

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN PEDIATRÍA: ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GANDÍA, VALENCIA, ESPAÑA

María Carmen Rodríguez Pérez (1), Marta Revert Gomar (2),
Alejandro Fernández Calatayud (2), Ana María García Miguel (3),
Sandra Marco Campo (4), Nelson Orta Sibú (5), Jose Miguel Sequí Canet (6)

Recibido: 05/09/2020
Aceptado: 01/12/2020

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en pediatría y reviste importancia socio-sanitaria. Estudios europeos reportan aumento de incidencia y prevalencia en los últimos años y la incidencia en <15 años en España es: 17,69 casos/100.000 habitantes/año con cetoacidosis al debut en 25-40%

Objetivo: Evaluar la casuística en el Hospital Universitario de Gandía, Valencia, España, y determinar la incidencia en el departamento de salud, definir características clínico-analíticas y epidemiológicas al debut, revisar enfoque diagnóstico-terapéutico y planificar los recursos asistenciales.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo/prospectivo, de pacientes menores de 15 años con DM1, atendidos durante el periodo enero 2004-diciembre 2017. Datos recogidos del registro institucional de DM1.

Resultados: Incidencia: 15,8 casos/100.000 hab/año, similar distribución por sexo, 92,5% españoles y 7,5% extranjeros, edad promedio al diagnóstico: 8,1±4 años, predominio en otoño-invierno. Antecedentes familiares de DM1 o 2 en 56% de los casos. Comorbilidad en 26,8%, siendo tiroiditis la más frecuente. Anticuerpos Anti-GAD u otros positivos en 86,5% de debuts. Valores de pH al ingreso: 7,3 ± 0,1 y HbA1c 10,7±2,7. Debut con cetoacidosis 39,4%.

Conclusiones: La incidencia global de DM1 es similar a las publicadas en los últimos años, pero más elevada durante el periodo 2009-2012. La frecuencia de cetoacidosis al debut fue alta, disminuyendo los últimos 5 años. Se detectó alto porcentaje de pacientes con autoanticuerpos positivos, antecedentes familiares de diabetes y patologías autoinmunes asociadas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, diabetes juvenil, diabetes infantil, diabetes tipo 1.

DIABETES MELLITUS TYPE 1 IN PEDIATRIC PATIENTS: ANALYSIS OF THE CASUISTIC AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF GANDÍA. VALENCIA, SPAIN

SUMMARY

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is one of the most common chronic diseases in childhood and it is relevant in public health. European studies have reported an increase in the incidence and prevalence rate of DM1 in recent years, with a mean around 17.69/100,000 inhabitants/year. Range of diabetic ketoacidosis debut corresponds to 25-40% of the cases.

Objectives: To evaluate the casuistic of DM1 in the University Hospital of Gandia, Spain, and to calculate the incidence of DM1 among the pediatric patients of the health department, to define the epidemiological and clinical-analytical characteristics of DM1, to analyse possible etiological factors and the diagnostic-therapeutic approach and to implement the necessary health service planning.

Methods: descriptive and prospective-retrospective study which includes data of all patients <15 years with DM1 debut attended between January 2004 and December 2017. The data was obtained from the DM1 institutional register.

Results: Global incidence rate: 15.8 cases/100,000 inhab/year, similar distribution by sex, 92.5% spaniards and 7.5% foreigner patients. Mean age: 8.1±4 years. Predominance during winter-autumn seasons. Family background of diabetes in 56%. Comorbidity in 26.8%, mainly thyroiditis. Anti-GAD antibodies or other positive antibodies in 86.5%. pH values at admission: 7.3±0.1 and HbA1c 10.7±2.7. 39.4% presented with ketoacidosis.

Conclusions: Global incidence rate is similar to others reports. The ketoacidosis rate at debut was high, although decreased during the last 5 years. A high percentage of patients with positive antibodies, family history and other associated autoimmune pathologies was found.

Keywords: Diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis, Juvenile diabetes, Childhood diabetes, Type 1 diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en la infancia y adolescencia y se caracteriza por hiperglucemia crónica resultante de la interacción de factores ambientales y genéticos, que determinan deficiencia en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas. En la actualidad existen varios tipos de insulinas con distintos perfiles de acción que podrían ser utilizadas en forma asociada para imitar el patrón de secreción fisiológica (1). La primera clasificación mundialmente aceptada de DM fue publicada en 1979 por el National Diabetes Data Group (NDDG) (2). Se reconocieron dos formas principales, que se denominaron: DM insulino-dependiente (DMID, diabetes tipo 1) y DM no insulino-dependiente (DMNID, diabetes tipo 2).

- (1) Médico Pediatra (Área afín: Endocrinología). Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandía, Valencia, España.
- (2) Médico Pediatra. Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandía, Valencia, España.
- (3) Médico Pediatra. Hospital Quirón Salud. Málaga, España
- (4) Médico Pediatra. Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandía, Valencia, España
- (5) Profesor Titular de Pediatría y Nefrología, Universidad de Carabobo. Valencia Venezuela. Profesor Visitante y asesor de investigación y publicaciones. Hospital Universitario "Francisco de Borja", Gandía, Valencia. España
- (6) Jefe del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandía, Valencia, España

Autor de correspondencia: Nelson Orta Sibú.
Correo Electrónico: nelson.orta@gmail.com
Telefono : + 34 642 965234

Posteriormente se hicieron cambios en la clasificación, pasando a utilizarse los términos de Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 1 (DM1), se debe a la destrucción de células β pancreáticas, lo que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Dentro de ésta se distinguen dos subtipos:

- Diabetes tipo 1 inmunomediada: Resultado de una destrucción autoinmune de células β . En 85-90% de los individuos afectados, son positivos al momento del diagnóstico alguno de los siguientes marcadores de inmunidad pancreática: autoanticuerpos contra: células de los islotes, antiinsulina, contra la descarboxilasa del ácido glutámico y contra las tirosín-fosfatasas. En esta existe estrecha relación con el sistema HLA.
- Diabetes tipo 1 idiopática o diabetes tipo 1B: Existe insulinoopenia y tendencia a la cetoacidosis, no relacionada con mecanismos autoinmunes. Este tipo no está claramente reconocido en población caucásica, en la que no se ha encontrado relación entre la existencia o no de autoanticuerpos y la severidad en la presentación de la enfermedad. Además, la negatividad de los autoanticuerpos al diagnóstico no descarta la posibilidad de un proceso autoinmune en curso (3).

La DM1 por su frecuencia y su cronicidad tiene importancia social y sanitaria mundial y, los estudios epidemiológicos sirven para conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad por áreas geográficas y observar su evolución en el tiempo, ayudando a planificar recursos asistenciales. También permiten el estudio de los posibles factores etiológicos, y analizar la influencia que puedan tener en la incidencia del proceso (4,5). Hasta la década de los 1970 fueron escasos los estudios sobre incidencia de DM1 (6). En 1983 se reunió en Filadelfia un grupo de expertos para estandarizar los registros de incidencia y, a partir de entonces se comenzaron a desarrollar, permitiendo comparación entre diferentes áreas, encontrándose variabilidad geográfica en la distribución mundial de la enfermedad (7). De allí nació el "Diabetes Epidemiology Research International Group", primer grupo internacional de estudio epidemiológico de la DM1. En 1985 se realizó en Madrid una segunda reunión para debatir las dificultades surgidas en los registros y consensuar líneas de acción a futuro (8). Además, se describió la aplicabilidad del método captura-recaptura al estudio de la incidencia de la DM (9).

A finales de la década de 1980 comenzaron estudios multicéntricos para conocer la distribución mundial de la DM1, destacando el proyecto EURODIAB en Europa y el Multinacional Project for Childhood Diabetes o Diabetes Mondiale (DIAMOND) a nivel mundial. España participa en el primero, y sus resultados han sido comunicados, encontrándose variabilidad de las tasas de incidencia de DM1 entre los diferentes países participantes, desde 3,2 casos/100.000 hab/año en Macedonia hasta 40,2 casos/100.000 hab/año en Finlandia; con un gradiente norte-sur en la incidencia de la

enfermedad e incidencia mayor en el norte de Europa; también se ha detectado una tendencia al aumento de la incidencia de DM1 en Europa en los últimos años, siendo más marcado en pacientes del grupo de 0-4 años. Se especula que la causa de este incremento sea ambiental (10-12).

El proyecto DIAMOND fue iniciado por la Organización mundial de la Salud (OMS) en 1990 para estudiar la incidencia de DM1 en el mundo y su evolución hacia el año 2000. Recogió datos de niños hasta 14 años de edad a través de registros de base poblacional. Las tasas de incidencia más altas se encontraron en Europa y EEUU (13). El primer estudio epidemiológico de DM1 en España fue reportado en la Comunidad de Madrid con datos obtenidos a través de un registro estandarizado, entre 1985 y 1988 (14). Posteriormente se inició un registro en Cataluña (15). En 1996 el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes publicó recomendaciones metodológicas para estudios de incidencia mediante registros estandarizados de DM1. Desde entonces se han realizados estudios epidemiológicos de DM1 en diferentes áreas del país, recogiendo en la publicación "Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en España", con revisión completa de los resultados y la metodología de los estudios epidemiológicos de DM1 hasta 2013. La incidencia estimada en esta población fue 17,6 casos/100.000 habitantes/año (16). Posteriormente han seguido reportes, en los que se recoge la incidencia de DM1 en menores de 15 años. Llama la atención la alta tasa de incidencia total en Gran Canaria que es de 30,48 casos/100.000 habitantes/año no existiendo estacionalidad ni diferencias por el sexo y la de Navarra que es de 21,5 casos/100.000 habitantes/año con incidencia mayor en las regiones del sur. En la Comunidad de Madrid esta cifra también se sitúa por encima de la media. En Asturias sin embargo se sitúa por debajo de la media de España, siendo de 15,6 casos/100.000 habitantes/año (17-25).

A pesar de todo esto y como lo describe Forga, siguen existiendo "luces y sombras" en la epidemiología de la DM1. Los datos obtenidos a partir de numerosos estudios con respecto a la incidencia, prevalencia, tendencias y características al comienzo de la DM1: edad, sexo, raza, agrupación familiar y estacionalidad supondrían las luces que la epidemiología aporta al estudio de la diabetes; las sombras estarían representadas por las limitaciones en la recogida de los datos, la calidad de algunos registros y la falta de resultados obtenidos en cuanto a eficacia, al seguir las pistas que la epidemiología ha proporcionado (26). Cabe destacar otros estudios epidemiológicos sobre DM1 a nivel mundial, siendo la incidencia anual similar a la descrita en estudios previos (12,8-18,4) (27,28).

Otro aspecto importante a describir en el estudio de DM1 son las características clínico-analíticas al debut. En el debut típico el paciente acude a urgencias después de días o semanas de no encontrarse bien (menos tiempo en niños pequeños) con historia de poliuria, polidipsia y pérdida de peso. La polifagia suele estar ausente en el niño porque la cetonemia pre-

coz induce anorexia. La cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico está habitualmente entre 25-40 % de los casos (29). Ésta se define por la combinación de cetosis (cetonemia y cetonuria), acidosis metabólica e hiperglucemia.

Los objetivos del presente estudio es aportar datos de una casuística hospitalaria de catorce años de DM1 en un centro de referencia comarcal y determinar la incidencia en población pediátrica del Departamento de Salud de Gandía (Comunidad Valenciana, España), así como definir características clínico-analíticas y epidemiológicas al debut. Con ello se podrían orientar futuros estudios clínicos y epidemiológicos, evaluar y mejorar el enfoque diagnóstico-terapéutico y planificar recursos asistenciales.

MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo. Se incluyeron todos los casos diagnosticados de DM1 y evaluados en la institución, entre el 1 de enero 2004 al 31 de diciembre 2013 de forma retrospectiva y, prospectivamente desde el 1 de enero 2014 al 31 de diciembre 2017, excluyendo pacientes con residencia local inferior a seis meses.

La fuente primaria de información es el registro de diabetes de la sección de endocrinología pediátrica del Hospital “Francisc de Borja” de Gandía (hospital público). No existen hospitales privados en el departamento de salud, por tanto, todos los debuts diabéticos son remitidos a urgencias de este hospital.

La exhaustividad del registro de DM1 se evaluó mediante el método de captura y recaptura y fue 98,5%, lo que demostró fiabilidad en la recolección de datos.

Los criterios diagnósticos de DM actuales y los utilizados en el estudio fueron (30):

- Síntomas clásicos de diabetes y glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en cualquier momento del día, independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l).
- Glucosa plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

En ausencia de hiperglucemia clara con descompensación metabólica aguda, estos criterios son confirmados con segunda medida de glucemia. La sobrecarga oral de glucosa no se recomienda actualmente

de manera rutinaria. Se consideraron criterios diagnósticos de DM1: la positividad de los anticuerpos contra la descarboxilasa ácido glutámico (anti GAD) y/o contra las células de los islotes y/o antiinsulina y/o contra las tirosina-fosfatasas, aunque este último es un marcador débil y no específico, junto con la persistente necesidad de tratamiento insulínico o, cuando los anticuerpos eran negativos, las características del debut (sintomatología florida y rápida evolución, con presencia de cetosis o cetoacidosis) y persistente necesidad de tratamiento insulínico.

Para el cálculo de las tasas de incidencia (en unidades de 100.000 personas en riesgo por año) se utilizaron los datos del Instituto Nacional de Estadística sobre el censo de la Comunidad Valenciana al inicio de cada año estudiado. La estimación de las tasas e intervalos de confianza al 95% (IC95%) se realizó asumiendo una distribución subyacente de Poisson.

Se registraron otros datos epidemiológicos para el mejor conocimiento de la DM1: porcentaje de debuts según edad, porcentaje de debuts según sexo, porcentaje de extranjeros/españoles entre los debuts, estacionalidad de los mismos.

Se analizaron las características clínico-analíticas en el momento del debut: HbA1c, pH capilar para valorar existencia de cetoacidosis, presencia de autoinmunidad, existencia de enfermedades asociadas, existencia de antecedentes familiares.

RESULTADOS

Durante los 14 años estudiados se registraron 67 nuevos casos de DM1, lo que corresponde a una incidencia global de 15,8 casos/100.000 hab/año (IC95%: 10,42- 21,22). Grado de exhaustividad 98,5 %. Los años en los que la tasa de incidencia anual fue mayor corresponden al periodo 2009-2014 con un descenso de esta en los últimos 3 años (Figura 1).



Figura 1
Diabetes mellitus tipo 1 en pediatría. Incidencia anual.
Hospital Universitario de Gandía. Valencia. España. 2004-2017

Distribución por sexo: 52,2% del número de debuts diabéticos fueron varones y 47,8% mujeres. Procedencia: 92,5% españoles y 7,5% extranjeros. Marruecos fue el país extranjero predominante. La edad al diagnóstico fue de 8,1±4 años. El 23,9% de los casos se presentaron en niños de 0-4 años, 34,3% 5-9 años y 40,3% 10-14 años. En los últimos 5 años el porcentaje de debuts en menores de 5 años aumento a 39,1% del total de casos.

Respecto a la estacionalidad, si bien no se encontró efecto de la estación al nacer sobre la incidencia de la DM1, sí se observó una estacionalidad al debut. Las razones de tasas de primavera e invierno, ajustadas por las demás variables, fueron mayores que las de verano; meses con mayor incidencia fueron diciembre y abril. Se encontraron antecedentes familiares de DM tipo 1 en el 17,8 % de los casos y de tipo 2 en 38 % de los casos.

Comorbilidad: enfermedades asociadas al debut en 26,9% de los casos (Tiroiditis 36,8%, celiacía 31,5%, nefropatías 10,5%, trastornos psicomotores 15,79%). Los anticuerpos fueron positivos en 86,6% de los casos en debut. Otros valores analíticos al ingreso: pH 7,3±0,1 y HbA1c 10,7±2,7. Debutaron con cetoacidosis 39,4% siendo el pH <7,1 en el 7,5% de éstos.

DISCUSIÓN

La incidencia global de DM1 en la presente serie es similar a la reportada en los últimos años, siendo elevada entre 2009 y 2014 en los que llegó a alcanzar 23 casos/100.000 hab/año disminuyendo en los últimos 3 años del estudio. La frecuencia es similar por sexo y hubo aumento de la prevalencia de debuts diabético en niños de 0-4 años en los últimos 5 años, similar al descrito en otros estudios (4). En España, la DM1 predomina en las comunidades del sur. La DM1 suele debutar en los meses fríos, en las estaciones de otoño e invierno, o al inicio de primavera. Weets y col (31) limitaban la influencia estacional en el debut, con predominio entre noviembre y febrero, a los varones mayores de 10 años, HLA-DQ2/DQ8 negativos, mientras que en Australia no observan diferencias estacionales en el momento del diagnóstico (32). En Navarra existe un predominio en primavera e invierno. En este estudio se observó mayor incidencia en otoño, invierno e inicio de primavera, lo cual; coincide con la mayoría de los datos publicados, pero esta diferencia es independiente del grupo de edad y demás variables analizadas.

En general no se encontró ningún efecto de la estación al nacer del paciente sobre la incidencia de DM1. No obstante, algunos autores han comunicado que los casos incidentes se observan más frecuentemente en nacidos en primavera y verano. Se ha propuesto que las infecciones virales y el valor de vitamina D de los niños, o de sus madres durante el embarazo, estarían detrás de esta variación estacional. La variabilidad geográfica (cuando en un hemisferio es verano, en el otro es invierno), la duración del período de estudio y la edad al

debut, son las probables variables relacionadas con la disparidad de resultados (17-26).

La incidencia de cetoacidosis al debut fue de 39,4%, siendo esta alta, pero ha disminuido en los últimos 5 años, probablemente por el mejor conocimiento profesional y de la población sobre DM. Como es esperable, se confirma un porcentaje elevado de pacientes con autoanticuerpos positivos, antecedentes familiares de diabetes y patologías autoinmunes asociadas. En este estudio destaca el alto grado de exhaustividad utilizado y un sistema de recogida de datos uniforme y fiable, la existencia de un registro de DM1 institucional, así como la recaptura de posibles casos de DM1 desde la historia clínica informatizada de consulta externa. Otro aspecto importante es la amplitud del periodo de seguimiento, el periodo de catorce años es igual o superior a otros reportes, y aunque el número de debuts no es elevado en términos absolutos, muestra la frecuencia regional.

En conclusión, se encontró una incidencia de DM1 similar a la descrita en otros estudios en edad pediátrica. Se observa variación estacional con mayor incidencia de debut en primavera e invierno. Es pertinente investigar causas que subyacen en estas variaciones. Este estudio es uno de los pocos artículos sobre el tema en la Comunidad Valenciana (33-34), por lo que con este estudio se contribuye al conocimiento de la DM1 en esta área geográfica de España.

REFERENCIAS

1. Barrio R, Gussinyé M, Hermoso F, González I, Gómez A, López MJ et al. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Insulinoterapia 2006. Publicación oficial de la SEEP. [Consultado 5/6/2020] Disponible: <https://www.seep.es/images/site/gruposTrabajo/enlaces/INSULINOTERAPIA.pdf>
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
3. Carreras G, Mauricio D, Pérez A, DeLeiva A. Can all newly diagnosed subjects without type 1 diabetes-associated autoimmune markers be classified as type1b diabetics patients? *Diabetes Care* 2000; 23:1715-1716.
4. Conde S, Rodríguez M, Bueno G. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12.
5. Patrick SL, Moy CS, LaPorte RE. The world of insulin-dependent diabetes mellitus: What international epidemiologic studies reveal about the etiology and natural history of IDDM. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5:571-578.
6. LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: The importance of registries. *Diabetes Care*.1985;8 Suppl 1:101-7.
7. Recommendations from the International Workshop on the Epidemiology of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Pennsylvania October 1983. *Diabetes Care*. 1985;8 Suppl 1: 5-9.
8. Green A, King H, Laporte RE. Workshop on diabetes registers: the role of IDDM registers in diabetes research and care. In: Serrano-Ríos M, Lefebvre JP, editors. *The role of IDDM registers in diabetes and care*. *Diabetes*1985. Elsevier; 1985: 443-448.

9. LaPorte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S. Counting diabetes in the next millennium: Application of capture-recapture technology. *Diabetes Care*. 1993;16:528-34.
10. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B3-8.
11. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. The EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: A multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-2033.
12. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142-7.
13. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
14. Serrano-Ríos M, Moy CS, Martín-Serrano R, Minuesa-Asensio A, de Tomas Labat ME, Zarandieta-Romero F et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990;33:422-424.
15. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia, Spain. The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1992;35:267-271.
16. Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Martull P et al. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol* 1996;12:24-28.
17. Forga L, Tamayo I, Berrade S. Incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009-2016). *An Sist Sanit Navar* 2018;41(1).
18. Mayoral B, Riaño I, Rodríguez C, Labra R, Díaz L, Menéndez E. Epidemiology of diabetes in Asturias: 2002-2011. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(2): 68-73.
19. Osorio S, Riestra MDR, López R, Alonso F, Oltra E. Type 1 diabetes mellitus prevalence and care in children under 15 years old in Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(3): 188-194.
20. Nóvoa Medina Y. Change over time in the incidence of type 1 diabetes mellitus in Spanish children. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65:65-67
21. Forga L, Tamayo I, Chueca M, Ibáñez B, Sainz de los Terreros A, Goñi MJ; en representación del Grupo de Estudio de Diabetes tipo 1 de Navarra. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre stabilized in the last eight years. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5): 274-279.
22. Forga L, Tamayo I, Berrade S, Ibáñez B, Rodríguez RM, Goñi MJ. Incidence of type 1 diabetes in Navarre (2009-2016): higher in the southern regions of the autonomous community. *An Sist Sanit Navar*.2018;41(1):69-74.
23. Novoa Y, de La Cuesta A, Caballero E, de Gauna MR, Quinteiro S, Domínguez A et al. Epidemiology of Childhood-onset type 1 diabetes in Gran Canaria (2006-2020). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;67(10): 658-664.
24. Torrabias-Rodas M, Feliu-Rovira A, Porcar-Cardona I, Altimiras-Roset J. High incidence of type 1 diabetes in immigrant population of Osona and Baix Camp. *An Pediatr (Barc)*.2017;86(4):176-181.
25. Ortiz-Marrón H, Del Pino Valero V, Esteban-Vasallo M, Zorrilla Torras B, Ordoñas Gavin M. Evolution of the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Community of Madrid, 1997-2016. *An Pediatr (Barc)*.2020. Oct 2: S1695-4033(20)30293-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.08.005.
26. Forga L, Goñi MJ. Luces y sombras en la epidemiología de la diabetes tipo 1. *Av Diabetol* 2014;30(2):27-33.
27. Ampt A, vanGemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):901-908.
28. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, Mazur A, Lisowicz L, Beń-Skowronek I et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(2):10
29. Alviso RD, Blanco CF. Evolución clínico-laboratorial de la cetoacidosis diabética en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo I ingresados a la Urgencia Pediátrica del Hospital de Clínicas. *Pediatr (Asunción)*. 2017; 42(3):198-204. [Consultado 5/6/2020] Disponible: <https://www.revistasapp.org/index.php/pediatria/article/view/89>.
30. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl27:7-19.
31. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rومان RP, De Block C et al. The Belgian Diabetes Registry. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8 negative-males, which explains the male to female excess incidence. *Diabetologia* 2004; 47:614-621
32. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in western Australia (1985-2010). *Diabetes Care* 2012; 35:2300-2302.
33. Aleixandre FA. Incidencia de la diabetes mellitus tipo I en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Act Ped Esp* 1994;52:147.
34. Galán L, Ortiz L, Aleixandre FA, Jover J. Reducción de la frecuencia de la cetoacidosis diabética en niños de 0-14 años. *Acta Pediatr Esp* 2007;65:309.