

Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1A en la provincia de Ciudad Real

P. Giralt Muiña, L. Santillana Ferrer, D. Madrigal Barchino, A. Merlo Garrido, B. Toledo de la Torre y F. Anaya Barea

Servicio de Pediatría. Hospital Alarcos del INSALUD. Ciudad Real.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 213-218)

Antecedentes

Al carecer de estudios previos en nuestra provincia sobre diabetes mellitus tipo 1A se realizó el presente trabajo para conocer el estado actual en nuestro medio, y valorar en el futuro, la evolución de la enfermedad crónica más frecuente en la infancia.

Objetivos

Determinar la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1A) y la incidencia en menores de 16 años en la provincia de Ciudad Real.

Material y métodos

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional de tipo transversal. Se utilizó el método captura-marcaje-recaptura para el cálculo de la exhaustividad. Los pacientes se recogieron mediante encuesta en centros de salud, registros hospitalarios y asociaciones de diabéticos de la provincia. Para el cálculo de la prevalencia se incluyeron todos los diabéticos tipo 1A y para el cálculo de la incidencia se incluyen aquellos diabéticos en los que la enfermedad se inició en 1999.

Resultados

La incidencia de diabetes mellitus en menores de 16 años ha sido de 26,0/100.000; se detectaron 23 niños, con una tasa de exhaustividad del 88,5%. La prevalencia de la DM1 en menores de 16 años es de 2,1/1.000 y de 0,42/1.000 habitantes de la provincia. En la población general la prevalencia es de 0,88/1.000 habitantes.

Conclusiones

La incidencia de la diabetes mellitus en menores de 16 años y la prevalencia de la DM1A en la provincia de Ciudad Real es mayor de la esperada, siendo la mayor de las conocidas en España en la actualidad.

Palabras clave:

Epidemiología. Incidencia. Prevalencia. Diabetes mellitus tipo 1A.

INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS AND PREVALENCE OF TYPE 1A DIABETES MELLITUS IN CHILDREN YOUNGER THAN 16 YEARS OLD FROM THE PROVINCE OF CIUDAD REAL (SPAIN)

Background

Because of the lack of data from our province, we performed the present study to determine the current situation and future evolution in our region of the most frequent chronic disease in childhood.

Objective

To evaluate the incidence of diabetes mellitus and the prevalence of type 1A diabetes mellitus in children younger than 16 years old from the province of Ciudad Real.

Material and methods

We performed an epidemiological, cross-sectional, observational study. The mark-release-recapture method was used to calculate exhaustivity. The patients were selected through surveys to primary care centers, hospital registries and diabetics associations in our province. All type 1A diabetics were included in the calculation of prevalence. Only diabetics with onset of symptoms in 1999 were included in the calculation of incidence.

Results

The incidence of diabetes mellitus in children younger than 16 years old was 26 per 100,000. Twenty-three children were diagnosed with the disease, with an exhaustivity rate of 88.5%. The prevalence of type 1A diabetes mellitus in children younger than 16 years old was 2.1 per 1,000 and 0.42 per 1,000 inhabitants. The prevalence in the general population was 0.88 per 1,000 inhabitants.

Conclusions

The incidence of diabetes mellitus in children younger than 16 years old and the prevalence of type 1A diabetes mellitus in the province of Ciudad Real are higher than expected and are the highest of currently known rates in Spain.

Correspondencia: Dr. P. Giralt Muiña.
Urbanización Parque Luz, 7. Méjico, s/n. 13005 Ciudad Real.
Correo electrónico: patriciogiralt@ozu.es

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en abril de 2001.

Key words:

Epidemiology. Incidence. Prevalence. Type 1A diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La mejor manera de conocer los recursos sanitarios necesarios y el papel que desempeñan los factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de una enfermedad crónica como la diabetes mellitus (DM) es realizar un estudio epidemiológico de la zona.

Desde el principio, estos estudios han mostrado una amplia variabilidad de las cifras de incidencia en diferentes países, en parte por los distintos métodos empleados en la ejecución del trabajo, en las diferencias genéticas (más frecuente en población caucásica que en la asiática o negra), y en los factores ambientales, tal como sugieren las diferencias dentro de los mismos grupos étnicos.

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es muy variable según las distintas zonas^{1,2} y los diferentes estudios, variando desde los 0,1/100.000 habitantes en China y Venezuela hasta 36,5/100.000 de Cerdeña y Finlandia, por lo que se están intentando unificar los criterios metodológicos en la aplicación de los métodos del cálculo de la veracidad y exhaustividad de los registros de la diabetes³. Se han realizado trabajos como el proyecto DIAMOND, creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 o el estudio EURODIAB en 1992³. Los resultados señalan que la incidencia es en general más elevada en los países nórdicos y menor en los países sureños, excepto el caso curioso de Cerdeña donde es tan alta como en los países antes descritos. Por el contrario, en Macedonia es similar a la de los países asiáticos, que en donde se encuentra la menor incidencia de diabetes: China, Japón y, sobre todo, Corea (0,7/100.000).

En Lituania y Estonia, con población genéticamente idéntica a la de Noruega, poseen la tercera parte de casos de diabetes. Esto hace sospechar la implicación de un factor ambiental, además del genético, en el origen de esta enfermedad (tabla 1).

La incidencia en España se sitúa en 11-12 casos nuevos por año por 100.000 habitantes menores de 15 años, aunque varía mucho de unas regiones a otras⁴⁻⁹.

La prevalencia de diabetes en España es aproximadamente del 8%, sumando los dos tipos; el 90% corresponde a personas con diabetes mellitus tipo 2 y el 10% restante al tipo 1. En España hay más casos de DM1 de la esperada, con una prevalencia de 0,92 por mil niños menores de 14 años en los últimos estudios⁷.

Alrededor del 2-5% de las gestaciones¹⁰ en España se complican con diabetes gestacional. La mortalidad perinatal en estos embarazos puede ser superior al 10%.

Se ha comprobado la tendencia al incremento de la DM1 en Europa y Asia, que no se observa en Estados Unidos. En un estudio prospectivo en población sueca realizado durante 20 años¹¹ se observó un aumento significativo con crecimiento logarítmico lineal del 1,7% por año.

En España existen pocos estudios de larga duración, que permitan valorar las variaciones de la incidencia de DM1 en el tiempo, aunque en un estudio realizado en Málaga⁶ por el grupo de López Sigüero en 2 períodos (1982-1988 y 1989-1995) se observó un aumento medio anual del 2,4%.

El tipo 1 es más frecuente en edades prepubernales, siendo el pico máximo en esta época de la vida (10-14 años), aunque se observa un aumento de la incidencia, sobre todo en el grupo de 0 a 4 años de edad. El aumento de la incidencia se situó en el 3,4% por año y en los menores de 4 años el incremento fue del 6,3%³.

Según los distintos estudios ya mencionados, algunos encuentran diferencias significativas en cuanto a temporada del año en que aparece la DM1, que suele encontrarse con más frecuencia en invierno que en el resto del año.

Aunque en general se acepta que no existe diferencia significativa en cuanto al sexo, hay autores que encuentran un ligero predominio en varones entre los diabéticos de más de 15 años⁵; no así en los menores.

La DM1 se ha relacionado con diversos factores de riesgo como: infección por virus¹²⁻¹⁴, alimentación rica en nitrosaminas^{15,16}, hidratos de carbono complejos¹⁷, introducción temprana de la lactancia artificial^{18,19} y asociación a inmunizaciones²⁰.

TABLA 1. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Europa

País	Diabéticos tipo 1 por 100.000 habitantes
Finlandia	43
Dinamarca	21
Noruega	20,8
Reino Unido	16
Luxemburgo	12
España	11,5
Bélgica	10
Grecia	9
Francia	8
Israel	5,5
Polonia y Rumania	5

MATERIAL Y MÉTODOS

Se pretendía determinar de manera retrospectiva la incidencia de la diabetes mellitus en menores de 16 años y la prevalencia de la DM1A en la provincia de Ciudad Real, ya que hasta la fecha no hay ningún estudio previo, con objeto de poder comparar la epidemiología de esta enfermedad con la de otras provincias españolas y conocer las necesidades sanitarias reales.

Base poblacional

La provincia de Ciudad Real está situada en el interior de la península Ibérica, a 200 km al sur de Madrid. Tiene

una superficie de 19.813 km² repartidos entre 100 localidades y según los datos del censo general del año 1998 tiene una población de 479.474 habitantes, de los que 94.599 son menores de 16 años.

Estudio de la incidencia en la provincia de Ciudad Real

Criterios de inclusión

Pacientes, diagnosticados desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre de 1999, ambos inclusive, con menos de 16 años en el momento del diagnóstico.

Los criterios diagnósticos fueron los establecidos por el Comité de Expertos en 1997²¹.

Recogida de datos

Como fuente primaria se analizaron los archivos hospitalarios comarcales y de referencia, ya que en nuestra provincia los pacientes en edad infantojuvenil acuden a su centro hospitalario al diagnóstico. Como fuente secundaria se estudió la información ofrecida por las Asociaciones de Diabéticos (ADE) de la provincia.

Los pacientes que están siendo controlados en otras provincias se seleccionaron por las mencionadas fuentes, ya que el diagnóstico inicial y las órdenes asistenciales, que son de renovación trimestral obligatoria, las exigen los centros de recepción de los enfermos; estos se hacen en los hospitales de la provincia. Además, las ADE nos informan de sus socios sin excluir el lugar donde son controlados.

Método de investigación de la incidencia

Se ha utilizado el método captura-marcaje-recaptura para el cálculo de la exhaustividad. Al tratarse de un estudio retrospectivo (1999), este método presenta ciertas limitaciones, aunque es el que suele utilizarse.

Para el cálculo estimado de los pacientes en la población diana (N) se utilizó la fórmula de Chapman y Seber²²⁻²⁴:

$$N = \frac{(M + 1)(n + 1)}{m + 1} - 1$$

Donde N es estimación del número de casos; M, número de casos en la primera fuente; n, número de casos en la segunda fuente, y m, número de casos comunes.

Utilizando dicha fórmula se estimó el número (N) de casos de diabetes en la población junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

$$IC (95\%) = N \pm 1,96 \sqrt{\text{Var} (N)}$$

$$\text{Var} (N) = \frac{(M + 1)(n + 1)(M - m)(n - m)}{(m + 1)^2 (m + 2)}$$

La tasa de exhaustividad (capacidad de detección de casos), de cada uno de los dos registros estudiados se calculó de la siguiente forma:

$$S (1) = \frac{M}{N} \times 100 \quad S (2) = \frac{n}{N} \times 100$$

Y la tasa de exhaustividad para ambos registros combinados:

$$S (1,2) = \frac{M + n - m}{N} \times 100$$

Estudio de la prevalencia en la provincia de Ciudad Real

Criterios de inclusión

Todos los pacientes diagnosticados de DM1A, residentes en la provincia de Ciudad Real. Los criterios fueron los establecidos por el Comité de Expertos²¹.

En todos los enfermos se valoraron los síntomas, la necesidad de insulina para el tratamiento, los datos bioquímicos, autoanticuerpos y antígeno de histocompatibilidad (HLA) cuando se disponía.

Recogida de datos

Como fuente de información primaria se acudió a realizar una encuesta a través de los centros de salud, ya que todos los diabéticos, sea cual sea el origen del diagnóstico, acaban siendo controlados para el reparto de material y recetas en su centro de salud correspondiente.

Como fuentes secundarias se recurrió a la información de registros hospitalarios y de las asociaciones de diabéticos de la provincia.

Se han desechado aquellas poblaciones que no han enviado un registro completo de la población, es decir, aquellas localidades donde no han enviado los datos de todas las consultas.

Método de cálculo de la prevalencia

Se trata de un estudio retrospectivo. Los tests aplicados se especifican en cada punto en el capítulo de resultados. Los criterios de inclusión y la recogida de datos se especifican en su apartado correspondiente.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, de tipo transversal. Según el punto tratado se aplican los tests apropiados, que se especifican de manera puntual.

RESULTADOS

Incidencia

En la provincia de Ciudad Real, se han detectado 23 casos de diabéticos que cumplían los criterios de inclusión.

Como ya se ha indicado anteriormente, hay 94.599 menores de 16 años, lo que supone una incidencia de 26 por 100.000 habitantes menores de 16 años.

En relación con la edad se observa la siguiente incidencia (fig. 1): en los primeros 5 años (0-4) la incidencia

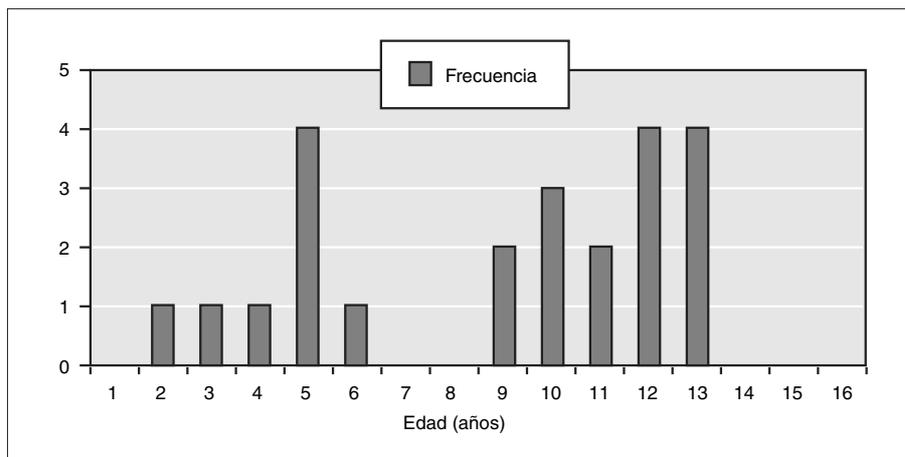


Figura 1. Incidencia de diabéticos por edad.

es de 7 (30%); entre los 5 y los 9 años la incidencia es de 6 (26%), y entre los 10 y los 14 años la incidencia es de 10 (43%).

En este último grupo destaca la nula incidencia entre los 13 y los 16 años.

La incidencia por sexos es similar: se han encontrado 11 pacientes mujeres y 12 varones.

Los pacientes registrados en la fuente principal fueron 21 (valor M) y en la fuente secundaria 12 (valor n). Los pacientes registrados en ambas fuentes a la vez fueron 10 (valor m). Según la fórmula de Chapman²²⁻²⁴, el cálculo estimado de los pacientes en la población diana (N) sería:

$$N = 26,0, \text{ con una variancia de } 4,94 \text{ y un IC } 95\%: 26 \pm 4$$

Donde la tasa de exhaustividad de la primera fuente es de 81%; la tasa de exhaustividad de la segunda fuente es de 46%, y la tasa de exhaustividad de ambos registros es de 88,5%.

Prevalencia

Se recogió una población de 187 diabéticos que cumplían los criterios de inclusión. Se recibió información completa de 33 localidades de las 100 que compone la provincia, correspondientes a 211.610 habitantes sobre un total de 479.474 que tiene la provincia de Ciudad Real, es decir, se obtuvo información del 44% de la población. Calculando el intervalo de confianza al 95% se pudo inferir con una $p < 0,05$ que el número de diabéticos sobre la población global es 423 ($\pm 60,7$) (tabla 2).

TABLA 2. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en Ciudad Real

	Localidades (100)	Contestan (33)	Porcentaje
Población	479.474	211.610	44
Diabéticos	$x = 423,7$	187	0,0883

La prevalencia, por lo tanto, es de 0,88/1.000.

Según el último censo del año 1998 en nuestra provincia hay 94.599 jóvenes menores de 16 años. En nuestro estudio se han detectado 90 diabéticos menores de dicha edad, correspondientes al 44% de la población, es decir, que en nuestro estudio hay 41.623 menores de 16 años de los que 90 presentan DM1A; extrapolando esta cifra al total de la población de menores supone que en Ciudad Real hay 204 diabéticos de tipo 1A menores de 16 años. La prevalencia, por lo tanto, en menores de 16 años sería de 2,1/1.000.

En función de la población general la prevalencia en menores de 16 años es de 0,42/1.000.

DISCUSIÓN

Estudio de la incidencia en menores de 16 años en la provincia de Ciudad Real

Aunque también en este sentido hay pocos estudios publicados, cada día aparecen nuevos trabajos que confirman el incremento de la incidencia en nuestro país que demuestra que el orden descrito como decreciente en función del gradiente Norte-Sur no se confirma en España^{4,9}. El rápido incremento de la incidencia puede ser explicado por la influencia de factores ambientales, infecciones, inmunizaciones u otros factores perinatales²⁵. La metodología de nuestro estudio es comparable a la de otros trabajos realizados, aunque limitado al estudio de 1 año. Comparando con otros estudios previos (tabla 3), puede observarse que en nuestro medio la incidencia es la mayor de España según los datos constatados hasta la fecha, quizá por ser el más reciente, lo que confirma que la DM1A es una enfermedad en progresivo incremento, aunque habría que continuar el presente estudio varios años para descartar que sea un efecto atribuible exclusivamente al período estudiado; sin embargo, la elevada prevalencia confirma estos datos.

No se observan diferencias significativas en cuanto al sexo, aunque en nuestra muestra se observa una leve diferencia a favor del varón (12:11).

TABLA 3. Incidencia de diabetes mellitus en España

Provincia	Año	Edad	Incidencia
Alicante ⁴	1994	0-14	16,7
Ávila ⁴	1994	0-15	14,9
Canarias ⁵	1995-1996	0-14	23,2
Cataluña ⁸	1993	0-14	11,5
Ciudad Real	1999	0-16	26,0
Madrid ⁷	1994	0-15	11,4
Málaga ⁶	1982-1993	0-14	14,3
Navarra ⁴	1994	0-16	9
Vizcaya ⁴	1994	0-14	7,1

Es relevante el hecho de que en los más recientes estudios epidemiológicos la edad de presentación de la DM1A se presente cada vez en niños más jóvenes, lo que se confirma en nuestro estudio. Esto indica una mayor influencia de los factores ambientales ya descritos. Posiblemente los estudios epidemiológicos que se publiquen en el futuro cada vez tengan una edad de comienzo menor y una incidencia mayor.

Estudio de la prevalencia en España

En España hay pocos estudios publicados en relación a la prevalencia sobre la DM1A. En 1991, el Ministerio de Sanidad publicó un libro, que aunque no especifica el tipo de diabetes, por debajo de los 15 años aporta una prevalencia de 0,3 diabéticos/1.000 habitantes⁹. En un estudio posterior⁷ realizado en 1995 se observa una prevalencia de 0,92 pacientes/1.000 niños, en menores de 14 años. En 1997 se publicó un trabajo similar en Málaga durante un período amplio de tiempo⁶.

Destaca en nuestros resultados una mayor prevalencia que en los trabajos citados (tabla 4), quizá debido a que nuestro estudio es posterior y está constatado que hay un incremento constante de la incidencia, cifrado en una media anual de alrededor del 1,7 al 6%^{6,11}; es decir, que cuanto más reciente es un trabajo en este sentido mayor es la prevalencia, lo que se confirma en nuestros resultados, al compararlo con estudios previos, tal como se explica en el estudio de la incidencia. La metodología para el cálculo de la prevalencia es similar a la de otros registros, aunque casi todos ellos son prospectivos y el nuestro no. El método captura-marcaje-recaptura, las fuentes de registro, etc., son similares, aunque un estudio retrospectivo tiene sus limitaciones. El hecho de que nuestra prevalencia sea tan elevada pone de manifiesto que hay una situación prolongada en tasas altas de incidencia. Esto indica la existencia de una serie de factores ambientales que están incidiendo cada vez con más intensidad en la génesis de la enfermedad y que habría que investigar.

TABLA 4. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en España

Origen	Fecha	Edad	Prevalencia
Ministerio de Sanidad	1991	0-16	0,3 × 1.000 habitantes
Madrid	1995	0-14	0,92 × 1.000 niños menores de 14 años
Málaga	1982-1993	0-14	0,78 × 1.000 niños menores de 14 años
Ciudad Real	1999	0-16	0,42 × 1.000 habitantes 2 × 1.000 en menores de 16 años Diabéticos tipo 1 de cualquier edad

Queremos reseñar que en la población estudiada todos los enfermos padecen de DM1A, ya que se han excluido otros casos de diabetes en la infancia, tales como diabetes neonatal (1 caso)²⁶, DM2 de presentación en la infancia^{27,28} y algunos adultos de difícil diferenciación con diabéticos tipo 1B²⁹.

Para seleccionar sólo los casos de DM1A el estudio se basó en los criterios diagnósticos habituales, como presencia de anticuerpos, péptido C bajo, no obesidad o pérdida de peso intensa en los últimos meses y necesidad de insulina desde prácticamente el inicio de la enfermedad, a pesar de lo cual había algunos casos dudosos. Estos se han excluido para no contaminar el trabajo.

En el presente estudio se ha encontrado un niño diabético por cada 500 menores de 16 años. En función de la población general hay un diabético menor de 16 años por cada 2.380 habitantes. Si se analiza la prevalencia de todos los DM1A, captados independientemente de la edad, se observa que hay 1 paciente por cada 1.136 habitantes, es decir, la mitad de los diabéticos tipo 1 se inician antes de los 16 años.

En resumen, puede observarse que nuestro estudio epidemiológico indica una elevada tasa de incidencia y prevalencia de DM1A, la mayor de las publicadas en España hasta la actualidad, que sugiere lo que se está observando en otros trabajos: que la frecuencia de la DM1 está aumentando y se manifiesta cada vez a edades más tempranas.

Agradecimientos

Queremos agradecer su colaboración a los sanitarios de los centros de salud, hospitales y asociaciones de diabéticos de la provincia (Alcázar, Puertollano y Ciudad Real); así mismo, nuestro agradecimiento al Dr. Juan Castell Monsalve (médico epidemiólogo de la Delegación provincial de Sanidad) y a Juan Giralto Muiña, matemático (profesor de la Universidad de Castilla-La Mancha) por su colaboración en la recogida de datos, análisis estadísticos y soporte informático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland: background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 15: 70-76.
2. Muntuoni S, Songini M, Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of diabetes. High incidence rate of IDDM in Sardinia. *Diabetes Care* 1992; 15: 1317-1322.
3. Green A, Gale EAM, Patterson CC, the EURODIAB ACE Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339:905.
4. Goday A, Castell C, Treseras R. La diabetes mellitus tipo 1 en España. Estimación del número de casos anuales por comunidades autónomas y provincias. *Endocrinología* 1994; 41: 301-304.
5. Carrillo Domínguez A. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clin Esp* 2000; 200: 257-260.
6. López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero JM, Moreno Molina JA, Lora Espinosa, Martínez Valverde A. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997; 47: 17-22.
7. López Siguero JP, Martínez Aedo M^aJ. Concepto y epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1. En: Barrios Castellano R, ed. *Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia*. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 1-10.
8. Goday A, Castell C, Tresserras R, Loveras G. Análisis de la distribución geográfica de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Cataluña. *Med Clin* 1993; 101: 561-564.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo: Dirección General de Salud pública. *Estadísticas de Salud 1978-1987*. Información Sanitaria y epidemiológica, 1991.
10. Pallardo Sánchez LF, González González A, Quero Jiménez J. *Diabetes y embarazo*. Madrid: Aula Médica, 1999; 21.
11. Dahlquist G, Mustonen L. Análisis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1231-1237.
12. Dahlquist G, Irisk G, Ivarsson SA, Forsgren M, Dipperholm H. Indications that maternal Coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood – onset IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1371-1373.
13. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Infección por virus Coxsackie B e inicio de la diabetes en la infancia. *Lancet* 1995; 346: 221-223.
14. Joon J. Role of viruses in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996; 339-349.
15. Kostraba JN, Gray EC, Rewers M, Hamman RF. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM: an ecological analysis. *Diabetes Care* 1992; 15: 1505-1508.
16. Parslow Rc, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HT. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* 1997; 40: 550-556.
17. Elliott RB, Martin JM. Dietary protein: a trigger of insulin dependent diabetes in the BB rat. *Diabetologia* 1984; 26: 298-299.
18. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-19.
19. Virtanen SM, Laara E, Hypponen E, Akerblom HK, and childhood Diabetes in Finland study group Diabetes. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 912-917.
20. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman Yu L, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early childhood immunizations and beta cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 1694-1697.
21. The expert committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
22. Chapman DG. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. *Univ Calif Public Stat* 1951;1:131-160 Comentario en: *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1060-1067.
23. Seber GAF. The effect of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics* 1970; 26: 13-22.
24. Bishop Y, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete multivariate analysis: Theory and practice*. Cambridge: MIT Press 1975; 229-256.
25. Dahlquist G, Petterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1999; 22: 1698-1702.
26. Giralt Muiña P, Sánchez del Pozo J, Anaya Barea F, García Silva MT, Lledó Valera, Rosa García A. Diabetes neonatal permanente asociada a hipotiroidismo, sordera y rasgos dismórficos. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 520-523.
27. Dana D, David J, Pettitt, Kenneth LJ, Silva A, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem endocrinology and metabolism. *Clin Pediatr N Am* 1999; 28: 709-725.
28. American Diabetes Association. Diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes. *Diabetes Care* 2000; 1: 93-102.
29. Imagawa A, Hanafusa T, Mi Yagana J-I, Matsuzana Y. A novel subtype of type diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes related antibodies. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307.