



Factores asociados con el periodo de luna de miel en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 durante el primer año del diagnóstico

Factors related to the honeymoon period in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus during the first year of diagnosis

Norma Alejandra Márquez-Sainz,* Isabel Bernárdez-Zapata,† Carlos Antillón-Ferreira,§
Lucía Escobedo-Berumen,¶ Alain Sánchez-Rodríguez||

* Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle México. Hospital Español de México; † Departamento de Neonatología y Pediatría, Hospital Español de México; § Departamento de Pediatría, Hospital Español de México; ¶ Instituto Nacional de Pediatría; || Departamento de Investigación, Centro Médico ABC. México.

RESUMEN

Introducción: en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) existe una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con descompensación metabólica. En los primeros meses de inicio del tratamiento puede aparecer un periodo de remisión parcial o "luna de miel", en el cual hay disminución de los requerimientos de insulina exógena. **Objetivo:** identificar factores asociados a la remisión parcial en pacientes pediátricos con DM1 durante los primeros 12 meses del diagnóstico. **Material y métodos:** estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de DM1 en un hospital privado en la Ciudad de México. Analizamos las características clínicas al diagnóstico, el manejo posterior y la permanencia en remisión parcial durante los 12 meses posteriores al diagnóstico. **Resultados:** se incluyeron 44 pacientes con una mediana de nueve años; 25 masculinos (56.8%); 70.5% (31/44) presentó remisión parcial en algún momento del seguimiento, pero a los 12 meses sólo 22 (50%) mantuvieron la remisión parcial. Los factores asociados con la pérdida de remisión parcial a los 12 meses fueron: edad menor de seis años (OR: 6.9, IC 95% 1.06-44.9) y la falta de monitoreo continuo de la glucemia (OR = 6.7, IC 95% 1.3-34.4). **Conclusiones:** durante el primer año de tratamiento hasta 70% de los pacientes con diagnóstico reciente de DM1

ABSTRACT

Introduction: in type 1 diabetes mellitus (DM1) there is autoimmune destruction of pancreatic β cells with metabolic decompensation. In the first months of starting treatment, a period of partial remission or "honeymoon" may appear, in which there is a decrease in exogenous insulin requirements. **Objective:** to identify factors associated with partial remission in pediatric patients with DM1, during the first 12 months after diagnosis. **Material and methods:** retrospective study of a cohort of pediatric patients initially diagnosed with DM1, in a private hospital in Mexico City. We analyzed the clinical characteristics at diagnosis, subsequent management, and the stay in partial remission during the first 12 months after diagnosis. **Results:** forty-four patients with a median age of nine years were included, 25 were male (56.8%). 70.5% (31/44) presented partial remission at some point during follow-up, but for 12 months only 22 (50%) maintained partial remission. Factors associated with losing partial remission at 12 months were: age less than six years (OR: 6.9, 95% CI 1.06-44.9) and do not perform continuous blood glucose monitoring (OR = 6.7, 95% CI 1.3-34.4). **Conclusion:** during the first year of treatment, up to 70% of patients with a recent diagnosis of DM1 may have partial remission. Better blood glucose

Correspondencia: Norma Alejandra Márquez-Sainz, E-mail: alee.marsa@gmail.com

Citar como: Márquez-Sainz NA, Bernárdez-Zapata I, Antillón-Ferreira C, Escobedo-Berumen L, Sánchez-Rodríguez A. Factores asociados con el periodo de luna de miel en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 durante el primer año del diagnóstico. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(5): 184-189. <https://dx.doi.org/10.35366/110503>

puede cursar con remisión parcial. El mejor monitoreo de la glucemia y ser paciente mayor de seis años se asocia con la remisión parcial.

Palabras clave: luna de miel, diabetes mellitus tipo 1, monitoreo continuo de glucosa, factores de riesgo, niños, adolescentes.

monitoring and being a patient older than six years are associated with partial remission.

Keywords: honeymoon, diabetes mellitus type 1, continuous glucose monitoring, risk factors, children, adolescents.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una condición clínica causada por la destrucción autoinmune de células β , que es inducida por factores ambientales en individuos con una predisposición genética.¹ Se estima que al momento del diagnóstico de DM1, un individuo ha perdido 60-80% de la función de las células β , pero el porcentaje restante es todavía capaz de producir insulina, de ahí que la presencia y gravedad de la cetoacidosis diabética varía de acuerdo con el porcentaje de reserva pancreática.²

Tras corregir la descompensación metabólica en el momento del diagnóstico, aproximadamente 80% de los niños y adolescentes disminuyen los requerimientos de insulina transitoriamente debido a una recuperación parcial de las células β residuales y aumento de la secreción de insulina intrínseca.³ A este periodo de remisión parcial se le conoce como “luna de miel”. Durante esta etapa, la necesidad de insulina exógena disminuye hasta en 50%, manteniendo control metabólico casi normal. Y en algunos casos se logra independencia de insulina de manera temporal.⁴

En la mayoría de los pacientes, el periodo de luna de miel ocurre entre tres y seis meses después del inicio de la terapia con insulina; en alrededor de 20% se prolonga por más de seis meses, y en hasta 10% a los 12 meses.^{5,6} Pero hay estudios que describen que este periodo puede llegar a más de dos años.⁷

A la fecha, se han descrito factores clínicos y metabólicos relacionados con la frecuencia y la duración del periodo de luna de miel. Por ejemplo, edad de inicio de diabetes, sexo (masculino), grado de descompensación metabólica al diagnóstico, presencia de autoanticuerpos, además de la terapéutica empleada, donde se incluye el uso y esquema utilizado de insulina, además de la forma del monitoreo de glucosa.^{8,9} Se ha descrito que los niños menores de dos años de edad tienen menor probabilidad de entrar en remisión parcial, lo que refleja una fuerte respuesta autoinmune y destrucción más agresiva de células β ;^{10,11} caso contrario ocurre en la adolescencia.¹¹ Asimismo, se ha observado que cuando la enfermedad

inicia con cetoacidosis y si es muy grave, es menos probable que haya remisión.¹² Mientras que en comparación con pacientes positivos para múltiples autoanticuerpos, quienes son negativos o son positivos para un solo autoanticuerpo, tienen mayor posibilidad de desarrollar remisión,¹³ lo mismo sucede cuando hay mejor control de la glucemia como cuando se utilizan dispositivos para el monitoreo continuo de la glucosa (MCG).¹⁴

El objetivo de este estudio fue identificar factores asociados a la remisión parcial en pacientes pediátricos con DM1 durante los primeros 12 meses del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional longitudinal, analítico y retrospectivo, realizado en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Español, el cual es un centro de referencia del sector privado de la Ciudad de México. Se incluyeron 44 pacientes menores de 19 años, con diagnóstico reciente de DM1 durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017. Los pacientes deberían tener seguimiento regular trimestral (tres, seis, nueve y 12 meses) posterior al inicio del tratamiento.

Se revisaron los expedientes para recolectar información sobre requerimientos de insulina (UI/kg/día) y los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Los pacientes que se encontraban en remisión parcial se identificaron mediante el índice IDAA1c, el cual se calcula con la fórmula: $IDAA1c = HbA1c (\%) + [4 \times \text{dosis de insulina (U/kg/día)}]$.^{1,2,7} Un valor de ≤ 9 fue considerado como remisión parcial.^{2,7}

Asimismo, se registró edad, sexo, duración y síntomas antes del diagnóstico (poliuria, polidipsia, pérdida de peso), presencia de infección al diagnóstico, estado nutricional, presencia y gravedad de la cetoacidosis diabética (CAD) y necesidad de hospitalización. De los estudios de laboratorio se recopilaron niveles iniciales de glucosa sérica (mg/dL) y hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Análisis estadístico. El análisis descriptivo fue con medianas, así como valores mínimos y máximos para

las variables cuantitativas; las cualitativas con frecuencia simples y porcentajes. La comparación entre grupos se hizo con las pruebas χ^2 y U Mann-Whitney. Para determinar los factores asociados con la persistencia o pérdida de la remisión parcial se realizó un análisis de regresión logística, con cálculo de razón de momios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El modelo consideró la condición acumulada de pacientes en remisión o no a los 12 meses. Los factores pronósticos considerados fueron edad (menores y mayores de seis años), estado nutricional al diagnóstico (obesidad, normal, desnutrición), presencia de cetoacidosis al diagnóstico, hipoglucemia, uso de MCG, y el uso de bomba de infusión de insulina. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 21.0.

Aspectos éticos. El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación del hospital, considerado como un estudio sin riesgo. Se mantuvo el anonimato y confidencialidad de los datos de los pacientes.

RESULTADOS

La edad de los 44 pacientes tuvo una variación de dos a 18 años, con una mediana de nueve años, con predominio discreto de pacientes masculinos (56.8%). En el momento del diagnóstico, 14 (31.8%) se encontraron desnutridos y siete (15.9%) con obesidad; 20.5% tenía antecedente familiar de DM1.

La mediana del inicio de síntomas antes del diagnóstico fue de 20 días (2-33 días); todos presentaron poliuria y polidipsia, 88.6% polifagia, 79.5% pérdida de peso y 11.4% alguna infección. Un poco más de la mitad iniciaron con cetoacidosis diabética (56.8%). La mediana de glucosa al diagnóstico fue de 434.5 mg/dL (de 204 a 800 mg/dL), y 10.2% (de 6.6 a 17.5%) para HbA1c.

En la *Figura 1* se muestra la proporción de pacientes en remisión parcial durante el primer año. Al egreso de la primera hospitalización 4.5% (dos pacientes) la presentaron; a los tres meses otros 28 pacientes la tenían (30 acumulados o 68.2%). A partir de los nueve meses empezó a reducir el número, hasta llegar a 22 (50%) a los 12 meses.

En la *Tabla 1* se muestra la comparación de los datos clínicos entre quienes conservaron o no la remisión parcial. No hubo diferencia en cuanto al sexo y edad. Con respecto al estado nutricional, el grupo con remisión tuvo mayor proporción de pacientes eutróficos (72.3%) en comparación con el grupo sin remisión

(31.8%, $p = 0.006$); en este último grupo había más pacientes con obesidad y desnutrición.

A lo largo del seguimiento, en el grupo con remisión fue mayor la proporción de pacientes con hipoglucemia ($p > 0.05$), y con mejor control de la glucemia ($p = 0.07$). No hubo diferencia en la proporción de pacientes que manejaron la insulina con bomba de infusión.

En el análisis multivariado (*Tabla 2*), sólo dos factores se asociaron con la pérdida de la remisión parcial antes de los 12 meses posteriores al diagnóstico: la edad menor de seis años al diagnóstico, y no disponer de un método de MCG, OR 6.9 (IC 95% 1.06-44.9) y OR 6.7 (IC 95% 1.3-34.4), respectivamente.

DISCUSIÓN

La fase de luna de miel o remisión clínica parcial de la DM1 se considera una ventana crítica en el curso de la enfermedad, que tiene implicaciones en el pronóstico a corto y largo plazo; por ejemplo, su presencia se asocia con reducción significativa en el riesgo de complicaciones a largo plazo.¹⁵

En este trabajo se describe la incidencia y factores de riesgo asociados al periodo de luna de miel de un grupo de pacientes pediátricos con DM1 durante el primer año a partir del diagnóstico. Como se describió, a los seis meses 70.5% de nuestros pacientes lo presentaron, lo cual concuerda con estudios previos que reportan entre 42.8 y 70%.^{9,15,16} En cuanto a la duración, en este estudio sólo la mitad se mantuvo en remisión hasta los 12 meses, con un promedio de nueve meses, semejante a los siete meses de otros estudios.¹⁷ En general, la remisión parcial se observa entre el tercer y sexto mes, y se relaciona a la mayor densidad de células β pancreáticas al momento del diagnóstico, las cuales se perderán en los meses siguientes.^{18,19}

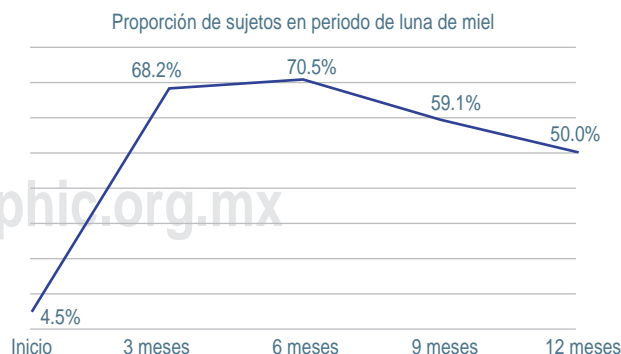


Figura 1: Porcentaje de pacientes en remisión al inicio y a los tres, seis, nueve y 12 meses.

Tabla 1: Comparación entre pacientes que alcanzaron la remisión al año de seguimiento.

	Con remisión parcial (N = 22) n (%)	Sin remisión (N = 22) n (%)	p*
Edad (años), mediana [mín.-máx.]	10 [3-18]	9 [2-15]	0.90 [‡]
Sexo			0.36
Femenino	11 (50.0)	8 (36.4)	
Masculino	11 (50.0)	14 (63.6)	
Estado nutricional			0.06 [§]
Sobrepeso y obesidad	2 (9.1)	5 (22.7)	
Eutrófico	16 (72.3)	7 (31.8)	
Desnutrición	4 (16.1)	10 (45.4)	
Hipoglucemia [¶]			0.26
Sí	3 (13.6)	6 (27.3)	
No	19 (86.4)	16 (72.4)	
Cetoacidosis al diagnóstico			0.76
Sí	12 (54.5)	9 (59.1)	
No	10 (45.5)	9 (40.9)	
Uso de monitoreo continuo			0.07
Sí	14 (63.6)	8 (36.4)	
No	8 (36.4)	14 (63.6)	
Bomba de insulina			1.00
Sí	5 (27.3)	6 (23.3)	
No	16 (72.7)	16 (72.7)	

* χ^2 de Pearson. [‡] U de Mann Whitney. [§] χ^2 tendencia no-lineal. [¶] En algún momento del seguimiento.

Tabla 2: Análisis de regresión logística para determinar la asociación de la pérdida de la remisión parcial dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico.

	OR (IC 95%)
Edad < 6 años	6.9 (1.06-44.9)
No realizar monitoreo de glucosa	6.7 (1.3-34.4)
Hipoglucemia	1.02 (0.15-6.7)
Estado de nutrición	
Sobrepeso y obeso	0.3 (0.04-1.7)
Desnutrido	1.2 (0.2-5.9)
Eutrófico	Referencia
Ausencia de bomba de insulina	0.75 (0.16-3.5)
Sexo femenino	0.42 (0.09-1.8)

OR = odds ratio. IC = intervalo de confianza al 95%.

La menor edad al diagnóstico (< 6 años) fue uno de los factores identificados en este estudio para la presentación y duración del periodo de la remisión parcial, lo cual ya había sido reportado por otros autores.^{17,20-22}

La explicación ha sido el grado de respuesta inmunológica; en los pacientes de menor edad se ha observado mayor descompensación metabólica, niveles más altos de anticuerpos contra células β , respuesta inflamatoria, mayor destrucción celular y, al parecer, menor capacidad regenerativa. Los pacientes menores de cinco años suelen iniciar con cetoacidosis grave, y menor probabilidad de presentar remisión parcial.^{1,9,15,23}

El otro factor asociado fue el adecuado control glucémico vinculado con un MCG. En población pediátrica con DM1 existe mayor variabilidad en los niveles de glucosa por mayor sensibilidad a insulina y conductas alimentarias erráticas; los dispositivos ayudan a contribuir en un mejor apego al tratamiento y, por lo tanto, evitar una carga extra en las células β pancreáticas residuales.²⁴ Se ha descrito que mantener niveles normales de glucemia o discreta hiperglucemia temprana conduce a una rectificación inmunológica en la que las células β se hacen menos inmunogénicas, permitiendo mayor tiempo de su preservación. Lo anterior se manifiesta con aumento del periodo de remisión.^{15,25} En el estudio CITY se demostró que un mejor control glucémico en pacientes con monitoreo

continuo de glucosa²⁶ se asoció con mayor frecuencia de remisión parcial. En el consenso publicado en 2012 por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (IS-PAD, por sus siglas en inglés) se concluyó que el uso del MCG era apropiado en niños y adolescentes, pues los sensores en tiempo real tienen mejor efectividad para el control glucémico frente al monitoreo con glicemia capilar, lo que se refleja en niveles menores de HbA1c.²⁷

Es de mencionar que no encontramos asociación del sexo y el inicio con cetoacidosis con la presencia de remisión parcial. Existen estudios que indican mayor probabilidad de presentar remisión en pacientes de sexo masculino.^{23,28}

En este estudio se deben considerar sus limitaciones, como el reducido número de pacientes, la naturaleza retrospectiva, y de que se trata de una población de atención privada. Pero, la principal fortaleza es el seguimiento estrecho de los pacientes, con el que se pudo confirmar su estado metabólico.

REFERENCIAS

- Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndal H et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(4): 218-226.
- Wang Y, Gong C, Cao B, Meng X, Wei L, Wu D et al. Influence of initial insulin dosage on blood glucose dynamics of children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(3): 196-203.
- Kara O, Esen I, Tepe D. Factors influencing frequency and duration of remission in children and adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5996-6001.
- Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, Bel J, Vives-Pi M. Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(5): 307-315.
- Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998; 128(7): 517-523.
- Thraill KM, Moreau CS, Swearingen C, Rettiganti M, Edwards K, Morales AE et al. Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic β -cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(10): 1023-1030.
- Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, Holl RW, Hoey H et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(8): 1384-1390.
- Bizzarri C, Benevento D, Ciampalini P, Patera Ippolita P, Schiaffini R, Migliaccio A et al. Clinical presentation and autoimmune characteristics of very young children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23(11): 1151-1157.
- Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(2): 101-107.
- Nwosu BU. Partial clinical remission of type 1 diabetes mellitus in children: clinical applications and challenges with its definitions. *Eur Med J Diabetes*. 2019; 4(1): 89-98.
- Tang R, Zhong T, Wu C, Zhou Z, Li X. The remission phase in type 1 diabetes: role of hyperglycemia rectification in immune modulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec; 10: 824.
- Zhong T, Tang R, Gong S, Li J, Li X, Zhou Z. The remission phase in type 1 diabetes: Changing epidemiology, definitions, and emerging immuno-metabolic mechanisms. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(2): e3207.
- Dost A, Herbst A, Kintzel K, Haberland H, Roth CL, Gortner L et al. Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115(1): 33-37.
- Scholin A, Torn C, Nystrom L, Berne C, Arnqvist H, Blohmé G et al. Normal weight promotes remission and low number of islet antibodies prolong the duration of remission in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21(5): 447-455.
- Passanisi S, Salzano G, Gasbarro A, Urzi Brancati V, Mondio M, Pajno GB, et al. Influence of age on partial clinical remission among children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(13): 4801.
- Marino KR, Lundberg RL, Jasrotia A, Maranda LS, Thompson MJ, Barton BA et al. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176860.
- Chobot A, Stompór J, Szyda K, Sokolowska M, Deja G, Polanska J et al. Remission phase in children diagnosed with type 1 diabetes in years 2012 to 2013 in Silesia, Poland: An observational study. *Pediatr Diabetes*. 2019; 20(3): 286-292.
- Nagl K, Hermann JM, Plamper M, Schroder C, Dost A, Kordonouri O et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(6): 428-434.
- Pozzilli P, Manfrini S, Buzzetti R, Lampeter E, Leeuw ID, Iafusco D et al. Glucose evaluation trial for remission (GETREM) in type 1 diabetes: a European multicentre study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 68(3): 258-264.
- Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab*. 2002; 15(4): 246-251.
- Visalli N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E et al. A multi-centre randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). *Diabetes Metab Res Rev*. 1999; 15(3): 181-185.
- Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9(3 Pt 1): 197-201.
- Bowden SA. Partial remission (honeymoon phase) in type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in Clinical Drug Research-Diabetes and Obesity*. 2021; 7(9): 1-20.
- Patton SR, Williams LB, Eder SJ, Crawford MJ, Dolan L, Powers SW. Use of continuous glucose monitoring in young children with

- type 1 diabetes: implications for behavioral research. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(1): 18-24.
25. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A randomized clinical trial assessing continuous glucose monitoring (CGM) use with standardized education with or without a family behavioral intervention compared with fingerstick blood glucose monitoring in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(2): 464-472.
26. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323(23): 2388-2396.
27. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents (*). *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(3): 215-228.
28. Schloot NC, Hanifi-Moghaddam P, Aabenhus-Andersen N, Alizadeh BZ, Saha MT, Knip M et al. Association of immune mediators at diagnosis of Type 1 diabetes with later clinical remission. *Diabet Med*. 2007; 24(5): 512-520.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.