

Diabetes Mellitus tipo 1 en menores de 15 años en el Área Sanitaria Sevilla Sur



Mohedano López E. ⁽¹⁾, López-Canti Morales L. F. ⁽¹⁾, Manzanares Rodríguez A. ⁽²⁾, Espino Aguilar R. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Avenida de Bellavista, s/n, 41014 Sevilla
⁽²⁾ Enfermera Educadora en Diabetes. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Avenida de Bellavista, s/n, 41014 Sevilla

Autor para correspondencia: Eduardo Mohedano López: edumohlop@gmail.com

Antecedentes: La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España varía desde los 11,5 casos por 100.000 habitantes/año en Asturias hasta los 27,6 en Castilla-La Mancha. No se disponen de estudios previos en el Área Sanitaria Sevilla Sur.

Objetivo: Analizar las características epidemiológicas de los nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en el Área Sanitaria Sevilla Sur.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se estudia la incidencia de la enfermedad en base a los diagnósticos realizados en Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme en el período 2012-2014.

Resultados y conclusiones: En el Área Sanitaria Sevilla Sur la incidencia anual de diabetes mellitus tipo 1 fue 9,9 casos por cada 100.000 habitantes menores de 15 años, situándose entre las regiones de incidencia intermedia según el proyecto DIAMOND de la Organización Mundial de la Salud.

La mayor incidencia se encontró en varones (12/100.000/año) y en el grupo de edad 5-9 años (14,4/100.000/año).

Se describió un patrón de estacionalidad caracterizado por un mayor número de casos diagnosticados en los meses de otoño e invierno frente a los meses de primavera y verano.

La cetoacidosis diabética estuvo presente en el momento del diagnóstico en el 16,7% de los casos, siendo más frecuente en el sexo femenino y en el grupo 0-4 años.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Incidencia. Área Sanitaria Sevilla Sur. Niños. Cetoacidosis.

Type 1 Diabetes Mellitus in children under 15 in the Southern Seville Health Area

Background: The incidence of type 1 diabetes mellitus in children under 15 in Spain varies from 11,5 cases per 100.000/year in Asturias to 27,6 in Castilla-La Mancha. Previous studies haven't been found in the South of Seville.

Objective: To analyze the epidemiological characteristics of the new cases of type 1 diabetes mellitus in children under 15 in the South of Seville.

Methods: An observational, descriptive and retrospective study in which the incidence of the disease is studied through the number of diagnosis made in Pediatric Urgencies of Nuestra Señora de Valme University Hospital from 2012 to 2014.

Results and conclusions: In the South of Seville, the incidence of type 1 diabetes mellitus in children under 15 was 9,9 cases per 100.000/year. Therefore, it is an area of intermediate incidence according to the DIAMOND Project of the World Health Organization.

The highest incidence was found in males (12/100.000/year) and in the age group 5-9 years (14,4/100.000/year).

A seasonal pattern was described since it was reported a higher occurrence of type 1 diabetes mellitus during the Autumn and Winter months than during the Spring and Summer months.

Diabetic ketoacidosis was observed in 16,7% of patients at the onset of type 1 diabetes mellitus. A higher occurrence of diabetic ketoacidosis was confirmed in females and in the age group 0-4 years.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Incidence. Southern Seville Health Area. Children. Diabetic ketoacidosis.

Recibido: 22-09-2015 Aceptado: 15-11-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(2):22-27

Antecedentes y objetivos

La diabetes mellitus tipo 1 se encuentra entre las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia y la adolescencia y se caracteriza por un déficit absoluto de insulina debido a la destrucción de las células beta del páncreas, lo cual conlleva alteraciones en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, siendo la hiperglucemia crónica la principal característica bioquímica y la responsable de las complicaciones a largo plazo sobre diferentes órganos y sistemas.

Se trata de una enfermedad poligénica en la que los genes de la región HLA (DQ alfa, DQ beta, DR3/4) suponen los principales factores de susceptibilidad genética. Con respecto a los genes no HLA, se encuentran entre otros el PTPN22, el ERBB3e y el CTLA4. El riesgo de desarrollar la enfermedad es aún mayor si existen antecedentes de primer grado.^{1,2}

En la patogenia de la diabetes mellitus tipo 1 no solo parecen intervenir factores genéticos, sino también ambientales, como determinados virus así como la introducción precoz en la alimentación de proteínas de leche de vaca o cereales.^{1,2}

Entre los factores que influyen en la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 destacan la distribución geográfica, la edad y el grupo étnico.³

A nivel mundial existen grandes variaciones geográficas en cuanto a la frecuencia de la diabetes mellitus tipo 1, fenómeno que sigue sin explicarse bien. En Finlandia se observa la tasa de incidencia más elevada del mundo, hasta 40,2 nuevos casos/100.000 niños/año en ciertas regiones.⁴ Contrariamente, las tasas de incidencia más bajas se encuentran en Venezuela y en algunas partes de China (entre 0,1 y 0,5 casos por cada 100.000 niños).⁵

El grupo EURODIAB, tras un estudio realizado entre los años 1989 y 2008, concluyó que en Europa la inci-

dencia de la diabetes mellitus tipo 1 está aumentando con una media de un 3-4% anual.⁶

En Europa y China parece existir el denominado "gradiente norte-sur", según el cual la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 aumenta conforme mayor es la distancia al ecuador, siendo máxima en los países escandinavos y descendiendo conforme nos acercamos al mar Mediterráneo.⁷ No obstante, este gradiente no se cumple estrictamente, puesto que las cifras de incidencia más altas se registran, además de en Finlandia, en Cerdeña.⁸ Tampoco parece cumplirse en España, pues las cifras más bajas de incidencia se dan en comunidades situadas al norte, y las más altas al sur y centro del país.⁹

Con respecto a España, la prevalencia de diabetes mellitus oscila, según diferentes estudios, entre el 6 y el 12%. Para la diabetes mellitus tipo 1, la prevalencia se sitúa entre el 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con diabetes mellitus.¹⁰ La incidencia media de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España estimada en base a una revisión bibliográfica de publicaciones y comunicaciones es de 17,69 casos/100.000 habitantes/año, variando desde los 11,5 casos/100.000 habitantes/año en Asturias hasta los 27,6 de Castilla-La Mancha.⁹ La incidencia mínima se da entre 0 y 5 años, y la máxima a los 13-14 años.¹⁰

La finalidad del presente estudio es describir las características epidemiológicas de la diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 15 años en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014 en el Área Sanitaria Sevilla Sur.

Entre los objetivos propuestos se encuentran:

- Determinar la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1.
- Conocer el grupo de edad en el que la incidencia es

mayor.

- Comprobar si existen diferencias con respecto al sexo.
- Analizar si existe relación entre la época estacional y el debut de la diabetes mellitus tipo 1.
- Establecer el porcentaje de pacientes que debutan con cetoacidosis diabética.
- Comparar los resultados obtenidos con estudios nacionales e internacionales.

Pacientes y métodos

Tipología: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Población de estudio: Niños y niñas menores de 15 años pertenecientes a las siguientes Zonas Básicas de Salud, que constituyen el Área Sanitaria de Sevilla Sur:

- Alcalá de Guadaíra
- Dos Hermanas
- El Arahal
- El Viso del Alcor
- Las Cabezas de San Juan
- Lebrija
- Los Palacios
- Mairena del Alcor
- Montellano
- Morón de la Frontera
- Utrera

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 tras el ingreso en Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.¹¹ Se determinó la presencia de autoanticuerpos para realizar el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 1 con otros tipos de diabetes.
- Fecha del diagnóstico: entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014.
- Edad inferior a 15 años en el momento del diagnóstico.
- Residencia en cualquier municipio de los anteriormente citados al menos en los 6 meses previos al ingreso.

Criterios de exclusión: Otras formas de diabetes, como diabetes monogénicas, diabetes mellitus tipo 2...

Fuentes de información: Los datos necesarios para la realización del estudio se obtienen a través de las historias clínicas de los pacientes. Este trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético correspondiente.

Variables incluidas en el registro:

- Fecha del diagnóstico.
- Sexo.
- Edad.

- Existencia o ausencia de cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico

Método de investigación:

- Para conocer el número de personas en riesgo se han utilizado los datos de los Padrones de los diferentes municipios, ofrecidos por el Instituto Nacional de Estadística, a fecha 1 de enero de 2012.
- Se han usado Excel 2007 y Minitab 17 para el cálculo de los datos.
- Para la obtención de los resultados nacionales e internacionales se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las publicaciones en diferentes revistas médicas, PubMed y UpToDate acerca de la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años.

Resultados

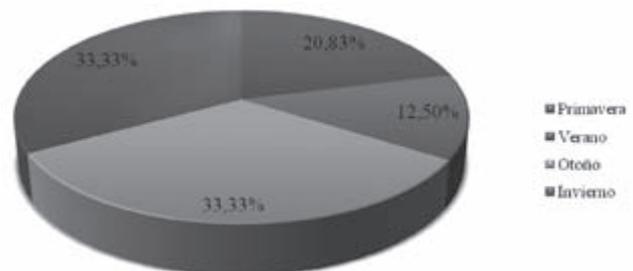
El Área Sanitaria Sevilla Sur incluye a un conjunto de municipios cuya población total es de 432.005 habitantes. La población menor de 15 años engloba a 81.176 habitantes, lo que supone el 18,8% de la población total. De ellos, 41.647 pertenecen al sexo masculino (51,3%) y 39.529 al femenino (48,7%).

Durante el período de tiempo estudiado, el número total de casos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 fue de 24 (7 casos en 2012, 8 casos en 2013 y 9 casos en 2014).

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 7,29±3,19 años.

La relación entre los diagnósticos y la época estacional se expone en la Figura 1.

Fig 1: Porcentaje de casos diagnosticados por estación.



Se establecieron tres grupos en función de la edad, de manera que se diagnosticó la enfermedad en 6 niños cuya edad estaba comprendida entre los 0 y 4 años (25%); en 12 niños cuya edad se encontraba en el rango desde los 5 hasta los 9 años (50%); y en 6 niños que tenían entre 10 y 14 años de edad (25%).

De los 24 casos, 15 fueron diagnosticados en niños (62,50%) y 9 en niñas (37,50%). Asimismo, el sexo masculino fue el predominante en todos los grupos de edad.

La incidencia anual fue de 9,9 casos por cada 100.000 menores de 15 años. La clasificación de la

incidencia de la enfermedad se expone en la Tabla I.¹²

Tabla I. Clasificación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1	
Incidencia anual de diabetes mellitus tipo 1	Valores
Muy baja	< 1 caso por 100.000 habitantes
Baja	Entre 1 y 4,99 casos por 100.000 habitantes
Intermedia	Entre 5 y 9,99 casos por 100.000 habitantes
Alta	Entre 10 y 19,99 casos por 100.000 habitantes
Muy alta	≥ 20 casos por 100.000 habitantes

Fuente: Proyecto DIAMOND de la Organización Mundial de la Salud¹²

Con respecto al sexo, la incidencia en el grupo de varones (12/100.000/año) fue superior a la del grupo de mujeres (7,6/100.000/año).

En cuanto a la edad, la incidencia máxima se halla en el grupo 5-9 años (14,4/100.000/año) mientras que la mínima se encuentra en el grupo 0-4 años (6,9/100.000/año). La incidencia correspondiente al grupo 10-14 años es de 8,2/100.000/año.

En la Tabla II se recogen los valores de incidencia para cada sexo en función del grupo de edad al que pertenecen.

Tabla II. Incidencia según sexo y rango de edad.				
		Número de casos diagnosticados	Población de riesgo	Incidencia/100.000/año
Población masculina	0-4 años	4	14.783	9,0
	5-9 años	7	14.205	16,4
	10-14 años	4	12.659	10,5
Población femenina	0-4 años	2	14.205	4,7
	5-9 años	5	13.501	12,3
	10-14 años	2	11.823	5,6

Por último, el 16,7% de los casos presentaron cetoadicidosis diabética en el momento del diagnóstico. Al comparar los resultados por sexo, se observa una frecuencia mayor en niñas (22,2%) que en niños (13,3%). Por otro lado, al analizarlos por edad, se contempla un claro predominio del grupo 0-4 años, ya que el 33,3% de los niños y niñas de este grupo presentaron cetoadicidosis diabética, frente al 16,7% y al 0% de los niños y

niñas pertenecientes a los grupos 5-9 años y 10-14 años, respectivamente.

Discusión

El Área Sanitaria Sevilla Sur presenta una incidencia similar a la registrada en Madrid¹³ (11,3/100.000/año), Asturias¹⁴ (11,5/100.000/año) y Cataluña¹⁵ (12,3/100.000/año). Asimismo, países europeos como Grecia (9,7/100.000/año), Italia (Marcas, 9,7/100.000/año) y Portugal (Coímbra, 9,7/100.000/año) presentan registros de incidencia parecidos a los obtenidos en nuestro estudio.¹² El hecho de que sean países cercanos y con un clima similar podría sugerir que ciertos factores medioambientales influyen en la incidencia de la diabetes. Su identificación podría favorecer la aparición de nuevas medidas de prevención, lo que llevaría a un inicio más tardío de la enfermedad.

Por otro lado, la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en el Área Sanitaria Sevilla Sur es considerablemente superior a la de regiones sudamericanas (Santiago de Chile, 1,6/100.000/año), africanas (Orán, 5,7/100.000/año) y asiáticas (Pekín, 0,9/100.000/año), con excepción de Kuwait que presenta una incidencia de 18,3/100.000/año.¹² Estos valores son los esperados dado que es bien conocido que la diabetes mellitus tipo 1 es más frecuente en la población caucásica, existiendo notables diferencias raciales.

No obstante, la incidencia en nuestra región es menor que en la mayoría de regiones españolas estudiadas (Aragón¹⁶, Galicia¹⁷, Castilla y León¹⁸, Castilla-La Mancha¹⁹, Navarra²⁰, Málaga²¹, Huelva²²...).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio debemos mencionar la posibilidad de no haber detectado el 100% de los casos, lo que podría conllevar un aumento de la incidencia de la enfermedad en el período estudiado. No obstante, el número de nuevos pacientes que anualmente pasan a formar parte del Programa de Educación Diabetológica guarda relación con los valores de incidencia obtenidos.

Con respecto al sexo, la mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 1 hallada en el grupo de los varones está en consonancia con varias investigaciones realizadas a nivel nacional. En el estudio realizado en Badajoz²³ se constató una mayor incidencia en el sexo masculino (14,7/100.000) frente al femenino (10,7/100.000). Del mismo modo, en el seguimiento llevado a cabo en Aragón¹⁶ durante 20 años también se registraron valores superiores en los niños en comparación con las niñas.

En cambio, en la mayoría de estudios nacionales e internacionales no se describen diferencias significativas en cuanto al sexo y éste no se considera como factor influyente en la incidencia de la enfermedad. Aún así, llama la atención el predominio descrito en el sexo masculino dado que la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune y éstas suelen ser más frecuentes en el sexo femenino.

En relación con la edad, la menor incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en el grupo 0-4 años, especialmente entre los menores de 1 año, se podría explicar mediante la existencia de un período de latencia entre la exposición a los factores medioambientales de riesgo y el inicio de la enfermedad.

Entre los estudios nacionales cuya incidencia máxima corresponde al grupo 5-9 años se encuentran los de Galicia (2001-2002),¹⁷ Castilla y León (2007-2008)¹⁸ y Castilla-La Mancha (2007-2008).¹⁹ Contrariamente, en los trabajos realizados en Navarra (2009-2011)²⁰ y Aragón (1991-2010)¹⁶ la mayor incidencia se halla en el grupo 10-14 años. Todos ellos tienen en común que el grupo 0-4 años presenta los valores más bajos de incidencia.

Por otro lado, la relación entre la época estacional y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se describe también en estudios tanto nacionales (Galicia¹⁷) como internacionales (Grecia²⁴). Determinadas infecciones presentan una distribución estacional similar por lo que podrían estar relacionadas con la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1.

Una forma de presentación frecuente de la diabetes mellitus tipo 1 en niños es la cetoacidosis diabética, sobre todo en los menores de 6 años y en aquellos que pertenecen a una clase socioeconómica más baja.²⁵

Se comprobó que la cetoacidosis diabética ocurrió preferentemente en los grupos de menor edad, sobre todo en el de 0-4 años. En consonancia con estos resultados se encuentran los estudios realizados en Galicia¹⁷ y Finlandia.²⁶ El hecho de que en los niños más pequeños la diabetes pueda ser más difícil de diagnosticar y que en ellos la deshidratación y la acidosis puedan ocurrir más rápidamente explicarían la alta frecuencia de cetoacidosis en este grupo de edad en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

No existe relación aparente entre el número de casos de cetoacidosis y la época estacional en nuestro trabajo ni en la mayoría de estudios nacionales e internacionales, lo que sugiere que los factores ambientales no influyen en la gravedad de la forma de aparición de la diabetes mellitus tipo 1.

En un estudio realizado en 24 centros europeos (EURODIAB) se constató la correlación inversa entre la frecuencia de cetoacidosis diabética y las tasas de incidencia en el lugar de estudio.²⁷ En el estudio de Finlandia²⁶ anteriormente mencionado se observó que el porcentaje de cetoacidosis en niños había disminuido en comparación con estudios previos, lo que va en la línea de las conclusiones obtenidas del estudio EURODIAB. Se especula que debido a la alta incidencia de diabetes en un lugar, sus habitantes conocen mejor los signos y síntomas de la enfermedad y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se realiza antes de que ocurra la cetoacidosis.

Por último, se aconseja la creación de Registros de

casos de diabetes mellitus tipo 1 en ciudades donde aún no existen y la continuación de los estudios ya iniciados con el fin de:

- Planificar los recursos sanitarios en base a la evolución de la incidencia de la enfermedad en los próximos años.
- Conocer los factores medioambientales que pueden influir en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1. Esta información sería necesaria para la adopción de futuras medidas preventivas o nuevos tratamientos frente a la diabetes mellitus tipo 1.

Se recomienda también el desarrollo de campañas de carácter informativo para que tanto pacientes como familiares reconozcan los síntomas y signos de la diabetes y así disminuir la incidencia de cetoacidosis diabética.

Bibliografía

1. Pietropaolo M. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. En: Hirsch IB, section editor. UpToDate. Waltham, MA; 2014.
2. Gómez Gila AL, Luzuriaga Tomás C, Rodríguez Rigual M. Diabetes mellitus tipo 1. Predicción y diagnóstico clínico. En: Hermoso López MF, coordinador. Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2002. p. 1-11.
3. Ji J, Hemminki K, Sundquist J, Sundquist K. Ethnic differences in incidence of type 1 diabetes among second-generation immigrants and adoptees from abroad. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2): 847-850.
4. Barreiro Conde J, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijóo L, Pombo Arias M. Diabetes mellitus infantil: Clasificación, diagnóstico, epidemiología y etiología. En: Pombo M, Editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 748-755.
5. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. En: Wolfsdorf JI, section editor. UpToDate. Waltham, MA; 2014.
6. 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: 2142-2147.
7. Rubio-Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus tipo 1 y otras formas de diabetes por deficiencia de insulina. En: Cruz-Hernández M, director-editor. Tratado de Pediatría. 10ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1006-1020.
8. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: Temporal varia-

tions of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes*. 2013; 62: 3542-3546.

9. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Sigüero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3): 1-12.

10. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. 1ª ed. País Vasco: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2012.

11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 562-569.

12. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J. For the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1516-1526.

13. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, Minuesa Asensio A, De Tomás Labat ME, Zarandieta Romero G, et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (insulín-dependiente) en sujetos de 0-14 años de edad en la Comunidad de Madrid, España. *Diabetologia*. 1990; 33: 422-424.

14. Rivas MF, García del Real S, Díaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J. Grupo de diabetes de Asturias. Oviedo. Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr*. 1998; 11: 63.

15. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Cataluña (España). Grupo de Estudio Epidemiológico Catalán. *Diabetologia*. 1992; 35: 267-271.

16. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J, et al. Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4(1): 13-21.

17. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Grupo de Diabetes Infantil de Galicia. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(2): 123-127.

18. Bahíllo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De la Torre Santos SI, et al. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(1): 15-21.

19. Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez G, Santillana Ferrer L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(2): 83-91.

20. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M. Diferencias por edad y sexo en la incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009-2011). *Gac Sanit*. 2013; 27(6): 537-540.

21. Del Pino de la Fuente A, López-Sigüero JP. Variación en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). XXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58: 122.

22. Bernal E, Jiménez N, Díaz N, García J. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la provincia de Huelva. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 125.

23. Morales Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidencia de diabetes tipo 1 en niños y adultos jóvenes (0-29 años) en la provincia de Badajoz, España, desde 1992 hasta 1996. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 101-104.

24. Kalliora MI, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas CS. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones*. 2011; 10(1): 67-71.

25. Jeha GS, Haymond MW. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children. En: Wolfson JI, section editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2014.

26. Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: Temporal changes over 20 years. *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 861-866.

27. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. EURO-DIAB ACE Study Group. Geographical variation at diagnosis of Type 1 diabetes in children: the EURODIAB Study. *European and Diabetes. Diabetologia*. 2001; 44(3): 75-80.