

REVISIÓN

Epidemiología de la diabetes mellitus en la infancia y adolescencia: tipo 1, tipo 2 y ¿diabetes “doble”?

Ingrid M. Libman, M.D., Ph.D.

Division of Pediatric Endocrinology, Metabolism and Diabetes
Children's Hospital, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Estados Unidos de América

Resumen

Durante las últimas décadas, el aporte de la epidemiología a través de la estandarización de los métodos y las definiciones y la colaboración internacional ha permitido una mejor estimación de la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en la infancia y la adolescencia, así como la detección de probables factores de riesgo para los distintos tipos de la enfermedad, lo que orientaría al desarrollo de medidas preventivas y terapéuticas y la mayor comprensión de la magnitud del problema.

Se ha observado un aumento global y amplias diferencias entre distintas regiones en la incidencia de la diabetes tipo 1 (DM1), al igual que un incremento en la frecuencia de la diabetes tipo 2 (DM2) en ciertas etnias asociado a un aumento de la obesidad. Se ha descrito la existencia de la llamada DM “doble” o “híbrida”, caracterizada por la asociación de un fenotipo de DM2 (obesidad, acantosis nigricans) con manifestaciones de autoinmunidad anti células β . *Rev Argent Endocrinol Metab* 46: 22-36, 2009

La autora declara no poseer conflicto de interés.

Abstract

During the last decades, the contribution of epidemiology through the standardization of methods and definitions and international collaboration allowed a better estimation of the incidence and prevalence of DM in children and adolescents, as well as the detection of likely risk factors for the different types of the disease, which would allow the development of preventive and therapeutic measures and a better understanding of the magnitude of the problem.

A global increase and wide differences in the incidence of type 1 diabetes have been observed among regions, as well as an increase in the frequency of type 2 diabetes in some ethnic groups, associated to a growing prevalence of obesity. The existence of what has been named “double” or “hybrid” DM has also been described, characterized by a phenotype of DM2 (obesity and acantosis nigricans) associated with manifestations of autoimmunity. *Rev Argent Endocrinol Metab* 46: 22-36, 2009

No competing financial interests exist.

Dirección Postal: Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC 45th St and Penn Ave. Pittsburgh, PA 15201, USA

Correspondencia a: Ingrid.libman@chp.edu

Palabras clave: epidemiología, diabetes juvenil, diabetes doble

Key Words: epidemiology, childhood diabetes, “double” diabetes.

Introducción

La necesidad e importancia de estimar el impacto individual, social y económico de la DM e identificar los factores de riesgo para su desarrollo fueron reconocidas mucho tiempo atrás. En el curso de los últimos 25-30 años, la estandarización de definiciones y de la metodología así como la colaboración internacional han impulsado el conocimiento de la frecuencia y las tendencias de la enfermedad, especialmente en la infancia y adolescencia.

Si bien la DM2 es la forma más frecuente, la DM1 constituye el tipo más común en la niñez y juventud. Por otra parte, una forma mixta de la enfermedad, conocida como diabetes “doble” o “híbrida” ha sido descrita más recientemente. En este trabajo se intenta sintetizar la información disponible sobre la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de la DM1, DM2 y DM “doble” o “híbrida” en la infancia y la adolescencia.

Diabetes tipo 1

La DM1 está caracterizada por la destrucción de las células β , en general llevando a una dependencia absoluta de la insulina. En la mayoría de los casos, esta destrucción es de origen autoinmune (DM1a). En otros casos, no se conoce la etiología.

Diabetes tipo 1a (DM1a)

La DM1a es una enfermedad autoinmune órgano específica caracterizada por la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos mediada por linfocitos T, lo que resulta en una dependencia absoluta de la insulina exógena para la supervivencia y el mantenimiento de la salud. Aún cuando los familiares de primer grado de los individuos con DM1a tienen un riesgo relativo mayor que el de la población general para contraer la enfermedad, el 90% de los casos se presentan en personas con una historia familiar negativa. La presencia de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos de las células de los islotes se toma como evidencia de la presencia de diabetes autoinmune. Sin embargo, estos anticuerpos no se evalúan en

forma rutinaria y muchos estudios no diferencian DM1a de DM1 en general.

Diabetes tipo 1b o diabetes idiopática (DM1b)

Mientras la mayoría de los casos de DM1 presentan una etiología autoinmune, algunas formas no tienen una etiología conocida. Estos pacientes tienen insulinopenia permanente y son susceptibles de desarrollar cetoacidosis pero no tienen evidencia de autoinmunidad. Sólo un pequeño porcentaje está comprendido en esta categoría, siendo la mayoría de origen africano o asiático. Esta forma de DM es de fuerte tendencia hereditaria y no está asociada a HLA, necesitando los pacientes insulina para sobrevivir. Muy pocos datos se encuentran disponibles sobre la frecuencia y el impacto sobre la salud pública de este tipo de diabetes.

Incidencia de DM1

Más del 50% de los enfermos afectados con DM1 son diagnosticados durante los primeros años de vida ⁽¹⁾. En la mayoría de los países occidentales, la DM1 constituye más del 90% de los casos diagnosticados en la infancia y adolescencia. En la década del 80 se hizo evidente la necesidad de métodos epidemiológicos rigurosos no existentes hasta entonces, para establecer la magnitud y el impacto de esta patología. Esta circunstancia condujo a la creación de dos proyectos, el DIabetes MON-Diale (DIAMOND) ⁽²⁾ y el estudio EURODIAB ⁽³⁾, ambos patrocinados por la OMS, uno de cuyos objetivos principales fue la disponibilidad de registros basados en estudios de población para monitorear las tendencias de la enfermedad en niños y adolescentes menores de 15 años. En ambos proyectos se usaron definiciones estandarizadas, formularios para la recolección de datos y métodos para validar cuán completos eran éstos. Ellos dieron origen a uno de los mayores esfuerzos colaborativos a través de distintos países en el campo de la diabetes y quizás de cualquier enfermedad crónica. El proyecto DIAMOND incluyó más de 110 registros en 57 países, representando 84.000.000 de niños y adolescentes, con in-

formación de 43.000 pacientes diagnosticados entre los años 1990 y 1999. El estudio EURO-DIAB incluyó 44 centros europeos, abarcando 30.000.000 de individuos e incluyendo 47.000 niños como parte del registro. Más recientemente el grupo SEARCH para el Estudio de la Diabetes en Jóvenes en Estados Unidos, de tipo observacional, detectó DM en individuos menores de 20 años, contribuyendo aún más al conocimiento de la enfermedad en este grupo etáreo ^(4,5). Un hallazgo clave de estos esfuerzos fue el reconocimiento de la extrema variación en la incidencia de esta patología en las distintas regiones del mundo, que alcanza una amplitud de 350 veces. La incidencia estandarizada varía de 0,1/100.000 por año en China ⁽²⁾ a más de 38/100.000 por año en Cerdeña ⁽⁶⁾ y 45/100.000 por año en Finlandia ⁽⁷⁾. En líneas generales, la incidencia es mayor en poblaciones de origen europeo y caucásico, incluyendo países de Europa, Estados Unidos y Canadá. Otros países con alto porcentaje de población caucásica tienen la incidencia más alta de sus respectivas regiones, tales como Argentina y Uruguay en América del Sur y Australia y Nueva Zelanda en el Pacífico Occidental. Por otra parte, la incidencia es baja en países con una proporción elevada de otros grupos étnicos, tales como México, Perú y China ⁽²⁾.

En general, la incidencia aumenta con la edad, alcanzando el pico en la pubertad. Los datos de DIAMOND han mostrado que los niños de 5 a 9 años tienen un riesgo 1.62 veces mayor (95% intervalo de confianza (IC): 1.57-1.66) y que entre 10 y 14 años presentan un riesgo 1.94 veces mayor (95% IC: 1.89-1.98) comparados con el grupo etáreo de 0 a 4 años ⁽²⁾. La distribución por sexo es similar en los niños. Un leve exceso en el sexo masculino ha sido reportado en poblaciones de origen europeo, con un reducido predominio femenino en poblaciones de origen afroasiático. A diferencia de lo que ocurre en el grupo anterior, el aumento en el sexo masculino constituye un hallazgo constante en poblaciones con DM1 de origen europeo entre 15 y 40 años de edad ⁽⁸⁾.

Se ha registrado una cierta estacionalidad

en el comienzo en numerosos estudios llevados a cabo en el hemisferio norte y en algunos realizados en el hemisferio sur, con un pico de nuevos casos en invierno, característica observada en ambos sexos y en todos los grandes grupos etarios, siendo más pronunciada en aquellos países con diferencias marcadas entre las temperaturas de invierno y verano ⁽⁹⁾.

Los niños que desarrollan DM1 parecen tener una diferente estacionalidad de nacimiento en comparación con la población general. La literatura es, no obstante, controvertida. El análisis de los datos de 19 regiones de EURO-DIAB no ofrece evidencia consistente sobre la influencia de factores ambientales que varían entre las diferentes estaciones del año puedan tener durante la vida fetal y neonatal para determinar el comienzo de la DM1. Una estacionalidad significativa relacionada con el nacimiento fue confirmada en sólo 2 de 5 regiones del Reino Unido ⁽¹⁰⁾. Más recientemente un perfil estacional fue observado en poblaciones étnicamente homogéneas tales como judíos ashkenazis, árabes israelíes, individuos en Cerdeña y Canterbury, Nueva Zelanda y afroamericanas pero no en poblaciones heterogéneas (Sydney, Condado de Allegheny y Denver) ⁽¹¹⁾. Se ha identificado tendencias temporales siendo poco probable que constituyan solamente un resultado de cambios en la metodología de estudio ⁽¹²⁾. Una revisión sistemática de las tendencias en la incidencia a nivel mundial para el período 1960-1996 detectó un incremento significativo en la incidencia en 24 de 37 estudios (65.5%) realizados en 27 países, con una tendencia ascendente en otros 12 (32.0%) y sólo 1 señalando una pequeña disminución no significativa. El aumento global promedio fue del 3.0% anual (95% IC: 2.6-3.3), con un incremento relativo más pronunciado en las poblaciones con incidencias más bajas ⁽¹³⁾. Los datos del estudio DIAMOND provenientes de 103 centros muestran un aumento medio anual en la incidencia del 2.8% (95% IC: 2.4-3.2%). De 1990 a 1994, el promedio anual de aumento fue de 2.4% (95% IC: 1.3-3.4); de 1995 a 1999, el incremento anual fue mayor, 3.4% (95%

IC: 2.7-4.3) ⁽²⁾. Un importante estudio europeo que abarca el período 1989-1998, mostró un aumento anual del 3.2% (95% IC: 2.7-3.7), más acentuado en países de Europa Central y Oriental. En términos absolutos, el incremento fue similar en los grupos etarios de 0 a 4, 5 a 9 y 10 a 14 años, pero el aumento más rápido en relación a la línea de base se observó en el grupo más joven ⁽¹⁴⁾.

Varios estudios europeos encontraron que la tasa de aumento más alta ocurre en niños menores de 5 años de edad, lo que puede estar relacionado con un comienzo más temprano de las manifestaciones clínicas o un aumento real de los factores determinantes de la enfermedad ^(15, 16).

En los Estados Unidos, datos del condado de Allegheny, en Pensilvania, mostraron un rápido aumento en el período 1985-1989, con un incremento del 83% durante el período 1966-1989. El incremento más notable se observó en varones no blancos y en el grupo etario de 0 a 4 años ⁽¹⁷⁾. En uno de los últimos análisis se observó una mayor incidencia entre los afroamericanos (17.6/100.000) que entre los caucásicos (16.5/100.000), producido por una incidencia tres veces mayor en el grupo de 15 a 19 años (30.7/100.000) en comparación con los individuos de raza blanca (11.2/100.000). La incidencia entre los afroamericanos en el período 1990-1994 fue dos y tres veces mayor que la reportada durante 1985-1989 y 1980-1984, respectivamente ⁽¹⁸⁾. Parte de este aumento podría ser explicado por la inclusión de algunos pacientes con otros tipos de DM, aún cuando es poco probable que este hecho explique un incremento de esta magnitud.

Más recientemente durante el período 2002-2003, el estudio SEARCH de diabetes en jóvenes identificó nuevos casos en áreas geográficas definidas en los estados de Ohio, Washington, Carolina del Sur y Colorado y entre afiliados a planes de salud en Hawái y California, hallando una incidencia de 24.3/100.000/año (95%IC: 23.3-25.3). Entre los menores de 10 años, la mayoría presentó DM1 independientemente de la etnia y raza. La tasa más elevada de DM1 se

observó en niños blancos no hispanos (18.6, 28.1 y 32.9/100.000 para los grupos etarios de 0-4, 5-9 y 10-14 años, respectivamente) ⁽⁵⁾.

Sereday y col. observaron una incidencia de DM1 en niños menores de 15 en una ciudad argentina, Avellaneda, que varió de 6.89 a 7.59/100,000 entre los años 1990 y 1994. No encontraron relación significativa con sexo, edad o tendencias estacionales ⁽¹⁹⁾.

Carrasco y col. en un estudio efectuado en Santiago de Chile encontraron para casos diagnosticados entre los 0 y 14 años una tasa de incidencia de 4.02 por 100.000 por año (95% IC: 2.98-4.83) ⁽²⁰⁾.

Prevalencia de DM1

Existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de DM1 y los datos deben ser interpretados con precaución dado que abarcan diferentes períodos de tiempo, áreas geográficas limitadas y emplean diferentes definiciones y métodos para recolectar la información.

Un estudio realizado en niños en escuelas de Michigan en la década del 70 mediante una encuesta por correo, mostró una prevalencia de 1.6 por 1000. Las tasas fueron mayores para la población de raza blanca, mayor edad y sexo femenino. En este estudio se reportó que el 15.5% no recibía insulina ⁽²¹⁾.

Otro estudio llevado a cabo en escuelas de Minnesota, encontró una prevalencia de 1.89 por 1000 recibiendo insulina el 95% de los afectados ⁽²²⁾. Resultados provenientes de Finlandia (1979) mostraron una prevalencia de 262/100.000 para niños y jóvenes de 0 a 19 años ⁽²³⁾. Datos de 1990 para el mismo grupo etario provenientes de Benghazí, Libia, revelaron una prevalencia de 37.3 por 100.000 (95% IC: 30.5-45.4) mostrando un aumento en relación al año 1981 (23.5 por 100.000, 95% IC: 17.1-37.5) ⁽²⁴⁾.

La información de la década del 90 incluye un estudio realizado en Avellaneda, Argentina, en niños y jóvenes de escuelas, con edades comprendidas entre los 3 y 20 años, que mostró una prevalencia de 0.45/1000 y de

1.25/1000 en los grupos etarios de 3 a 12 y de 13 a 20 años, respectivamente ⁽²⁵⁾ y otro llevado a cabo en Leicestershire, Reino Unido, en niños blancos y del sur asiático con edades de 0 a 14 años, que demostró una prevalencia de 0.75/1000 (95% IC: 0.61-0.89) y de 0.77/1000 (95%IC 0.41-1.13), respectivamente ⁽²⁶⁾. Datos más recientes de Kuwait indican una prevalencia de 269.9/100.000 para el grupo de 6 a 18 años de edad ⁽²⁷⁾.

Un estudio de Dinamarca basado en el registro de prescripciones de insulina obtenidas en las farmacias, mostró una tasa de prevalencia de 3.6 y 3.3/1000 para varones y mujeres, respectivamente ⁽²⁸⁾. Datos de Estonia indican una prevalencia de 1.72 por 1000 en todos los grupos etarios, con la más elevada en el grupo de 40-49 años (3.04 y 2.77 en los sexos masculino y femenino respectivamente) ⁽²⁹⁾.

En los Estados Unidos, la información del estudio SEARCH para Diabetes en Jóvenes, utilizando metodología estandarizada, mostró una prevalencia de 1.82 casos por 1000 jóvenes < 20 años de edad siendo mucho menor en el grupo etario de 0 a 9 años (0.79 casos por 1000) que en el de 10 a 19 años (2.8 casos por 1000). Entre los más jóvenes la DM1 comprendió aproximadamente el 80% de los pacientes, entre los jóvenes de más edad, la proporción de DM2 varió del 6% (0.19 casos por 1000 para jóvenes blancos no hispanos) a 76% (1.74 casos por 1000 para jóvenes indígenas americanos) ⁽⁴⁾.

Factores de riesgo

Los registros mencionados anteriormente dieron origen a numerosos estudios tendientes a evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de la DM1 en la infancia y adolescencia. Con frecuencia se pasa por alto el hecho de que el factor más importante que determina el riesgo de DM1 es el país de residencia, siendo 400 veces mayor si vive en Finlandia que en Beijing, China. Ésta es probablemente la mayor variación geográfica para cualquier enfermedad no transmisible. Las tendencias temporales han

originado pistas importantes para comprender la enfermedad, reflejando con mayor probabilidad cambios ambientales más que diferencias en la susceptibilidad genética y generando hipótesis que tratan de explicar los aumentos. Lo llamativo es que a través del mundo y de la diversidad de las poblaciones, casi todos los países muestran un aumento en la incidencia de la enfermedad. Aún cuando no probada, puede postularse la teoría de que la reducción casi universal de enfermedades infecciosas, con la hipótesis de la "higiene", podría desempeñar un cierto papel. La hipótesis argumenta que la falta de exposición temprana en la vida a una amplia variedad de agentes infecciosos podría originar una falla del sistema inmune para regular respuestas potencialmente dañinas y llevar al desarrollo de diferentes enfermedades como la DM1 y el asma ⁽³⁰⁾.

Datos provenientes de estudios en animales, la estacionalidad en la incidencia y el agrupamiento témporo-espacial sugieren la participación de enfermedades infecciosas ⁽³¹⁾. Estudios retrospectivos han proporcionado resultados conflictivos sugiriendo que infecciones inespecíficas previas al comienzo de la enfermedad pueden asociarse con un riesgo aumentado, mientras que la concurrencia preescolar diaria con mayor posibilidad de una carga infecciosa precoz, desempeñaría un papel protector.

Estudios poblacionales basados en la recolección de suero materno durante el embarazo o el parto, indican claramente una asociación con virus del grupo enterovirus, y un amplio estudio prospectivo finlandés en una cohorte de individuos con alto riesgo, mostró una asociación entre exposición a enterovirus y comienzo de la DM1 ⁽³²⁾.

Distintos estudios poblacionales han identificado una asociación con la edad materna, preeclampsia, parto por cesárea, mayor peso al nacer, edad gestacional, orden de nacimiento en relación a hermanos e incompatibilidad de grupos sanguíneos. Varias de estas asociaciones han sido confirmadas en el estudio EURODIAB, donde la incompatibilidad de grupo sanguíneo fue el factor de riesgo más potente ^(3,33).

Se ha sugerido que las vacunaciones pueden aumentar el riesgo de desarrollar DM1. No se ha demostrado que ninguna de las vacunaciones de rutina en la infancia, aumenten la posibilidad de la aparición de DM1 ^(34,35).

Se ha inferido que niños con DM1 han recibido lactancia materna durante períodos más breves que los controles; este concepto ha sido evaluado en un número de estudios incluyendo un metaanálisis ^(36,37). A partir de estas observaciones, una cantidad importante de estudios epidemiológicos y experimentales comenzaron a analizar si la introducción temprana en la alimentación de proteína de leche vacuna o productos con cereal podrían ser la explicación del incremento y no un hipotético efecto protector de la leche materna ⁽³⁸⁾.

El Estudio de Autoinmunidad y Diabetes en los Jóvenes (DAISY) controló a recién nacidos desde el parto y hasta el momento no encontró evidencia que indique que la ingestión de leche bovina, las infecciones enterovirales o las vacunaciones incrementen el riesgo de diabetes. No obstante, las observaciones sobre los dos primeros factores han sido conflictivas. Publicaciones más recientes, incluyendo una del estudio DAISY y otra del estudio alemán BABYDIAB han sugerido que la ingestión temprana de cereales y gluten aumentan el riesgo de DM1 ^(39,40).

Otra hipótesis de interés que ha sido explorada, basándose en el gradiente norte sur de la prevalencia de DM1 en el hemisferio norte y el perfil estacional de su incidencia es la del efecto protector de la vitamina D y la luz solar. En consonancia con una serie de experimentos en animales, un gran estudio europeo poblacional caso control señala claramente el efecto protector de la vitamina D ⁽⁴¹⁾.

El aumento de peso de los niños a nivel mundial podría desempeñar un cierto papel, con la obesidad incrementando las tasas de incidencia. No sólo el peso al nacer sino también el aumento precoz durante los primeros años de vida se han asociado con un mayor riesgo de DM1 en distintos estudios poblacionales prospectivos basados en la obtención de datos de crecimiento ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

La identificación de factores exógenos que desencadenan y potencian la destrucción de la célula β ofrece medios potenciales de intervención para prevenir la DM1. Un nuevo grupo que comprende 6 estudios prospectivos de cohortes de recién nacidos (el estudio alemán BABYDIAB, el americano DAISY y el proyecto finlandés de predicción y prevención de DM1 -DIPP- entre otros) ha constituido el consorcio TEDDY (The Environmental Determinants in Diabetes of the Young) cuyo objetivo primario lo constituye la identificación de agentes infecciosos, factores dietarios y otros elementos ambientales factibles de estar asociados con un mayor riesgo de autoinmunidad y DM1. En este estudio serán incluidos neonatos menores de 4 meses con alelos HLA de alto riesgo o familiares de primer grado con DM1 ⁽⁴⁵⁾.

Diabetes tipo 2

La DM2 era considerada hasta hace poco tiempo una enfermedad propia de la edad adulta. Si bien es cierto que continúa siendo más prevalente en este grupos etario, existe evidencia de su aparición con mayor frecuencia en la adolescencia y juventud, en estrecha asociación con el aumento en la prevalencia de la obesidad.

La etiología de la DM2 es multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales, resultando de la combinación de un aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos asociado al incremento del tejido adiposo visceral y a una disfunción progresiva de las células β con cambios cuali y cuantitativos de la secreción de insulina así como de glucagón por parte de las células α .

La información disponible sobre la epidemiología de la DM2 en la infancia y adolescencia es escasa debido a su relativa baja frecuencia y al reducido número de estudios poblacionales realizados.

Prevalencia de DM2

Los estudios dependen de la correcta identificación del tipo de DM, lo que puede no ser

muy simple, dado que por ejemplo, la presencia de obesidad en un paciente que desarrolla una DM1 autoinmune puede inducir al diagnóstico erróneo de DM2 y a la inversa, un cuadro de cetoacidosis puede ocurrir al comienzo en un individuo en quien eventualmente se comprueba con posterioridad la existencia de DM2.

Los estudios basados en población constituyen el método adecuado para determinar la presencia de este tipo de DM dado que permiten detectar todos los individuos asintomáticos y sin diagnóstico, que pueden constituir hasta el 50% de los casos. No sólo estos estudios son escasos, sino que muchos de ellos no presentan la información adecuada para distinguir la DM1 de la DM2 y no utilizan en la detección la prueba de tolerancia a la glucosa (POTG) ⁽⁴⁶⁾.

El NHANES III evaluó en EEUU la prevalencia de DM en base a la respuesta de los entrevistados y la glucemia de ayuno en una muestra nacional de 2867 adolescentes de 12 a 19 años de edad entre 1988 y 1994. Se determinó que 13 adolescentes tenían DM, considerándose que cuatro (dos afro-americanos y dos mexicanos-americanos) presentaban DM2, basándose únicamente en el empleo o no de insulina ⁽⁴⁷⁾.

Un estudio realizado en una cohorte de alumnos de 8º grado de cuatro escuelas en el sur de Estados Unidos, seleccionada por la alta proporción de niños pertenecientes a grupos étnicos de riesgo elevado (56% de origen hispano, edad promedio 13.6 años), mostró que el 6.2% tenía glucemia alterada de ayuno, 2.3% tolerancia disminuida a la glucosa y 0.4% DM2 no diagnosticada ⁽⁴⁸⁾.

Entre los indios Pimas la prevalencia de DM2 en niños y jóvenes se incrementó desde 1967-1976 a 1987-1996 de 2.4 a 3.8% y 2.7 a 5.3% en varones y mujeres, respectivamente ⁽⁴⁹⁾.

El estudio SEARCH para Diabetes en Jóvenes entre 1349 casos de DM, y utilizando los datos clínicos, niveles de péptido-C y autoanticuerpos para determinar el tipo de DM, encontró 11 (0.01 por 1000) con DM2 entre los 0 y 9 años. Considerando los jóvenes de 10 a 19 años, la mayor prevalencia de DM2 se

observa entre indígenas americanos (1.74 por 1000), afro americanos (1.05 por 1000), isleños del Pacífico Asiático (0.54 por 1000), hispanos (0.48 por 1000) y blancos no hispanos (0.19 por 1000) ⁽⁴⁾.

Un programa de detección basado en la cuantificación de la glucemia de ayunas en estudiantes con glucosuria persistente se realizó en Taiwán en 3.000.000 de estudiantes de 6 a 18 años, hallándose una prevalencia de DM no diagnosticada de 9.0 y 15.3 por 100.000 varones y mujeres respectivamente. El seguimiento posterior mostró que el 54% tenía DM2, 10% DM1, 9% DM secundaria, 8% no presentó diagnóstico definido y el 20% no tenía DM ⁽⁵⁰⁾.

En un estudio realizado en 70.000 conscriptos de 17 años en Israel se diagnosticó DM2 en el 0.036 y 0.01% de varones y mujeres, respectivamente ⁽⁵¹⁾.

Mazza y col, en Argentina, encontraron utilizando una POTG en 427 niños obesos asintomáticos de 10.7±3.5 años una prevalencia de 7.0 y 1.6% de tolerancia disminuida a la glucosa y DM2 respectivamente ⁽⁵²⁾.

Incidencia de DM2

De acuerdo a la información de SEARCH, la incidencia anual de DM2 es del 0.8, 8.1 y 11.8 por 100.000 en los grupos etareos de 0 a 9, 10 a 14 y 15 a 19 años, respectivamente. Entre los adolescentes de 15 a 19 años de edad, la incidencia varió entre 5.6 por 100.000 en blancos no hispanos a 17.0-22.7 por 100.000 en hispanos, afro-americanos e isleños del Pacífico Asiático y 49.4 por 100.000 en indígenas americanos ⁽⁵³⁾. De todos los casos nuevos entre los 0 y 9 años, la DM1 comprendía del 87 al 100%, mientras en el grupo etareo de 10 a 19 años, la DM2 representaba entre el 15% en blancos no hispanos y el 86% en indígenas americanos.

Varios estudios basados en datos de clínicas señalan un aumento en la incidencia de DM2, basándose en un diagnóstico clínico o en la presencia de indicadores de resistencia a la insulina o de un índice de masa corporal (IMC) en el momento del diagnóstico ≥ 27 kg/m².

La evaluación de 735 niños afro americanos y latinos, tratados con insulina en una clínica de Chicago mostró un aumento de la incidencia del 9% anual desde 1985 a 1994 ⁽⁵⁴⁾. Entre 569 niños y adolescentes tratados por DM en una clínica de Florida entre los años 1994 y 1998, la proporción de casos nuevos de DM2 se incrementó del 9.4 al 20%. La circunstancia de ser afro-americano, hispano o de pertenecer al sexo femenino aumentaba en forma significativa la posibilidad de tener DM2 ⁽⁵⁵⁾.

Mientras parece existir amplia evidencia de un aumento de la incidencia de DM2 en niños y adolescentes en los EEUU y en algunas otras poblaciones, es probable que este hecho sea una característica de grupos étnicos de alto riesgo. Estudios de Francia, Alemania, Austria y el Reino Unido muestran que la DM2 es rara en esas poblaciones, comprendiendo solo el 1-2% de todos los casos de DM ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Así, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en el Reino Unido e Irlanda entre 2004 y 2005, 2665 pediatras reportaron mensualmente todos los casos nuevos de DM en menores de 17 años. La incidencia anual de DM2, evaluada a través de niveles aumentados de insulina o péptido-C y/o la ausencia de anticuerpos fue de 0.53 por 100.000, siendo algo mayor en personas de origen africano o del sur asiático ⁽⁵⁹⁾.

Existen distintas explicaciones para estas diferencias, que pueden derivar del hecho del menor número de individuos provenientes de etnias de alto riesgo que viven en Europa. Por otra parte, los datos de centros aislados, pueden estar sesgados por el tipo de población que concurre a los mismos, así como por la tendencia a publicar la información cuando hay una elevada proporción de individuos con DM2 y a no hacerlo cuando la tasa es baja.

Los cambios en las tasas de incidencia en el curso del tiempo pueden ser atribuidas también al mejor reconocimiento y diagnóstico de la DM2, ya que años atrás toda DM diagnosticada en jóvenes era sinónimo de DM1 ⁽⁴⁶⁾.

Aun así, los datos hallados en estudios de población de los Estados Unidos ⁽⁶⁰⁾ muestran una prevalencia de DM2 diagnosticada entre los

12 y 19 años de edad aproximadamente 1000 veces mayor que las estimaciones basadas en datos del Reino Unido ⁽⁶¹⁾ entre los 0 y 16 años.

Factores de riesgo

Historia familiar de DM2

Los antecedentes familiares positivos para DM2 están presentes en la mayoría de los pacientes pediátricos independientemente del origen étnico. Los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares son frecuentes, alcanzando en un estudio al 28% de los pacientes ⁽⁶²⁾.

Una historia familiar de DM2 se asocia con una disminución del 25% de la sensibilidad a la insulina en niños afroamericanos prepúberales sanos en comparación con aquellos sin antecedentes de DM2 ⁽⁶³⁾. Niños blancos sanos con antecedentes familiares tienen igualmente menor sensibilidad a la insulina con una secreción compensadora inadecuada ⁽⁶⁴⁾.

Etnia

La mayor incidencia de DM2 juvenil en Estados Unidos es evidente en afroamericanos, indígenas americanos, especialmente los Pimas y los hispanos ^(49,65-67). Varios estudios han demostrado que niños negros e hispanos son hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina cuando se los compara con sus similares blancos ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾. Estas diferencias raciales puede ser atribuidas a factores genéticos ⁽⁷⁰⁾, ambientales y culturales. Para el mismo IMC los adolescentes negros tienen menor grasa visceral (30%) que los blancos pero simultáneamente presentan una compensación inadecuada en la secreción de insulina en relación al grado de resistencia a la misma ⁽⁷¹⁾. Menores niveles de adiponectina en individuos de raza negra, podrían constituir un marcador biológico que los predispone a una mayor resistencia a la insulina ^(72,73).

Obesidad y estilo de vida sedentario

La obesidad que resulta de un balance energético positivo por mayor ingesta calórica y un

estilo de vida sedentario, puede constituir el factor ambiental más importante en el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2. Como ocurre en los adultos, el tejido adiposo visceral más que el total se correlaciona de manera directa con los niveles de insulina basal y post-estimulo e inversamente con la sensibilidad a la insulina ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

En los Estados Unidos, un estudio prospectivo longitudinal en jóvenes llevado a cabo entre 1986 y 1998 mostró que en ese período la prevalencia de sobrepeso aumentó anualmente en un 3.2% en blancos no hispanos, 5.8% en afro-americanos y 4.3% en hispanos. De esta forma en 1998, el 21.5% de afro-americanos, 21.8% de hispanos y 12.3% de blancos no hispanos tenían sobrepeso ⁽⁶⁸⁾.

En India la prevalencia de sobrepeso entre adolescentes de 13 a 18 años oscila alrededor del 18% ⁽⁷⁶⁾. En Canadá el 48-51% de niños y jóvenes indígenas de 4 a 19 años, tienen un peso > 90 percentilo ⁽⁷⁷⁾. El 85% de jóvenes con DM2 presentan sobrepeso o son francamente obesos en el momento del diagnóstico ⁽⁷⁸⁾.

Fenotipo de resistencia a la insulina

La pubertad ⁽⁷⁹⁾, el síndrome de ovario androgénico ⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾, acantosis nigricans ⁽⁸²⁾, exposición a diabetes gestacional ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾ y el retraso de crecimiento intrauterino ⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾ se asocian con resistencia a la insulina y un riesgo aumentado de DM2.

Diabetes “doble”

Hasta poco tiempo atrás, diabetes en la infancia y juventud era sinónimo de DM1, la cual en la década de los 80 fue considerada el “sueño del epidemiólogo” debido a su fácil reconocimiento clínico: comienzo agudo con manifestaciones clínicas fácilmente identificables (pacientes habitualmente delgados con pérdida significativa de peso) asociadas a hiperglucemia. Debido a la gravedad del cuadro, la DM requería atención médica inmediata y tratamiento con insulina para la sobrevivencia.

La DM2, caracterizada por resistencia a la insulina y asociada a obesidad sin necesidad de tratamiento con insulina se consideraba una enfermedad de la edad adulta.

Es evidente, en la actualidad, que diabetes infantojuvenil no es siempre sinónimo de DM1. Paralelamente al aumento de la incidencia de DM1 se ha producido un incremento en la prevalencia de DM2 asociado al estilo de vida sedentario y al consumo de alimentos ricos en calorías.

No obstante, se ha reconocido que la DM en niños y adolescentes, al igual que en los adultos, es más heterogénea que la simple clasificación de DM1, DM2 y MODY ⁽⁸⁷⁾. El aumento de la prevalencia de obesidad no excluye a jóvenes con DM1, lo que implica que la imagen de libro de texto de un niño diagnosticado con DM, delgado con pérdida ponderal ha cambiado al punto que algunos pacientes tienen el fenotipo asociado con DM2 (obesidad, presencia de acantosis nigricans) al mismo tiempo que muestran evidencia de autoinmunidad para las células β , ya sea la presencia de anticuerpos o una respuesta anormal de los linfocitos a antígenos celulares de los islotes, indicadores de DM1. Este fenómeno, la presencia de manifestaciones de resistencia a la insulina asociadas a evidencia de autoinmunidad de las células β , ha sido designado diabetes “doble”, “híbrida” o diabetes tipo “1.5” ⁽⁸⁸⁾. El término diabetes “doble” fue originalmente acuñado por nuestro grupo para describir la observación epidemiológica de una frecuencia aumentada del diagnóstico clínico de DM2 en familiares de primer grado de niños con DM1 en comparación con la población general; se observó posteriormente que la deficiencia de insulina junto con anticuerpos antiislote caracterizaban a muchos de estos sujetos ^(87, 90-91).

Nuestro grupo reportó que uno de cada cuatro niños y adolescentes afroamericanos con anticuerpos anticélulas β manifiestan obesidad y/o acantosis nigricans al inicio de la enfermedad. Hathout y col. encontraron que el 35% de jóvenes diagnosticados con DM2 tenían anticuerpos anti células β ⁽⁹²⁾. Otros estudios describieron hallazgos similares ^(89, 93-94). Es probable que el aumento de la demanda de in-

ulina determinado por la obesidad acelere la presentación de la DM1a⁽⁸⁸⁾. A una conclusión similar llegó Wilkin quien desarrolló la hipótesis del acelerador y postula que la resistencia a la insulina asociada al aumento de peso induce o acelera en individuos genéticamente predisuestos la destrucción autoinmune de las células β ⁽⁴⁵⁾.

Un área de controversia e interés es el concepto de que la obesidad puede causar daño inmunológico a las células β e incluso inducir fenómenos de autoinmunidad⁽⁹⁵⁾. Se ha sugerido que factores relacionados clásicamente con DM1 son también parte del proceso de falla de las células β en la DM2. Éstos incluyen el efecto de la IL-1 β , Fas y el factor nuclear $\kappa\beta$, el estrés del retículo endoplásmico y la aumentada expresión de c-Myc⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾.

Conclusiones

Como corolario puede decirse que la DM en la infancia y adolescencia constituye un espectro. La mayor parte de los pacientes presenta características de DM1 y un número menor las de la DM2 típicas. Sin embargo es probable que una proporción creciente tendrá características de ambas. Esta superposición de fenotipos sería una indicación de la superposición de mecanismos patogénicos, similar a la que ocurre con las características clínicas. Con el continuo aumento de la frecuencia de la DM, independientemente del "tipo" así como de la obesidad, cuanto más sepamos del espectro de esta patología, seremos más capaces de enfrentar el desafío que plantea.

Agradecimiento

Este trabajo fue apoyado por un subsidio de NIH (subsidio 1K23 HL085287)

Bibliografía

- 1 Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 367, 847-58; 2006.
- 2 The DIAMOND Project Group. Inci-

- dence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 23, 857-66; 2006.
- 3 Soltesz G, Patterson CC, Dalquist G; on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* 8 (Suppl. 6), 6–14. 2007.
- 4 SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 118, 1510-8; 2007.
- 5 The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 297, 2716-24; 2007.
- 6 Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care* 27, 1623-9; 2004.
- 7 Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaite B, Biik-Kajander M, Reunanen A, Akerblom HK, Kaar ML. Prevalence and ten-year (1970-1979) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica* 71, 893-9; 1982.
- 8 Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 44, 3-15; 2001.
- 9 Levy-Marchal C, Patterson C, Green A; on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 38, 823-30; 1995.
- 10 McKinney PA, EURODIAB Seasonality of Birth Group. Europe and Diabetes Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 39, 1063-9; 2001.
- 11 Laron Z, Lewy H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ, Libman I, White N, Craig M. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Israel Medi-*

- cal Association Journal 77, 381-4; 2005.
- 12 **Gale EA.** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 51, 3353-61; 2002.
 - 13 **Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J.** Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data in published incidence trends. *Diabetologia* 42, 395-1403; 1999.
 - 14 **Green A, Patterson CC,** on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 199-1998. *Diabetologia* 44 (suppl 3):B3-B8; 2001.
 - 15 **Karvonen M et al.** The onset of Type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 22, 1066-70; 1999.
 - 16 **Schoenle E et al.** Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 44, 286-9; 2001.
 - 17 **Dokheel T,** the Pittsburgh Diabetes Epidemiology Research Group. An epidemic of childhood diabetes in the United States? Evidence from Allegheny County, Pennsylvania. *Diabetes Care* 16, 1606-11; 1993.
 - 18 **Libman IM et al.** Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? *Diabetes Care* 21, 1278-81; 1998.
 - 19 **Sereday MS, Marti ML, Damiano MM, Moser ME.** Establishment of a registry and incidence of IDDM in Avellaneda, Argentina. *Diabetes Care* 17:1022-5, 1994.
 - 20 **Carrasco E, Perez-Bravo F, Dorman J, Mondragon A, Santos JL.** Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years. *Diabetes Metab Res Rev* 22:34-7, 2006.
 - 21 **Gorwitz K, Howen GG, Thompson T.** Prevalence of diabetes in Michigan school-aged children. *Diabetes* 25, 122-7; 1976.
 - 22 **Kyllo CJ, Nuttall FQ.** Prevalence of diabetes mellitus in school-age children in Minnesota. *Diabetes* 27, 57-60; 1978.
 - 23 **Reunanen A, Tuomilehto J.** Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia* 44 (Suppl. 3), B17-20; 2001.
 - 24 **Green A, Patterson CC;** on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 44 (Suppl. 3), B3-B8; 2001.
 - 25 **Marti ML, de Sereday M, Damiano M., Moser M, Varela A.** Diabetes prevalence in a school population of Avellaneda, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 54, 110-6; 1994.
 - 26 **Gujral JS, McNally PG, Botha JL, Burden AC.** Childhood-onset diabetes in the white and South Asian population in Leicestershire, UK. *Diabetic Medicine* 11, 570-2; 1994.
 - 27 **Moussa MA, Alsaeid M, Abdella N, Refai TM, Al-Sheikh N, Gomez JE.** Prevalence of type 1 diabetes among 6- to 18- year old Kuwaiti children. *Medical Principles and Practice* 14, 87-91; 2005.
 - 28 **Green A, Hauge M, Holm NV, Rasch LL.** Epidemiological studies of diabetes mellitus in Denmark. II. A prevalence study based on insulin prescriptions. *Diabetologia* 20, 468-70; 1981.
 - 29 **Kalits I, Podar T.** Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Estonia in 1988. *Diabetologia* 33, 346-9; 1990.
 - 30 **Gale EA.** A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 45, 588-94; 2002.
 - 31 **Jun HS, Yoon JW.** A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 19, 8-31; 2003.
 - 32 **Hyoty H.** Environmental causes: viral causes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 33, 27-44. L; 2004.
 - 33 **Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G** for the EURODIAB Substudy 2 Study Group. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. *Diabetes Care* 22, 1698-702; 1999.
 - 34 **EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia* 43, 47-53; 2000.
 - 35 **DeStefano F y col.** Childhood vaccinations,

- vaccination timing and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 108, E112; 2001.
- 36 **Gerstein HC.** Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 17, 13-9; 1994.
- 37 **Norris JM, Scott FW.** A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 7, 87-92; 1996.
- 38 **Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hämäläinen AM, Paronen J, Riijkärvi MA, Ormiston A, Ludvigsson J, Dosch HM, Hakulinen T, Knip M; National TRIGR Study Groups.** Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 48, 829-37; 2005.
- 39 **Norris J, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M.** Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 290, 1713-20; 2003.
- 40 **Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.** Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 290, 1721-8; 2003.
- 41 **The EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 51-4; 1999.
- 42 **Johansson N, Samuelsson U, Ludvigsson J.** A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 37, 91-4; 1994.
- 43 **Hyponen E, Kenward MG, Virtanen S.** Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group.* *Diabetes Care* 22, 1961-5; 1999.
- 44 **The EURODIAB Substudy 2 Study Group.** Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care* 25, 1755-60; 2002.
- 45 **Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, Simell OG, She JX, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B.** TEDDY--The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1079, 320-6; 2006.
- 46 **Shaw J.** Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatric Diabetes* 8 (suppl 9): 7-15; 2007.
- 47 **Fagot Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL.** Diabetes, impaired fasting glucose and elevated HbA1c in adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 24: 834-37; 2001.
- 48 **Baranowski T, Cooper DM, Harrell J et al.** Presence of diabetes risk factors in a large US eight-grade cohort. *Diabetes Care* 29:212-17; 2006.
- 49 **Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ.** Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 41:904-10; 1998.
- 50 **Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM.** National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 290: 1345-50; 2003.
- 51 **Bar Dayan Y, Elishkevits K, Grotto I et al.** The prevalence of obesity and associated morbidity among 17-year old Israeli conscripts. *Public Health* 119:385-89; 2005.
- 52 **Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:491-8; 2005.
- 53 **Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B.** Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 297:2716-24; 2007.
- 54 **Lipton R, Keenan H, Onyemere KU, Frels S.** Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev* 18:135-42; 2002.

- 55 Macaluso CJ, Bauer UE, Deeb LC, Malone JJ, Chaudhari M, Silverstein J, Eidson M, Goldberg RB, Gaughan-Bailey B, Brooks RG, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes mellitus among Florida children and adolescents, 1994 through 1998. *Public Health Rep* 117:373-79; 2002.
- 56 Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 164:705-07; 2005.
- 57 Ortega-Rodriguez E, Levy-Marchal C, Tubiana N, Czernichow P, Polak M. Emergence of type 2 diabetes in an hospital based cohort of children with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 27:574-78; 2001.
- 58 Feltbower RG, McKinney PA, Campbell FM, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 2 and other forms of diabetes in 0-30 year olds: a hospital based study in Leeds, UK. *Arch Dis Child* 88:526-29; 2007.
- 59 Haines L, Wan KC, Lynn R Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care* 30: 1097-1101; 2007.
- 60 Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:523-28; 2006.
- 61 Ehtisham S, Barrett T, Shaw N. Type 2 diabetes mellitus in UK children – an emerging problem. *Diabet Med* 17:867-71; 2000.
- 62 Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* 161: 511-18; 2002.
- 63 Danadian K, Balasekaren G, Lewy V, Mesa MP, Robertson R, Arslanian SA. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1325-1329; 1999.
- 64 Arslanian S, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care* 28:115-119; 2005.
- 65 Neufeld N, Raffel L, Landon C, Chen Y, Valdheim C. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 21:80-86; 1998.
- 66 Pihoker C, Scott C, Lensing SY, Craddock MM, Smith J. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in African-American youths of Arkansas. *Clin Pediatr (Phila)* 37:97-102; 1998.
- 67 Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 128:608-615; 1996.
- 68 Arslanian S, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in African-American children: decrease insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes* 51:3014-3019; 2002.
- 69 Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care* 25:2184-2190; 2002.
- 70 Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 48:1515-1521; 1999.
- 71 Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Does adiponectin explain the lower insulin sensitivity and hyperinsulinemia of African-American children? *Pediatr Diabetes* 6:100-102; 2005.
- 72 Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 29:51-5; 2006.
- 73 Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function. *Diabetes Care* 27:547-552; 2004.
- 74 Caprio S, Bronson M, Sherwin RS. Coexistence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in preadolescent obese

- children. *Diabetologia* 39:1489-1497; 1996.
- 75 **Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA.** Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2534-2340; 2003.
- 76 **Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA.** Does adiponectin explain the lower insulin sensitivity and hyperinsulinemia of African-American children? *Pediatr Diabetes* 6:100-102; 2005.
- 77 **Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA.** Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and -cell function. *Diabetes Care* 27:547-552; 2004.
- 78 **Hannon TS, Rao G, Arslanian SA.** Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116:473-480; 2005.
- 79 **Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV.** Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:277-282; 1991
- 80 **Dunaif A.** Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:341-359; 1999.
- 81 **Lewy VD, Danadian K, Witchel SE, Arslanian SA.** Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 138:38-44; 2001.
- 82 **Brickman WJ, Howard JC, Metzger BE.** Abnormal glucose tolerance in children with acanthosis nigricans: a chart review. *Diabetes* 51:A429; 2002.
- 83 **Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC.** Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 308:242-245; 1983
- 84 **Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE.** Long-term effects of the intrauterine environment: the Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 21:B142-B149; 1988.
- 85 **Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PM.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36:62-67; 1993.
- 86 **Hales CN, Barker DJ:** The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60:5-20; 2001.
- 87 **Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian S, LaPorte RE, Becker DJ.** Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. *Diabetes Care* 26:2876-82; 2003.
- 88 **Libman IM, Becker DJ.** Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatric Diabetes* 4:110-3; 2003.
- 89 **Guilliam LK, Brooks -Worrell BM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Pihoker C.** Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes. *Journal of Autoimmunity* 25:244-50; 2005.
- 90 **Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S.** Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatric Clinic North America* 52:1579-609; 2005.
- 91 **Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian S, LaPorte RE, Becker DJ.** Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 26:871-5; 2003.
- 92 **Hathout E, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW.** Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 107:E102; 2001.
- 93 **Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C.** Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2222-7; 2004.
- 94 **The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.** Preliminary biochemical typing of childhood diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes* 54(suppl.1): A457; 2005.
- 95 **Kolb H, Mandrup-Poulsen T.** An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 48:1038-50; 2005.
- 96 **Donath MY, Ehses MY.** Type 1, type 1.5 and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *PNAS* 103:12217-8; 2006.
- 97 **Chaparro RJ, Kongshofer Y, Beilhack GF,**

- Shizuru JA, McDevitt HO, Chien Y. Nonobese diabetic mice express aspects of both type 1 and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 103:12475-80; 2006.
- 98 Elbein SC, Hoffman MD, Mayorga RA, Bvarrett KL, Leppert M, Hasstedt S. Do non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) share genetic susceptibility loci? An analysis of putative IDDM susceptibility regions in familial NIDDM. *Metabolism* 46:48-52; 1997.
- 99 Johansen A, Jensen DP, Bergholdt R, Mortensen HB, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O, Danish Society of Childhood Diabetes. IRS1, KCNJ11, PPARGgamma2 and HNF-1-alpha: do amino acid polymorphisms in these candidate genes support a shared etiology between type 1 and type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 8:75-82; 2006.