesgo y la capacidad de los sistemas sanitarios de identificar y registrar a las personas diagnosticadas con diabetes tipo 1. (Amiel S., 2011)

La diabetes tipo 1 es una de las afecciones metabólicas y endocrinas más frecuentes en niños. Según la última edición del Diabetes Atlas, se calcula que unos 490.000 niños de menos de 15 años viven con diabetes tipo 1. (Amiel S., 2011)

Se calcula que el 24% del total de niños con diabetes tipo 1 vive en la región Europea, en donde disponemos de los cálculos más actualizados y fiables sobre carga de diabetes. Dos grandes proyectos de colaboración internacionales, el estudio Diabetes Mondiale (DiaMond) y el estudio Europa y diabetes (EURODIAB) han sido fundamentales a la hora de monitorizar el desarrollo de la incidencia de diabetes tipo 1 en niños, proporcionándonos algunas de las mejores pruebas sobre tendencias y prevalencia de cualquier región. Estos estudios han demostrado que el índice de casos nuevos en muchos países es mayor entre los niños más pequeños. (Amiel S., 2011)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Europa va seguida de cerca por el Sudeste Asiático, donde vive el 23% de los jóvenes del mundo con diabetes tipo 1 y América del Norte y Caribe, con un 19%. Sin embargo, la falta de datos en otras partes del mundo hace difícil calcular la verdadera carga. En el África Subsahariana y en muchos países de recursos bajos, podría omitirse el diagnóstico y los niños podrían morir debido a la falta de insulina antes de ser identificados. (Amiel S., 2011)

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno al 13,8% en mayores de 18 años. (IC 95% CI 12,8, 14,7%). Para la DM1 la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años, y en un 9,9 entre los 15 y 29 años. La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones. Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados. (Antón M, et al 2012)

Factores de riesgo del huésped

Factores genéticos

Múltiples genes dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) fueron reconocidos en las últimas dos décadas como el loci dominante asociada con la enfermedad. En los seres humanos y los ratones NOD, DMT1 surge como un rasgo poligénico, complejo, y el vínculo genético más fuerte con la susceptibilidad a la enfermedad son los alelos de la MHC de clase II (Dabalea D. et al, 2006).

Riesgo genético de Loci.

Hay por lo menos 20 regiones del genoma asignado provisionalmente como los factores que predisponen a la DM1. Los genes en el locus HLA en el cromosoma 6 humano juegan un papel crítico en ayudar al sistema inmune para discriminar entre "yo" (como las células beta del páncreas) y no propios (tales como bacterias y virus). La herencia de ciertos alelos

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

HLA aumenta la probabilidad de que las células inmunitarias atacan las propias células beta del cuerpo, por lo tanto, predispone a la diabetes tipo 1 (O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ.2007).

La principal susceptibilidad para T1D se ha mapeado a la clase HLA II genes HLA-DQB1, -DQA1 y -DRB1; los antígenos HLA-D de linfocitos definidos, HLA de clase II DR3 (HLA-DRB1 * 0301, DQB1 * 0201) y DR4 (HLA-DRB1 * 04, DQB1 * 0302) eran mucho más estrechamente asociados con T1D que los antígenos HLA I, ya que representa aproximadamente el 40% del riesgo genético para el desarrollo T1DM, y la combinación DR3/DR4, dos alelos susceptibles, podrían producir una combinación genética de alto riesgo (Dabalea D. et al, 2006).

Los niños menores de 5 años de edad con antecedentes familiares de DM1, que lleva el más alto riesgo de genotipos HLA II y persistentemente positivos para dos o más tipos de autoanticuerpos, tienen un considerablemente alto riesgo de ser diagnosticado con la enfermedad, por cuyo riesgo de por vida es más de 90%.

IDDM1

El gen HLA de clase II, designado como IDDM1, un gen de susceptibilidad en la región HLA del cromosoma 6 (6p21.3), representa al menos el 40% de la agregación familiar de esta enfermedad.

Cuando se evaluó como haplotipos este se asoció a DMT1 en poblaciones específicas, siendo los haplotipos DQA1; 0501-DQB1; 0201 y DQA1; 0301-DQB1 en desequilibrio de ligamiento con DRB1 03 y DRB1 04, respectivamente.

Otros haplotipos de alto riesgo para la DMT1 También se ha informado, incluyendo DRB1; 07-DQA1; 0301-DQB1; 0201 entre los afroamericanos, DRB1; 09-DQA1; 0301-DQB1; 0303 entre los japoneses, y DRB1; 04-DQA1; 0401-DQB1; 0302 entre los chinos (O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ.2007)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Gen de la insulina (INS)

El gen de la insulina se encuentra en la región de la insulina ligada polimórfico (ILPR, también conocido como IDDM2) en el cromosoma 11p15.5.

El efecto del gen de la insulina varía entre los diferentes grupos de etnia, con efectos menores en poblaciones no caucásicas. Hay una mayor frecuencia de alelos de clase I (26 a 63 repeticiones) con secuencias repetidas cortas en individuos con DM1, mientras que los individuos con clase III (141-209 repite) están relativamente protegidos de la DM1. La plausibilidad biológica de estas asociaciones puede ser debido a la expresión de ARNm de insulina en el timo. En comparación con las variantes de Clase I, las variantes Clase III pueden generar mayores niveles de ARNm de insulina, lo que contribuye a la creación de un estado de tolerancia inmune con el aumento de la selección negativa de autorreactivos clones de células T (O'Brien P, Dixon J.2002).

CTLA-4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico)

El gen CTLA-4 se encuentra en el cromosoma 2q31-q33, en la que se encuentran múltiples genes T1D. Las pruebas de vinculación y de asociación análisis combinado indican que el gen CTLA-4 y DM1 son desequilibrio de ligamiento. Se demuestra que la actividad alterada se asocia con una variante Thr17Ala; esto puede contribuir al aumento de riesgo T1D. En general, el aumento relativo en el riesgo para la variante de CTLA-4 Ala17 se estima como 1-2 (Betts, P. et al.2004).

PTPN22 LYP (Proteína linfoide de tirosin fosfatasa (Lyp))

Codificada por el locus PTPN22 en el cromosoma 1p13.3-13.1 tiene la relación con DM1. Lyp, un supresor de la activación de células T, es una proteína tirosina fosfatasa kDa Clase I (PTP) que consiste en un dominio de PTP N-terminal y una larga terminal no catalítico C con dominios ricos en prolina. Las variantes codificadas por los dos alelos, 1858C y 1858T, son diferentes en un residuo de aminoácido esencial que está implicado en la asociación de LYP con la quinasa Csk regulador negativo (C-terminal Src quinasa). La variante asociada con la diabetes tipo 1 no se une Csk, y el PTPN22 1858T tiene una mayor frecuencia en individuos con diabetes tipo 1 que los de individuos sanos: el 30,6% de las personas con

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

diabetes tipo 1 son heterocigóticos con respecto a 1858C, mientras que el 21,3% son heterocigotos en los controles sanos, y el 3,7% de los pacientes con DM1 son homocigotos, aunque sólo el 1,0% son homocigotos en los controles sanos ($X^2 = 14,84$ con 2 grados de libertad, $p < 0,001$). A medida que las cohortes fueron agrupados por edad y raza, estos resultados demuestran que el alelo PTPN22 1858T predispone a los individuos al desarrollo de la diabetes tipo 1 (O'Brien P, Dixon J.2002).

Bajo peso al nacer y riesgo de Diabetes Mellitus tipo 1.

En los últimos años ha habido un notable aumento en la obesidad infantil, siendo actualmente una epidemia. La incidencia de niños diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 con edades menores de 5 años ha ido en aumento y esto se ha relacionado con antecedentes en los mismos de bajo peso al nacer. Wilkins et al (2010), implican el peso elevado al nacer, como una de las piezas clave en la teoría del acelerador para el desarrollo de la DM1. Sin embargo, si se encuentra un incremento del IMC en los 2 primeros años de vida como estos autores refieren, aunque este parámetro se mantiene igual al de la población sana tanto a los 2 años como al diagnóstico de la enfermedad. Algunos autores como Kibirige et al (2006) apoyan los resultados de Wilkin et al (2010), pero no encuentran que todos los niños con diabetes tengan un peso elevado al nacer, lo que coincide con los resultados de estudios que afirman que el bajo peso al nacer es un factor de riesgo para DM1. Estos datos obtenidos podrían apuntar a factores en la vida fetal y en particular a diferentes genes o factores ambientales que puedan favorecer durante esta etapa la resistencia insulínica o la autoinmunidad, aunque esto último no parece claro. Por otro lado, no se encuentra relación entre el IMC al diagnóstico y la edad en que ésta se produce, como estos autores apoyan. Dabelea et al (2008) explican esta relación de forma que el mayor IMC en los años previos al comienzo de la enfermedad en los pacientes estudiados aumentaría las demandas metabólicas, algo que el páncreas de estos pacientes no sería capaz de compensar, lo que desencadenaría la enfermedad. Sin embargo, si encuentran que el bajo peso al nacer también favorece el comienzo temprano de la enfermedad, pero solo en niños con menos de 2,5 kg. De modo que un niño con bajo peso al nacer se espera tenga un aumento rápido de su IMC en los primeros dos años, por tanto lo mencionado

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

anteriormente referente al estrés que sufrirían las células beta de páncreas también aplica para estos niños (B. García Cuartero 2009).

El aumento progresivo del IMC desde el nacimiento en estos pacientes indica un catch up de recuperación, aunque este parámetro se mantiene siempre dentro del rango de normalidad hasta el diagnóstico. Por tanto, no parece que el sobrepeso o la obesidad estén implicados en la etiopatogenia de la DM1 de estos pacientes, sino más bien que se trata de 2 patologías cuya incidencia aumenta de forma paralela, como ha ocurrido también con otras enfermedades en las que la autoinmunidad está implicada. Aquellos que inician la enfermedad con menor edad tienen un menor peso al nacimiento y presentan posteriormente un incremento de peso, sobre todo en los 2 primeros años de vida y hasta el diagnóstico. (B. García Cuartero et al 2009).

Factores de riesgo ambientales de la diabetes tipo 1

Los factores de riesgo medioambientales para la diabetes tipo 1 aún siguen ampliándose para dar paso a diversas medidas sobre las cuales podamos intervenir tomando en cuenta la gran limitante genética de la génesis de esta enfermedad.

Asociación con infecciones virales

La detección de virus en páncreas y en células mononucleares de sangre periférica de pacientes en el inicio de la DM1 y la presencia de interferones de tipo 1 en los islotes apoyan la hipótesis vírica en la etiología de la diabetes. Algunos datos epidemiológicos recientes parecen indicar que las infecciones víricas como factor de riesgo tendrían más impacto en los individuos genéticamente menos predispuestos (M. Vives-Pi, A. Lucas, R. Planas (2010)).

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la asociación entre virus y DM1: 1) La hipótesis más aceptada es el mimetismo molecular entre epítomos de proteínas propias de agentes infecciosos y epítomos de autoantígenos. Tras una infección vírica, podría darse una reacción cruzada y generarse una respuesta contra epítomos de proteínas propias en individuos susceptibles.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

En referencia a la DM1 se ha observado, por ejemplo, reactividad cruzada entre epítomos de GAD y coxsackievirus, citomegalovirus y rotavirus. 2) La destrucción tisular y celular producida por una infección vírica puede comportar la liberación de nuevos epítomos ('epitopespreading'). Si algunos de estos epítomos fueran presentados y reconocidos por linfocitos T autoreactivos, éstos podrían activarse y proliferar, iniciando una respuesta autoinmunitaria. 3) Otra hipótesis sugiere que la inflamación del órgano diana en el contexto de una infección sería el desencadenante del proceso autoinmunitario: esta inflamación suele estar mediada por interferones de tipo 1, quimiocinas, citocinasproinflamatorias y otros factores de la inmunidad innata, que contribuirían a la activación de células T autoreactivas, de forma colateral e inespecífica. 4) La destrucción citolítica directa de las células beta se ha propuesto en algunas infecciones víricas en modelos animales. Aún y así, el mecanismo de una infección aguda de las células beta parece incompatible con el largo período asintomático que precede a la enfermedad en humanos. 5) Otra posibilidad es la presentación de nuevos epítomos, antes "epítomos crípticos", procesados de una forma distinta después de una infección, o bien secuestrados hasta este momento en un órgano inmunoprivilegiado. (Luis Sarmiento Pérez (2008)).

Probablemente, los virus que más se han relacionado con la DM1 son los enterovirus (familia de los Picornavirus) y, dentro de este grupo, los echovirus y coxsackievirus A y B (especialmente el serotipo B4). Algunos estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre infecciones por enterovirus y el posterior desarrollo de DM1. Se han detectado anticuerpos y respuesta de linfocitos T contra enterovirus en pacientes diabéticos. Además, se reportó un caso en el que se pudo aislar un virus del páncreas de un paciente diabético en el inicio clínico de la enfermedad: se trataba de una variante de coxsackievirus B4 que además era capaz de inducir la enfermedad en ratones. Los coxsackievirus son tóxicos para las células beta humanas y el mecanismo que se propone para el desarrollo de la enfermedad es el mimetismo molecular. Los rotavirus, pertenecientes a la familia de los reovirus, son los principales causantes de gastroenteritis durante la infancia y se han relacionado también con DM1. Las infecciones por rotavirus se han asociado a la aparición de autoanticuerpos específicos de islote, según datos epidemiológicos. Además, se ha observado una similitud entre epítomos de rotavirus VP7 y autoantígenos de islote (GAD e

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

IA-2). Éstos son los ejemplos más evidentes, pero existen otros virus que también se han relacionado con la DM1 en humanos y en modelos animales, como el citomegalovirus, el virus de la encefalomiocarditis, el mengovirus, los retrovirus endógenos, el virus Epstein-Barr, el virus Ljungan, etc (M. Vives-Pi, A. Lucas, R. Planas (2010)).

El consumo de leche de vaca

Los supuestos efectos del riesgo nutricional quizás sean diferentes en el período fetal, en la infancia temprana o en la adolescencia. Estos efectos posiblemente sean específicos, e induzcan una respuesta inmune contra algún componente nutricional, que provoque una reacción cruzada contra un antígeno específico de las células β que presente cierta homología con el antígeno nutricional. También se plantea que la obesidad podría modificar el curso natural de la autoinmunidad contra las células β pancreáticas, aunque en general es un efecto sobre el sistema inmune. Las características individuales, como el genotipo HLA, de igual forma modulan el efecto de los factores ambientales.

Introducción temprana de la leche de vaca y su incidencia en la diabetes mellitus tipo 1

La introducción de la leche de vaca y el trigo al destete en modelos animales provoca insulinitis y diabetes, que quizás se logre a través de la mímica molecular. La lactancia materna pudiera ser vista como un factor natural para retrasar la introducción de sustancias diabetogénicas presentes en las fórmulas de leche o en la dieta en las primeras etapas de la infancia. Igualmente, en los estudios de casos-contróles y de cohorte en humanos, los resultados de la relación entre la exposición a la leche de vaca en la dieta de infantes y el desarrollo de la DM 1 son controversiales, debido a que algunos estudios encuentran una asociación positiva y otros no (Dalila et al 2012)

Una investigación realizada en 2006, demostró que el bajo consumo de leche de vaca en Islandia quizás esté relacionado con la baja incidencia de DM 1 allí, a diferencia de Finlandia, donde la alta incidencia de DM 1 está asociada con el alto consumo de leche de vaca. Además, el consumo en la infancia es más importante que el consumo en la adolescencia, en relación con la incidencia de la enfermedad, lo que pudiera sugerir que el consumo de proteínas de leche de vaca, particularmente en los estadios tempranos de la

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

vida (infancia), estuviera asociado a un mayor riesgo de desarrollar DM 1 (Eduardo Cabrera RodeI; Oscar Díaz Díaz 2012).

El consumo de las proteínas de la leche de vaca trae como consecuencia una anormal e intensa respuesta inmune humoral (IgG e IgA) contra proteínas de la leche de vaca, la beta-lactoglobulina, la seroalbúmina bovina (BSA), la β caseína y la insulina bovina, particularmente en sujetos jóvenes con DM 1 de reciente diagnóstico.

Anticuerpos contra la BSA (IgG e IgA) presentan una reacción cruzada contra el antígeno humano 69 kDa (ICA69) presente en las células de los islotes; de la misma manera que los anticuerpos contra la β caseína muestran una reacción cruzada contra el transportador de glucosa 4, y se ha demostrado también que los autoanticuerpos contra la insulina humana reaccionan con la caseína. Lo mismo sucede con la producción de anticuerpos contra la insulina bovina, que reaccionan cruzadamente contra la insulina humana (Miguel A Aguirre et al. 2012).

Se ha reportado la reacción de anticuerpos en sueros de pacientes diabéticos, contra un autoantígeno inducible con interferón gamma (interferón-g) de las células de los islotes que presenta un peso molecular de 69 kDa (p69). Existe la hipótesis de que, por un mecanismo de simulación antigénica o "mimetismo" molecular, la autoinmunidad es iniciada contra los islotes por la similitud existente entre la proteína p69 (ICA69 antígeno propio) y la BSA (molécula con secuencias homólogas a la p69) de la leche de vaca, especialmente en niños genéticamente susceptibles después de una infección viral que induzca el incremento de los niveles de interferón-g (M. Vives-Pi, A. Lucas, R. Planas2010).

Estos estudios, unidos a los hallazgos de la presencia de anticuerpos anti-BSA en pacientes con DM 1, han originado la hipótesis de que las proteínas de la leche de vaca juegan un papel central en la patogenia de la enfermedad. La ingestión de leche de vaca en los primeros 2 ó 3 meses de vida conlleva la entrada en la circulación sanguínea de proteínas foráneas intactas o parcialmente degradadas, debido a la relativamente alta permeabilidad del tracto gastrointestinal en estas etapas de la vida, además de la insuficiente acidez gástrica propia de esta edad; incluso, esta permeabilidad se puede incrementar temporalmente en meses posteriores, después de un episodio de gastroenteritis aguda.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Consecuentemente, la exposición a la BSA conlleva a una sensibilización inmunológica, tanto celular como humoral, lo que, unido a la generación posterior de interferón-g provocada por alguna infección viral (enterovirus), induce la expresión transitoria de la proteína p69 en las células β , y por lo tanto, la autodestrucción de estas células, mediada por efectores del sistema inmune sensibilizados previamente.

Monetini y otros notaron que una lactancia materna hasta los primeros 4 meses de vida previene la generación de anticuerpos contra la beta-caseína bovina, a pesar del consumo de leche de vaca por la madre durante el período de lactación. Del mismo modo, se ha observado que los niños con DM 1 tienen mayores concentraciones de anticuerpos contra las proteínas de la leche de vaca (BSA y β -lactoglobulina) que los controles pareados, y que estas altas concentraciones de anticuerpos son marcadores independientes de riesgo para la DM 1. Un incremento de la respuesta inmune humoral contra varias de las proteínas de la leche de vaca (aumento de la concentración de IgG contra la β -lactoglobulina e IgA contra las proteínas de la leche de vaca) en la infancia parece estar relacionado con un subgrupo de niños que más tarde progresan a DM 1 (Virtanen SM, Knip M. 2003).

Otro estudio demuestra que la coincidencia de distintos sucesos y factores nutricionales inducen la aparición de los autoanticuerpos asociados con la DM 1 (AGAD y AIA-2) durante la niñez, entre los cuales se encuentran los siguientes:

1. Temprano abandono de la lactancia materna (antes de los 2 meses).
2. Introducción temprana de la leche de vaca unida a la introducción posterior del gluten.
3. Alto consumo de leche de vaca hasta 1 año de edad.

Otros informes previos han encontrado también asociación entre el alto consumo de leche de vaca, fundamentalmente durante el primer año de vida, con un riesgo de DM 1, tanto en estudios a nivel poblacional, como de casos y controles (Miguel A Aguirre et al. 2012).

Exposición a microorganismos

Propuesta en 1989, la teoría de la Higiene fue planteada por Strachan luego de analizar una muestra de 17.414 niños, en las que concluye que la industrialización ha modificado los

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

factores socioeconómicos que influyen en tipo de vivienda, número de hijos y educación, disminuyendo la tasa de infecciones en edad infantil. Más de diez años después, Bach propone que de forma paradójica las infecciones pueden modular de alguna manera las respuestas asociadas a alergia y desórdenes autoinmunes. En la DM1 se ha observado una relación directa entre el número de infecciones en infancia temprana y la aparición de la enfermedad, sugiriendo para ello un papel etiológico. La presunta inmunomodulación se basa en varios mecanismos resaltando los siguientes puntos: a) la desviación de la respuesta inmune crea un ambiente propenso a una respuesta tipo alergia, la cual resulta de una disminución en la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas, por lo que la respuesta ante agentes inocuos es propensa hacia una respuesta Th280; b) inmunomodulación por parte de agentes infecciosos como *Schistosomamansoni*, *Trichinellaspiralis*, *Heligmosomoidespolygyrus*, *Mycobacteriumavium*, entre otros. En estas infecciones existe modulación de la expresión de IL-10 por parte de células dendríticas e inducción de subpoblación de Treg capaces de modular respuestas Th1 subsecuentes, que incluso se han llegado a catalogar como respuestas parásito-específicas que impiden la aparición de DM1 en modelos animales; y c) finalmente se han descrito polimorfismos que resultan importantes en la patogenia de enfermedades autoinmunes e interacción con agentes externos como lo son CD14, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10, NOD1, NOD2, CARD4 y CARD1582 (Miguel A Aguirre et al. 2012).

Lactancia Materna, el Elemento Protector

Quizá, una de las opiniones compartidas a nivel científico es el papel protector de la Leche Materna en sujetos no solo susceptibles a DM1 sino también en aquellos con predisposición a obesidad, síndrome metabólico y cualquiera de sus espectros, asma bronquial, entre otras. La Leche Materna, alguna vez calificada como una mera fuente de alimentos para el lactante menor, ahora es considerada parte de una fuerza evolutiva que permitió la oferta de nutrientes esenciales al cerebro humano para alcanzar el desarrollo y capacidades actuales junto a la adquisición de un sistema inmunológico avanzado a expensas de un aporte adecuado calórico. La composición de la leche materna ha sido objeto de extensa investigación, y su papel inmunomodulador se compone de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, IFN- γ , MCP-1, RANTES, y TGF- β), Inmunoglobulinas tipo

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

IgA, IgG y IgM solubles, lactoferrina, lisozimas, mucinas, oligosacáridos de leche humana (OLH)98- 99, CD14 soluble, β -defensina, factor bífido, moléculas de adhesión celular y células del sistema inmune materno. La importancia de la modulación del sistema inmune fetal/neonatal por parte del compartimiento materno es radical para la supervivencia del feto, especialmente a la luz de las deficiencias propias del mismo al nacer: a) capacidad fagocíticamacrofágica disminuida, b) capacidad limitada de producción de neutrófilos en presencia de infecciones, producción limitada neonatal de TNF- α , GM-CSF o casi absoluta de IL-3, IL- 4, IL-5, IL-8, IL-10 e IFN- γ , y c) necesidad de inmunomodulación de la maduración de la mucosa intestinal, lo cual necesita de la diferenciación ofrecida por la leche materna (Eduardo Cabrera RodeI; Oscar Díaz Díaz 2012); (Dalila et al 2012).

Tratamiento de la diabetes tipo 1 en niños

Objetivos del tratamiento es lograr un adecuado control metabólico, crecimiento y desarrollo normal, evitar las complicaciones agudas y prevenir las crónicas.

El valor de hemoglobina glucosilada refleja la concentración de glucosa de 12 semanas previas y es el mejor parámetro de control metabólico. Debe realizarse cada 3 meses.

El tratamiento del diabético consta de terapia insulínica, plan de alimentación según esquema utilizado, automonitoreo y educación continua.

En general las dosis de insulina utilizada por los pacientes varia de 0.75 y 1 U/Kg por día, que representa el 50% de insulina basal.

Las restricciones de ciertos alimentos apetecidos por los niños pueden tener una repercusión psicológica negativa. (Sociedad Chilena de Pediatría, 2007)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

VII- HIPÓTESIS

Hi: Los factores medioambientales aumentan el riesgo de padecimiento de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

VIII- DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo, observacional analítico, de tipo casos y controles.

Área de estudio: Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, ubicado en la zona oriental de la ciudad de Managua, Bo. Ariel Darce, Distrito V. Inició su funcionamiento en 1982, con la visión de atender a la población menor de 15 años del país. Consta de 21 sub-especialidades pediátricas, organizados estructural y funcionalmente en áreas de internamiento, atención ambulatoria y atención de urgencias médicas. Actualmente el hospital es una Institución que depende directamente del SILAIS Managua. Se cuenta con 270 camas censables y 36 no censables.

Población: 634 Sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera que se encuentran en la base de datos de expediente clínico y que son atendidos en el servicio de consulta externa de endocrinología. El grupo control lo determinó sujetos atendidos en este mismo hospital, sin diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 que acuden a consulta externa de otras especialidades pediátricas.

Definición de casos: Sujetos con Diabetes mellitus tipo 1, diagnosticados mediante datos clínicos y exámenes de laboratorio (glicemia en ayuno $> 125\text{mg/dl}$, Glicemia al azar $> 200\text{mg/dl}$, Hbglicosilada $> 6.5\text{ g/dl}$), que acudieron a consulta externa de endocrinología diagnosticados previamente y que se encuentre reflejado en el expediente clínico.

Definición de controles:(controles hospitalarios) Sujetos atendidos en el hospital Manuel de Jesús Rivera que no tengan diagnóstico de diabetes tipo 1 y que son atendidos en el servicio de consulta externa.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Muestra

Tamaño de la muestra

Se calculó con la calculadora virtual OpenEpi versión 3.03 A en la cual se describieron los siguientes datos:

Los datos relacionados a proporciones hipotéticas de exposición se determinaron en una prueba piloto previa con una proporción menor de las personas en estudio

Nivel de confianza de dos lados (1-alpha) 95%

Potencia (% de probabilidad de detección) 80%

Razón de controles por caso 2:1

Proporción hipotética de controles con exposición: 40%

Proporción hipotética de casos con exposición: 80%

Odds Ratios menos extremas a ser detectadas 2

Según kelsey deberán ser estudiados 50 casos y 100 controles.

Tipo de muestreo: Muestreo aleatorio simple para los casos y controles pareados en cuanto a sexo y edad.

Unidad de análisis: Pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

Criterios de inclusión para casos:

- Sujetos con diagnóstico definitivo de diabetes mellitus tipo 1.
- Sujetos menores de 15 años.
- Sujetos que acuden al Hospital Manuel de Jesús Rivera donde se recolectará la información pertinente.
- Sujetos con expediente clínico que aporta los datos de la encuesta.
- Sujetos que aceptan el consentimiento informado.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Criterios de inclusión para el grupo control: controles especiales

- Sujetos sin diabetes mellitus tipo 1.
- Sujetos del mismo sexo y edad similar (variación de dos años máximo) a uno de los casos pareándolos a dos controles por cada caso.
- Sujetos que aceptan el consentimiento informado.

Criterios de exclusión para los casos y controles:

- Familiar o informante con estado psicológico inadecuado durante la entrevista.
- Sujetos que no aceptan firmar el consentimiento informado.
- Sujetos con patologías hiperglucemiantes (hipertiroidismo, glucagonoma, cushing, etc)
- Información dudosa durante la entrevista.

Variables:

1. Para Identificar los factores socio-demográficos de la población en estudio.
 - Edad
 - Edad del diagnóstico
 - Sexo
 - Nivel socioeconómico
 - Nivel educativo de la madre o tutor
 - Procedencia
2. Para determinar la asociación entre factores del huésped y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.
 - Antecedentes familiares de diabetes
 - Tipo de parto
 - Peso al nacer
3. Para establecer la asociación entre los factores ambientales y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Infecciones respiratorias recurrentes
- Infecciones gastrointestinales recurrentes
- Exposición temprana a leche de vaca
- Exposición temprana a alimentos sólidos (ablactación temprana)

Fuente de información

Primaria, de tipo directa que se obtuvo de las personas en estudio los días de recolección de la información y secundaria obtenida de los expedientes clínicos.

Método de recolección de la información

Días previos a la recolección de la información se realizó charlas individuales a los tutores de las personas en estudio para explicarles a profundidad el tema de la investigación, sus objetivos y finalidad así como los aspectos que serían recopilados en cuanto a su información personal, también todas las evidencias actuales que pueden servir como medidas para el diagnóstico temprano de la diabetes tipo 1 (infantil) y su prevención, posteriormente se les entregó el consentimiento informado a los tutores donde se expuso los aspectos hablados previamente y reforzar la consistencia y seriedad del estudio, a continuación se realizó el interrogatorio para llenar adecuadamente el instrumento de recolección de la información aclarando cualquier duda con respecto a los aspectos presentes y su implicación en el estudio, teniendo especial cuidado en la comprensión de las variables expuestas en el instrumento, posteriormente se procedió a la revisión del expediente clínico de los pacientes que fueron incluidos en el estudio para corroboración de la información y llenado del instrumento de los parámetros pertinentes.

Técnica de recolección de la información

La constituyó el interrogatorio con respecto a los tópicos que se encuentran en el instrumento y la revisión del expediente clínico.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Instrumento de recolección de la información

Se utilizó una encuesta previamente formulada que fue estandarizada con una prueba piloto previa realizada a 20 personas que no se incluyeron en el estudio final, en el mismo centro hospitalario igualmente casos y controles, con el objetivo de validar mediante aceptación, claridad y brevedad, está constituida en tres áreas factores sociodemográficos, factores del huésped y ambientales.

Procesamiento y plan de análisis de la información

Los datos que se obtuvieron en la encuesta fueron procesados mediante el programa de IBM SPSS Versión 20. Para la presentación de los resultados se utilizaron tablas de análisis estadísticos elaborados en SPSS y modificados en Microsoft Excel 2007.

Se realizaron tablas de 2x2 para estudios de casos y controles donde se aplicaron las estadísticas inferenciales: para evaluar la fuerza de asociación entre el evento y el factor de riesgo se realizó estimación de Odds Ratio (OR) para un 95% de intervalo de confianza (IC), prueba de independencia Chi cuadrado y regresión logística para eliminación de las variables confusoras.

La prueba de independencia chi cuadrado: nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Es necesario resaltar que esta prueba nos indica si existe o no una relación entre las variables, pero no indica el grado o el tipo de relación; es decir, no indica el porcentaje de influencia de una variable sobre la otra o la variable que causa la influencia. El objetivo de esta prueba es mediante el nivel de significación comprobar la hipótesis alterna, por lo que sí el valor de la significación es menor o igual que (0.05), se acepta la hipótesis alterna, pero si es mayor se rechaza. Entre menor sea el valor del Chi-cuadrado, mayor será la diferencia entre los recuentos observados y esperados, lo que nos indica que mayor es la relación entre las variables. Ésta prueba se ha convertido en una herramienta de uso general para conocer si existe o no relación entre variables de tipo cualitativo. Sin embargo, su aplicación exige de ciertos requerimientos acerca del tamaño muestral que no siempre son tenidos en cuenta. La prueba Chi-cuadrado es aplicable a los

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

datos de una tabla de contingencia solamente si las frecuencias esperadas son suficientemente grandes. Del mismo modo, cuando los datos exhiben algún grado de dependencia, el test Chi-cuadrado no será el método apropiado para contrastar la hipótesis nula de independencia.

Intervalo de confianza: En el contexto de estimar un parámetro poblacional, un intervalo de confianza es un rango de valores, en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro, con una probabilidad determinada.

La probabilidad de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el intervalo construido se denomina nivel de confianza, y se denota $1-\alpha$. La probabilidad de equivocarnos se llama nivel de significancia y se simboliza α . Generalmente se construyen intervalos con confianza $1-\alpha=95\%$ (o significancia $\alpha=5\%$). En otras palabras el intervalo de confianza se encuentra entre 1 y alfa, lo cual se refiere a la significancia en una población con respecto al valor asociado, estadísticamente se representa mediante la campana de Gauss.

Otra manera de definirlo sería un conjunto de valores formados a partir de una muestra de datos de forma que exista la posibilidad de que el parámetro, es decir el evento poblacional, ocurra dentro de dicho conjunto con una probabilidad específica, esta probabilidad específica recibe el nombre de nivel de confianza,

Odds ratio: (término en inglés de traducción discutida; se ha traducido como disparidad, razón de posibilidades, razón de oportunidades, razón de momios, razón de odds) es el cociente de dos razones: el numerador es la razón de la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo ciertas condiciones y el denominador es la razón de la probabilidad de que dicho evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo las condiciones complementarias.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Es una medida de tamaño de efecto estrictamente hablando el OR indica la magnitud de asociación entre exposición y outcome (en otras palabras, el riesgo de haber estado expuesto dada la enfermedad). Esta interpretación es compleja y difícil de entender, por lo que se permite su interpretación considerando el riesgo asociado o no a la exposición, se calcula ad/bc . Si el cociente calculado determina un valor de 1, esto significa que no hay asociación entre las variables analizadas (la exposición positiva o negativa no hace diferencia respecto al riesgo de enfermar).

Un valor mayor que 1 indica una mayor frecuencia de exposición de la variable independiente entre los enfermos (casos). Por tanto, el factor se asocia con un mayor riesgo de enfermar.

Finalmente, si el valor del OR calculado es inferior a 1, esto indica mayor frecuencia de exposición entre los sujetos sanos (controles). En este caso, la presencia del factor se asocia a una reducción del riesgo de enfermar (actuando como un factor de protección).

La valoración estadística de las asociaciones encontradas debe realizarse mediante el cálculo de los correspondientes intervalos de confianza

	Casos	Controles	Total
Expuestos	A	B	a+b
No expuestos	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	N

Control de sesgo:

- Se realizó muestreo probabilístico simple de los casos, en el cual todas las personas tengan las mismas probabilidades de ser parte del estudio.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Se utilizaron controles especiales que consistió en pacientes del hospital para evaluar sujetos expuestos a situaciones ambientales similares, los cuales fueron homologados con los casos según edad y sexo.

Consideraciones éticas

En este estudio se tomó en cuenta el aspecto ético-moral, al informar al sujeto sobre las implicaciones del estudio con respecto a la información que se obtendrá en el interrogatorio, también se les indicó que los datos obtenidos serían utilizados sólo con un fin educativo y que permanecerían en anonimato, la información obtenida será utilizada como retroalimentación para el desarrollo científico de la institución. Todo esto se manifestó por medio de un consentimiento informado el cual las personas firmaron. Garantizamos la recolección de los datos de la manera más completa y fidedigna posible por medio de una herramienta de recolección. Se tomó en cuenta los principios de no maleficencia, beneficencia, justicia y respeto.

Plan de tabulación

Se realizó análisis estadísticos en tablas 2x2 asociando sujetos con diagnóstico de diabetes tipo 1 y sin diabetes tipo asociándolo a las diferentes variables que representan factores de riesgo.

Factores epidemiológicos/ Condición de Riesgo

Factores del huésped/ Condición Riesgo

Factores ambientales/ Condición Riesgo

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Operacionalización de las Variables

Variable	Definición	Indicador	Valores/ Escala
Objetivo #1: Identificar los factores socio-demográficos de la población en estudio			
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta momento de la entrevista		<ul style="list-style-type: none"> • < 1 año • 1-9 años • 10-15 años
Edad de diagnóstico	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta momento del diagnóstico de diabetes	Años	<ul style="list-style-type: none"> • <1 año • 1-9 años • 10-15 años
Sexo	Características naturales o biológicas distintivas de la persona desde su nacimiento.	Fenotipo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Bajo Nivel Socioeconómico	No se cumplen las necesidades básicas satisfechas presentes en el hogar (Vivienda, alimento, agua potable, luz, aguas negras, trabajo/pensión).	Escala de necesidades básicas	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Procedencia	Localidad donde habita la persona actualmente.		<ul style="list-style-type: none"> • Rural • Urbano
Nivel educativo de la madre o tutor	Nivel académico de la madre determinado por escolaridad.		<ul style="list-style-type: none"> • Analfabeta • Algún grado de alfabetización

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Objetivo #2: Determinar la asociación entre factores del huésped y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

Antecedentes familiares de diabetes tipo 1	Familiares en primero o segundo grado de consanguinidad que tenga el diagnóstico de diabetes tipo 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Antecedente de nacimiento por parto complicado	Parto en el cual hubo alguna complicación obstétrica (hemorragia, RPM, Preeclampsia, eclampsia, parto prolongado, parto obstruido, IVU, fiebre intraparto)	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Bajo peso al nacer	Recién nacido con una Gramos cantidad de gramos de masa corporal menor a 2500 gramos.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Objetivo #3: Establecer la asociación entre los factores ambientales y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

Infecciones respiratorias recurrentes	Infecciones respiratorias (bronquiolitis, Crup viral, bronquitis, etc) mayor a 3 en seis meses que no necesitaron el uso de antibióticos para la mejoría clínica ocurridas en edad menor a 1 año expresadas en expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Infecciones gastrointestinales recurrentes	Infecciones del tracto gastrointestinal (diarreas) mayor a 5 en seis meses que no necesitaron el uso de antibióticos para la mejoría clínica ocurridas en edad menor a 1 año expresadas en expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Exposición temprana a leche de vaca	Alimentación en menores de seis meses con leche de vaca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Exposición temprana a alimentos sólidos	Ablactación menor a los 6 meses de edad con alimentos sólidos (arroz, frijoles, pan)	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

IX- RESULTADOS

El estudio de factores de riesgo asociados a diabetes tipo 1 se realizó en 150 personas, de las cuales 50 correspondieron a casos y 100 a controles, estos fueron pareados en cuanto a edad y sexo.

El período de edad con mayor predominio en el grupo de casos fue entre 1-9 años con un 48%, seguido de los de 10 años hasta 15 años con un 40%, y finalmente <1 año con un 12%. (Tabla 1)

La edad del diagnóstico que predominó en el grupo de casos, fue el intervalo entre 1-9 años con 50%, luego menores de 1 año con 30% y finalmente mayores de 10 años con un 20%. (Tabla 2)

El sexo predominante en el grupo de casos fue el sexo femenino con un 56%; el sexo masculino representó un 44%. Constituyendo un OR para sexo masculino de 1.345, IC: 1.04- 5.12, $p= 0.0565$ y un OR para sexo femenino de 1.456, IC: 1.12-6.16, $p= 0.0456$. (Tabla 3)

Un 70% respondió no tener nivel socioeconómico bajo en el grupo de los casos, al igual que en los controles no tener nivel socioeconómico bajo representó un 60%. El nivel socioeconómico bajo fue de 30% en los casos y 40% en los controles. Correspondiendo un OR de 1.396, IC: 0.667 – 2.925, $p= 0.375$. (Tabla 4)

La procedencia urbana representó un 68%, en cambio la procedencia rural fue de 32% en el grupo de casos. En el grupo de controles la procedencia urbana fue de 68% y rural de 32%. Correspondiendo un OR: 1.047, IC: 0.425 – 2.215, $p= 0.105$. (Tabla 5)

En cuanto al nivel educativo de la madre o tutor un 82% son letrados y un 18% son iletrados en el grupo de casos. En el grupo de controles un 98% son letrados, en cambio un 2% respondieron ser iletrados. Constituyendo un OR de 1.960, IC: 1.089- 4.492, $p= 0.019$. (Tabla 6)

El antecedente familiar de diabetes tipo 1 en el grupo de casos representó un 26%, un 74% respondió no tener familiares diabéticos. En el grupo de controles el antecedente familiar de diabetes fue de 8%. Representando un OR de 1.914, IC: 0.898- 4.902, $p=0.089$. (Tabla 7)

El antecedente de parto complicado en el grupo de casos representó un 38%, un 62% respondió no haber tenido un parto complicado. En el grupo de controles un 70% no tuvo un parto complicado, en cambio un 30% respondió si haberlo tenido. Esto constituye un OR de 1.396, IC: 0.667- 2.925, $p= 0.375$. (Tabla 8)

El antecedente personal de bajo peso al nacer en el grupo de casos fue de un 40% y de un 23% en los controles. Con un OR de 2.203, IC: 1.033- 4.697, $p= 0.039$. (Tabla 9)

La historia personal de infección de vías respiratorias recurrentes el grupo de casos fue de 46%, un 54% respondió no. En el grupo de controles un 36% tuvo infecciones respiratorias

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

recurrentes y un 64% no las tuvo. Constituyendo un OR de 1.531, IC: 0.749 – 3.129, $p=0.241$. (Tabla 10)

En el grupo de casos un 56% tuvo infecciones gastrointestinales recurrentes, en cambio en el grupo de controles fue de un 29%. Esto representa un OR de 3.017, IC: 1.454 – 6.262, $p=0.003$. (Tabla 11)

La exposición temprana a leche de vaca en el grupo de casos representó un 42%, mientras que en el grupo de controles fue de un 19%. Representando un OR de 3.077, IC: 1.418 – 6.677, $p=0.004$. (Tabla 12)

En el grupo de casos la historia personal de exposición a alimentos sólidos fue de un 64%, en cambio en el grupo de controles fue de un 21%. Constituyendo un OR de 6.732, IC: 3.093 – 14.651, $p=0.0001$. (Tabla 13)

Se ha demostrado validez de la hipótesis de investigación encontrando un riesgo aumentado para los factores medioambientales en especial la ablactación temprana, infecciones virales y leche de vaca todos con $p<0.005$ e intervalos de confianza que no incluyen a la unidad y se encuentran por encima de ella.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

X- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La diabetes infantil continúa siendo un problema muy común a nivel internacional y nacional, en estudios aleatorizados recientes se establece con gran fuerza estadística la presencia de factores asociados que aumentan las probabilidades para la aparición de esta enfermedad, muchos de ellos prevenibles y que en un sujeto con riesgo aumentado, probablemente lo llevarán al camino de la Diabetes Mellitus tipo 1. Las hipótesis inmunológicas ya no son un mito, en primera instancia se vió que en 1990 Edwards y cols en un estudio en Francia observaron que muchos pacientes pediátricos con diarreas e infecciones respiratorias a repetición, desarrollaron esta entidad.

La hipótesis de investigación se comprobó estadísticamente, los factores medioambientales representaron un riesgo elevado para el padecimiento de diabetes tipo 1, muchos de los pacientes no presentaban antecedente familiar de esta entidad, lo cual nos refleja que hay procesos inmunológicos que se pueden desarrollar independientemente de la susceptibilidad genética.

Este estudio analítico de tipo casos y controles, realizado de manera aleatoria se ha obtenido que la mayor prevalencia de diabetes fue el grupo de 1 a 9 años con 48%, similar a los reportes internacionales en los cuales se habla que la mayor parte de estos pacientes se encuentran en esta edad, es de suma importancia que 12% de los casos tuvieron su diagnóstico antes de su primer año de edad, en nuestra población se está aumentando la incidencia y a mucho más temprana edad que en épocas anteriores, probablemente porque existe exposición a múltiples factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo de autoinmunidad de una manera más temprana, más agresiva y sin tomar las medidas de prevención adecuadas.

En cuanto al sexo se obtuvo una mayor prevalencia en el sexo femenino (OR: 1.456 IC: 1.12-6.16 $p= 0.0456$) lo cual difiere con la literatura internacional ya que se estima una mayor proporción de casos masculinos, se debe a que la población estudiada fue predominante femenina.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

El nivel socioeconómico es uno de los determinantes más importantes para muchas de las enfermedades actuales, debido a que predispone a malas prácticas higiénico-sanitarias. En Nicaragua aún existe una buena proporción de individuos los cuales no tienen los recursos necesarios para la satisfacción de sus necesidades básicas, este estudio no fue la excepción (OR: 1.396 IC: 0.667 – 2.925 $p= 0.375$) sin mucha relevancia estadística.

La población estudiada fue predominante urbana, el riesgo de diabetes se estimó de (OR urbano: 1.047 IC: 0.425 – 2.215 $p= 0.105$) y (OR rural: 1.214 IC: 0.678 – 3.123 $p=0.098$) encontrando una diferencia de riesgo mayor para los pacientes de áreas rurales, pero sin significancia estadística, debido a que ambos intervalos de confianza incluían la unidad, esto nos habla de que los factores promotores de autoinmunidad se encuentran igualmente en población urbana y población rural, en nuestro país aun hay muchas prácticas no saludables en el cuidado de pacientes pediátricos.

El nivel educativo de la madre o tutor del paciente, tiene una importancia exponencial tanto que Walters y cols en 2001 estimaron que este determinante podrá ser el causal de más del 70% de las enfermedades en la niñez, en este estudio se obtuvo OR: 1.960 IC: 1.089- 4.492 $p= 0.019$, con mucha importancia estadística, aumentando el riesgo de diabetes casi dos veces, debido a falta de información de prevención y prácticas culturales que aún se heredan y que a más largo plazo son factores específicos para la aparición de muchas entidades clínicas entre ellas enfermedades autoinmunes como la diabetes.

La diabetes mellitus tipo 1 ha sido considerada como hereditaria únicamente, un estudio CAP realizado en personal de salud de Estados Unidos reveló que el 90% de los entrevistados tenían conocimiento que esta enfermedad era 100% hereditaria y que no habían otros factores predisponentes o hereditarios, en la actualidad sabemos que la mayoría de estos pacientes tienen algún grado de susceptibilidad genética para insulinopatía demostrado por la congruencia de muchos HLA de riesgo en la mayoría de estos sujetos, pero también se ha evidenciado que hay múltiples factores que pueden acelerar este proceso patológico pancreático o pueden generar eventos de reactividad inmunológica por similitud antigénica, tal es el caso de infecciones; sin embargo este estudio ha demostrado que el

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

papel hereditario continua siendo uno de los rasgos predominantes (OR: 1.914 IC: 1.898-4.902 $p=0.049$).

En estudios prospectivos realizados por Hipponem y cols en 2003 propusieron que antecedentes neonatales como partos complicados o bajo peso al nacer, predisponían a múltiples enfermedades inmunitarias por inmadurez de este sistema, ya que terminaba su desarrollo exponiéndose a una cantidad de antígenos a los que no debería exponerse, se encontró (OR parto complicado: 1.396 IC: 0.667- 2.925 $p= 0.375$) y (OR BPN: 2.203 IC: 1.033- 4.697 $p= 0.039$) muy poco importante estadísticamente el antecedente de parto complicado, nuestra población difiere de lo encontrado a nivel internacional, o hay asociación mayor con otras enfermedades, mientras que el bajo peso al nacer continua siendo un factor de importancia debido a la inmadurez inmunológica al nacer.

Frederiksen y cols en 1997 expusieron la teoría de mimetismo genético y reacción cruzada, que actualmente es la explicación a muchas de las patologías que tienen una base inmunológica, en la diabetes infantil se ha encontrado autoanticuerpos contra islotes de Langerhans, contra GAD-65, contra insulina, contra los receptores, que son su principio fisiopatológico, el origen de estos anticuerpos ahora se le atribuye a infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal por microorganismos que comparten epítopes antigénicos, con estructuras propias, esto genera inmunidad contra el mismo huésped originando así esta entidad clínica, el estudio actual reveló un OR: 1.531 IC: 0.749 – 3.129 $p= 0.241$ para las infecciones respiratorias a recurrencia, no tiene significancia estadística ya que fue un determinante muy común en el grupo control, por el contrario las infecciones gastrointestinales recurrentes (OR: 3.017 IC: 1.454 – 6.262 $p= 0.003$) si fueron de importancia estadística al igual que el estudio de Bayerleihn quienes encontraron un riesgo elevado, se le atribuye este riesgo mayor a que los enterovirus tienen mayor mimetismo genético que los respiratorios, esto sustenta los datos encontrados en estudios previos y en nuestro país en que la población pediátrica se encuentra expuesta a tales infecciones, vale la pena realizar prevención.

En años recientes se ha estimulado con auge la ablactación a partir de los 6 meses, debido a que en tiempo más temprano el sistema inmunológico del bebé no es apto para tolerar

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

adecuadamente xenoantígenos, incluso Frederiksen et al en 2014 han asegurado que una ablactación precoz induce mayores probabilidades de atopia y otras enfermedades alérgicas, la exposición temprana a alimentos sólidos y leches no humanas exponen a un bebe a una carga antigénica muy difícil de eliminar y puede ser origen de respuestas de linfocitos B excesivas con producción no controlada de inmunoglobulinas incluso contra tejidos propios, se ha encontrado en la población estudiada un OR: 3.077 IC: 1.418 – 6.677 $p= 0.004$ para la exposición prematura a leche de vaca y OR: 6.732 IC: 3.093 – 14.651 $p= 0.0001$ para la exposición prematura a alimentos sólidos, representando riesgos extremadamente altos.

Al realizar análisis multivariado con regresión logística para la eliminación de variables confusoras se ha encontrado que la exposición temprana a alimentos sólidos representa un riesgo de hasta 5 veces más para desarrollar diabetes infantil, fue el riesgo más alto y expone que en la población existen prácticas en el cuidado infantil que deben ser eliminadas o controladas, posteriormente se encontró las infecciones gastrointestinales recurrentes y la exposición temprana a leche de vaca, ambos originados por malas prácticas higiénico-sanitarias o falta de concientización.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

XI- CONCLUSIONES

- En el estudio predominó el intervalo de edad entre 1-9 años. En el grupo de casos predominó el sexo femenino con un 53%, en cambio en el grupo de controles el sexo predominante fue el masculino; el nivel socioeconómico bajo y la procedencia rural no representan un factor de riesgo para diabetes tipo 1.
- En cuanto a los antecedentes personales, el antecedente familiar de diabetes y el bajo peso al nacer representan un factor de riesgo para esta entidad.
- La exposición temprana a alimentos sólidos representó el principal factor de riesgo en cuanto a los factores ambientales y la presencia de diabetes tipo 1.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

XII- RECOMENDACIONES

A las instituciones de la salud:

- Realización de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de diabetes tipo 1 en la población nicaragüense, y otros estudios acerca de los factores asociados a esta entidad.
- Realizar campañas acerca de la prevención de enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales, ya que constituyen factores de riesgo para diabetes tipo 1.
- Realizar controles de glicemia continuamente a niños con factores de riesgo para diabetes tipo 1.
- Realizar campañas para estimular la ablactación a partir de los 6 meses de edad y evitar exposición temprana a leche de vaca.
- Promover la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad.

Al personal de salud:

- Captación temprana de embarazadas, para realizar los respectivos controles prenatales y así evitar posibles complicaciones obstétricas, y a la vez prevenir el bajo peso al nacer en los niños.
- Orientar a la población, durante las consultas médicas acerca de la importancia de evitar la exposición temprana a alimentos sólidos y a leche de vaca, ya que son factores asociados a la aparición de enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1.

A la población:

- No exponer a los niños tempranamente a alimentos sólidos ni a leche de vaca, ya que son factores asociados a muchas enfermedades de origen inmune.
- Cumplimiento de medidas de higiene en el hogar, para evitar las infecciones gastrointestinales a repetición.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Realizar concientización entre familiares y vecinos acerca de la importancia de cumplir con las recomendaciones del personal de salud, para evitar la aparición de enfermedades como la diabetes tipo 1.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

XIII- BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre, A., Rojas, J., Cano, R., Villalobos, M., Paoli, M., Berrueta L. (2012) Diabetes mellitus tipo 1 y factores ambientales: la gran emboscada. Rev Venez Endocrinol Metab ;10(3): 122-135
- American Diabetes association (2012) Guideline for type 1 diabetes.
- Amiel, S., Jacqmain, O., Nolan T (2011) Diabetes Voice Perspectivas mundiales de la diabetes. Vol 56 Núm Esp 2
- Anton, M., Corcostegui, B, et al (2012) Guía para el manejo de la diabetes infantil Edición Grafos, SA Donosti, San Sebastián.
- Betts P, Mulligan J., Ward, P., Smith, B., Wilkin, T. (2004). Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin- dependent diabetes in childhood: Testing the accelerator hypothesis. DiabetMed; 22: 144–51.
- Beyerlei, A., Wehweck, F., Ziegler, A., Pflueger, M. (2013) Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk, Evidence from the BABYDIET Study. JAMA Pediatr; 167(9):800-807.
- García Cuartero, B. (2009) El bajo peso al nacer es un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 1. AnPediatr (Barc); 70(6), 542–546.
- Cabrera, E., Díaz, O. (2012). Cowmilk consumption, immune response and type 1 diabetes mellitus. Revista Cubana de Endocrinología; 20(2):1-7
- Dabelea, D., D’Agostino, R., Mayer-Davis, E., Petitt, D., Imperatore, G., Dolan, L., et al. (2006). Testing the accelerator hypothesis. Bodysize, b-cell function and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. Diabetes Care; 29:290–4.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Frederiksen, B., Kroehl, M., Lamb, M., Seifert, J., Barriga, K., Eisenbarth, G., Rewers, M., Jill Norris, M. (2013) Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) JAMA Pediatr; 167(9):808-815
- García, H. (2011) Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo 1. Actualización. Rev chil pediater. v.72 n.4
- Grupo de estudio de epidemiología de la diabetes tipo 1 infantil en Castilla y León (GEDICYL). (2006). Factores ambientales implicados en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 infantil. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, 120-127.
- Hypponen, E., Virtanen, SM., Kenward, MG. et al. (2003) The Childhood Diabetes in Finland Study Group Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. Diabetes Care; 23: 1755-60
- O'Brien, P., Dixon, J. (2002) The extent of the problem of obesity. Am J Surg;184: 4S-8S
- O'Connell, MA., Donath, S., Cameron, FJ. (2007). Major increase in type 1 diabetes –no support for accelerator hypothesis. DiabetMed;24:920–3
- Sarmiento L. (2008). Asociación entre enterovirus y Diabetes Mellitus tipo 1. Nuevas evidencias científicas. Tesis para el grado científico de Doctor en ciencias de la salud. Instituto de medicina tropical “Pedro Kourí”. La Habana.
- Sociedad Chilena de Pediatría. (2007). Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 y del adolescente. Rev Chil Pediatr, 534-541.
- Virtanen, S., Knip, M. (2003) Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. Am J Clin Nutr;78:1053-67
- Vives, P., Lucas, S. (2010) Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Autoinmunidad frente a los islotes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1; Barcelona: Banc de Sang i Teixits (BST).

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Wiliam Hagopian, A. L. (2006). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young, TEDDY. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.
- Wong, Y. (2009) Epidemiology of diabetes in the world. International. Gazzeta of Italian medicine Vol 2. 1(23)

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

XIV- ANEXOS

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

**ANEXO 1: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
Facultad De Ciencias Médicas.
UNAN-Managua**

Encuesta adicional al estudio de factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

La información que nos brinde, queda en total discreción, ante todo “La Ética Profesional”, por lo tanto, pedimos que las repuestas sean sinceras, ya que así estarás aportando a una mayor credibilidad de la investigación.

Número Asignado:.....

Para Identificar los factores socio-demográficos de la población en estudio.

1. Edad:

- < 1 año
- 1-9 años
- 10-15 años

2. Edad del diagnóstico:

- < 1 año
- 1-9 años
- 10-15 años

3. Sexo:

- Masculino
- Femenino

4. Nivel socioeconómico bajo:

- Si
- No

5. Nivel educativo de la madre o tutor:

- Analfabeta
- Algún grado de alfabetización

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

6. Procedencia:

- Rural
- Urbana

Para determinar la asociación entre factores del huésped y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

➤ Antecedentes familiares de diabetes

- Sí
- No

➤ Parto complicado:

- Sí
- No

➤ Peso al nacer

- Menos de 2500mg
- Entre 2500 a 4000 mg

Para establecer la asociación entre los factores ambientales y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

➤ Infecciones respiratorias recurrentes

- Sí
- No

➤ Infecciones gastrointestinales recurrentes

- Sí
- No

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

- Exposición temprana a leche de vaca
 - Sí
 - No

- Exposición temprana a alimentos sólidos
 - Sí
 - No

Muchas gracias por su colaboración.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

ANEXO 2: Consentimiento informado

HOSPITAL MANUEL DE JESÚS RIVERA “LA MASCOTA”

UNAN-MANAGUA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del estudio

“Factores de Riesgo asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.”

Investigación realizada por:

Estudiantes de quinto año de la carrera de Medicina:

Br. Yolanda Benavides, Br. Guillermo Castillo

TUTOR: Dra. Silvia Bove. Dra. Clara González

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital Manuel de Jesús Rivera “La mascota”.

Nombre de la persona: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como **consentimiento informado**. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio que se realizará, **si usted desea participar**, se le pedirá que **firmé esta forma de consentimiento**, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Identificar los factores socio-demográficos de la población en estudio.
- Determinar la asociación entre factores del huésped y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.
- Establecer la asociación entre los factores ambientales y la presencia de diabetes tipo 1 en la población en estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

- Entrevista a los tutores.
- Encuesta acerca de datos básicos, hábitos, número de hospitalizaciones y tratamiento previo.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. Es totalmente gratuito.
- No recibirá pago por su participación.
- Usted recibirá información sobre los resultados de la investigación.
- Toda la información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- **Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, si desea participar en el estudio descrito, favor firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.**

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado acerca del estudio a participar y entiendo que los resultados obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Decido participar en este estudio de investigación de manera voluntaria.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Cédula de identidad

Se le ha explicado al joven _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. **Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.**

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

ANEXO 3. Tablas estadísticas

Tabla #1: Edad de pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Edad				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<1 año	6	12%	12	12%
1-9 años	24	48%	48	48%
10-15 años	20	40%	40	40%
Total	50	100%	100	100%

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #2: Edad al momento del diagnóstico de sujetos diabéticos atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera

Edad del diagnóstico de los casos		
	Frecuencia	Porcentaje
<1 año	15	30%
1-9 años	25	50%
10-15 años	10	20%
Total	50	100%

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla # 3: Sexo de pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Sexo				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	22	44%	44	44%
Femenino	28	56%	56	56%
Total	50	100%	100	100%

OR para sexo masculino: 1.345 IC: 1.04- 5.12 $p= 0.0565$

OR para sexo femenino: 1.456 IC: 1.12-6.16 $p= 0.0456$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #4: Nivel socioeconómico bajo en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Nivel socioeconómico bajo				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	30%	40	40%
No	35	70%	60	60%
Total	50	100%	100	100%

OR: 1.396 IC: 0.667 – 2.925 $p= 0.375$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla #5: Procedencia de pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Procedencia				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Rural	16	32%	32	32%
Urbana	34	68%	68	68%
Total	50	100%	100	100%

OR urbano: 1.047 IC: 0.425 – 2.215 $p= 0.105$

OR rural: 1.214 IC: 0.678 – 3.123 $p=0.098$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #6: Nivel educativo de la madre o tutor de pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Nivel educativo de la Madre o tutor				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeta	9	18%	2	2%
Algún grado de alfabetización	41	82%	98	98%
Total	50	100%	100	100%

OR para analfabeta: 1.960 IC: 1.089- 4.492 $p= 0.019$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla #7: Antecedente familiar de diabetes tipo 1 de pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Antecedente familiar de diabetes tipo 1				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	13	26%	8	8%
No	37	74%	92	92%
Total	50	100%	100	100%

OR: 1.914 IC: 1.198- 4.902 $p=0.049$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #8: Antecedente personal de parto complicado en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Parto complicado				
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	19	38%	30	30%
No	31	62%	70	70%
Total	50	100%	100	100%

OR: 1.396 IC: 0.667- 2.925 $p= 0.375$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla #9: Antecedente personal de bajo peso al nacer en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Bajo peso al nacer				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	20	40%	23	23%
No	30	60%	77	77%
Total	50	100%	100	100%

OR: 2.203 IC: 1.033- 4.697 $p= 0.039$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #10: Historia personal de infección de vías respiratorias recurrentes en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Infección de Vías respiratorias recurrentes				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	23	46%	36	36%
No	27	54%	64	64%
Total	50	100%	100	100%

OR: 1.531 IC: 0.749 – 3.129 $p= 0.241$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla #11: Historia personal de infecciones gastrointestinales recurrentes en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Infecciones Gastrointestinales recurrentes				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	23	56%	29	29%
No	22	44%	71	71%
Total	50	100%	100	100%

OR: 3.017 IC: 1.454 – 6.262 $p= 0.003$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #12: Historia personal de exposición temprana a leche de vaca en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Exposición temprana a leche de vaca				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	21	42%	19	19%
No	29	58%	81	81%
Total	50	100%	100	100%

OR: 3.077 IC: 1.418 – 6.677 $p= 0.004$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.

Tabla # 13: Historia personal de exposición temprana a alimentos sólidos en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el período de marzo a mayo 2016.

Exposición temprana a alimentos sólidos				
	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	32	64%	21	21%
No	18	36%	79	79%
Total	50	100%	100	100%

OR: 6.732 IC: 3.093 – 14.651 $p=0.0001$

Fuente: Instrumento de recolección de la información

Tabla #14: Análisis multivariado de factores asociados a Diabetes infantil. (Aplicación de regresión logística)

Factor	OR	IC para el 95%	Valor de p
Sexo	Masculino: 1.345 Femenino: 1.456	1.04- 5.12	$p=0.0565$
Nivel socioeconómico bajo	1.296	0.667 – 2.925	$p=0.375$
Procedencia	Urbano: 0.647 rural: 1.114	0.425 – 2.215 0.678 – 3.123	$p=0.165$ $p=0.098$
Bajo nivel educativo materno	1.760	1.069- 3.492	$p=0.019$
BPN	1.903	1.017 – 5.154	$p=0.045$
Parto complicado	0.987	0.456 – 2.674	$p=0.987$
Antecedente de diabetes	1.914	1.098- 4.102	$p=0.049$
Infecciones respiratorias	1.312	0.651 - 3.124	$p=0.745$
Infecciones gastrointestinales	2.916	1.321 – 7.123	$p=0.003$
Leche de vaca	2.896	1.674 – 5.123	$p=0.004$
Alimentos sólidos	5.434	4.867- 9.767	$p=0.001$

Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el período de Marzo a Mayo 2016.