

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile

Type I diabetes mellitus in Chilean children under 5 years-old: Onset characteristics in contrast with other age groups

Francisca Eyzaguirre C.¹, José Miguel Peláez D.², Carolina Sepúlveda R.², Ximena Gaete V.³, Ethel Codner D.⁴, Nancy Unanue M.⁴, Alejandra Ávila A.⁵, Francisca Ugarte P.⁶, Ricardo Silva A.^{3,7}, Hernán García B.⁷

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de DM1 en niños.

Objetivo: Determinar la frecuencia y características clínicas y de laboratorio al debut de DM1 en niños chilenos menores de 5 años, comparado con los de mayor edad.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron los datos clínicos y de laboratorio de pacientes que debutaron entre 1998-2003 en cuatro centros de Santiago. Se clasificaron en 3 grupos etarios (G): 0-4 (GI), 5-9 (GII) y 10-14 años (GIII) y se compararon según los parámetros descritos.

Resultados: Un 19,7% de los pacientes eran menores de 5 años; GI (n = 27), seguido de aquéllos pertenecientes a GII (43,8%; n = 60) y GIII (36,5%; n = 50). El periodo de síntomas previo al diagnóstico fue más corto en GI; $18,4 \pm 23,7$ vs $26,4 \pm 27,4$ y $40,1 \pm 60$ días ($p < 0,0001$) y su nivel de HbA1c fue más baja; $10,1 \pm 1,7$ vs $11,8 \pm 3,4\%$ en GII ($p < 0,0001$) y $12,4 \pm 2,6\%$ en GIII ($p = 0,028$), respectivamente. No hubo diferencias en la glicemia inicial entre los grupos. La acidosis metabólica fue mayor en GI; pH $7,14 \pm 0,1$ vs $7,19 \pm 0,2$ (GII) y $7,26 \pm 0,1$ (GIII) ($p < 0,0001$) y presentaron más infecciones concomitantes (33%, 20 y 28% respectivamente; $p > 0,05$).

Conclusiones: Un porcentaje importante de las DM1 se inicia en niños < 5 años. Este grupo presenta un cuadro más grave, con mayor acidosis, menores niveles de HbA1c y periodo previo de síntomas, por lo que debe existir alerta para el diagnóstico en este grupo etario.

Palabras clave: Diabetes tipo 1, debut, niños, Chile

ABSTRACT

Background: During the last years, an increase in the incidence of DM1 in infants has been observed.

Objective: To study the number of children younger than 5 years-old diagnosed with DM1 and compare clinical and laboratory features with older children at DM1 onset.

Method: Study of the clinical and laboratory characteristics in subjects diagnosed with DM1 from 1998 to 2003 in Santiago. Patients were classified

according to age in 3 groups: 0-4 (GI), 5-9 (GII) and 10-14 years-old (GIII).

Results: 19,7% cases were younger than 5 years-old (GI n = 27), GII (43,8% n = 60) and GIII (36,5% n = 50). A shorter duration of symptoms was observed in GI ($18,4 \pm 23,7$ vs $26,4 \pm 27,4$) ($p < 0,0001$) and HbA1c levels were lower in GII ($10,1 \pm 1,7$ vs $11,8 \pm 3,4\%$) ($p < 0,0001$) and in GIII ($12,4 \pm 2,6\%$) ($p = 0,028$). Glucose levels were similar among groups ($p > 0,05$) and metabolic acidosis was more severe in GI (pH $7,14 \pm 0,1$ vs $7,19 \pm 0,2$ in GII and $7,26 \pm 0,1$ in GIII) ($p < 0,0001$). A concomitant infectious disease was observed in GI (33%), GII (20%) and GIII (28%) ($p > 0,05$).

Conclusions: An important percentage of DM1 in children presents in subjects younger than 5 years-old. This group showed acute and severe clinical presentation with longer duration of symptoms, severe acidosis and lower HbA1c levels. It is necessary to evaluate carefully in order to suspect the diagnosis in this group.

Key words: Diabetes mellitus type 1, onset, children, Chile)

¹ Pediatra Hospital San Borja Arriarán (HSBA), Campus Centro, Universidad de Chile.

² Pediatra Hospital Parroquial de San Bernardo, Universidad de Los Andes, Santiago.

³ Endocrinólogo Infantil Hospital Roberto del Río (HRR), Campus Norte, Universidad de Chile.

⁴ Endocrinóloga Infantil Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), HSBA, Campus Centro, Universidad de Chile.

⁵ Enfermera Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), HSBA, Campus Centro, Universidad de Chile.

⁶ Endocrinóloga Infantil Hospital Exequiel González Cortés (HEGC), Campus Sur, Universidad de Chile.

⁷ Endocrinólogo Infantil Clínica Santa María, Universidad de Los Andes, Santiago.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 son patologías crónicas que se asocian a morbimortalidad importante a largo plazo. Durante los últimos años se ha observado un aumento significativo en los nuevos casos de DM1 y 2 a lo largo del mundo, así como también en Chile, alcanzando una prevalencia de 4,2% de diabetes en adultos mayores de 17 años de edad, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2003 del Ministerio de Salud de Chile¹. Se prevé que esta cifra podría alcanzar un 8,3% el año 2025^{2,3}.

La DM1 también ha experimentado un incremento de casos en el mundo a partir de 1960⁴. Este aumento ha sido más importante en países como Suecia y Noruega, quienes han reportado un incremento en la incidencia anual de 3,3% y Finlandia un 2,4% preferentemente en pacientes menores de 15 años y de sexo masculino^{5,6,7,8}. En este grupo etario se ha descrito a nivel mundial una incidencia muy variable que va desde 0,1 casos/100.000 habitantes por año en China y Venezuela, hasta 36,5 nuevos casos cada 100.000 habitantes de Cerdeña (Italia) y Finlandia⁷. En términos absolutos, este incremento es semejante en los grupos entre 0-4 años, 5-9 y 10-14 años, siendo más importante en los grupos de menor edad^{9,10}. En el estudio DiaMond (Diabetes Mondiale Project Group) publicado el año 2000, Chile fue clasificado como un país con baja incidencia de DM1 con 2,36 nuevos casos por año cada 100.000 habitantes de Santiago menores de 15 años (datos obtenidos entre 1990 y 1992)^{11,12}. Durante el período 1997-1998, esa cifra aumentó a 4,1/100.000 por año¹³ y a 4,5/100.000 en el período comprendido entre los años 1994-2000¹⁴.

El aumento en la incidencia de DM1 en niños menores de 5 años en las últimas décadas alcanza hasta 2 a 4 veces según las distintas series¹⁵. La principal preocupación de este hecho radica en la dificultad que existe en el manejo de este grupo de pacientes, ya que debido al tratamiento con insulina exógena, pueden presentar hipoglicemias con mayor frecuencia que los adolescentes y adultos. Asimismo, el control metabólico es más difícil que a edades mayores^{15,16}. Para lograr su manejo es necesario considerar las variaciones en la actividad física diaria, la ingesta alimentaria que muchas veces es impredecible, los cuadros infecciosos concomitantes y la dificultad en la administración

de pequeñas dosis de insulina¹⁶. Es importante destacar que este grupo etario es más susceptible de secuelas neurológicas secundarias a eventos de hipoglicemia, respecto a los adolescentes y adultos con DM1¹⁶⁻²⁰. Todo lo anterior lo convierte en grupo de mayor riesgo que requiere un manejo estricto.

El objetivo del presente estudio fue conocer la proporción de niños menores de 5 años que debutaron con esta enfermedad y comparar los parámetros clínicos y de laboratorio al momento del debut de la DM1 entre niños de diferentes edades, provenientes de centros hospitalarios de Santiago de Chile.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron los datos obtenidos retrospectivamente de las fichas clínicas de todos los niños entre 0 y 14 años que debutaron con DM1 entre los años 1998 y 2003, y que fueron ingresados en tres hospitales públicos: Hospital San Borja Arriarán (HSBA), Hospital Roberto del Río (HRR) y Hospital Exequiel González Cortés (HEGC) y una clínica privada de Santiago de Chile (Clínica Santa María). Se registraron los antecedentes médicos personales y familiares, incluyendo antecedentes de DM1 ó 2 en los padres, hermanos y abuelos de los niños pertenecientes al grupo estudiado. Los datos registrados al momento del debut fueron: peso y talla al nacer, duración y tipo de síntomas previos al diagnóstico. Dentro de los exámenes de laboratorio se consignaron; glicemia inicial, gases sanguíneos y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Durante la evolución se registró la presencia de infecciones concomitantes al debut y la duración de la hospitalización.

El total de pacientes reunidos correspondió a 168, pero para el análisis se incluyeron sólo aquellos que contaban con el registro de todos los datos anteriormente descritos.

Para la comparación de los datos, los pacientes se clasificaron de acuerdo a la edad en 3 grupos: grupo I: 0-4 años; grupo II: 5-9 años y grupo III: 10-14 años. Se adoptó esta división para comparar los datos obtenidos, con series de pacientes extranjeros. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de z, t de student y ANOVA, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En nuestra serie se consideró la información proveniente de 137 pacientes. Dentro de ella, un 19,7% (n = 27) de los que debutaron con DM1 eran menores de 5 años (grupo I), seguidos de un 43,8% pertenecientes al grupo II (n = 60) y un 36,5% al grupo III (n = 50). Dentro del grupo I, hubo dos pacientes que debutaron a los 4 meses de edad,

siendo los pacientes más jóvenes del grupo total. No hubo diferencias en la distribución por sexo, con un 50,4% de la serie constituida por varones. En cuanto al peso y talla al nacer, el promedio total del grupo fue $3.270,2 \pm 579$ g y $49,3 \pm 2,6$ cm respectivamente, sin diferencias entre los 3 grupos etarios (Tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes que debutaron en 4 centros de Santiago de Chile entre 1998-2003

Grupo	n	Edad	% Sexo M/F	Peso al nacer (g)	Talla al nacer (cm)
I	27	$2,7 \pm 1$ §	52 / 48 *	$3 122,4 \pm 675,1$ *	$49,3 \pm 3,2$ *
II	60	$7,1 \pm 1,6$ §	50 / 50 *	$3 336,6 \pm 569,3$ *	$49,4 \pm 2,6$ *
III	90	$12,1 \pm 1,5$ §	48 / 52 *	$3 267,6 \pm 534,3$ *	$49,2 \pm 2,3$ *

§ I vs II p < 0,0001 y I vs III p = 0,014 * p > 0,05

Los pacientes del grupo I presentaron un período significativamente más corto de síntomas previos a su hospitalización; $18,4 \pm 23,7$ vs $26,4 \pm 27,4$ y $40,1 \pm 60$ días respecto a los grupos II y III, respectivamente (p < 0,0001) (Figura 1). Los síntomas referidos con mayor frecuencia por los padres fueron irritabilidad (especialmente en los lactantes), decaimiento, poliuria, fiebre y en los preescolares y escolares, polidipsia, enuresis y baja de peso con polifagia.

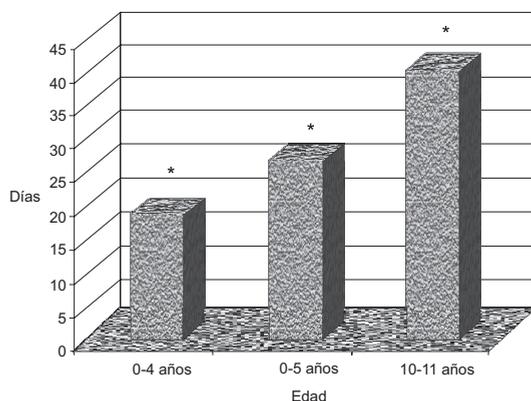


Figura 1. Días de síntomas previos al diagnóstico de DM1 en pacientes según grupo etario. *p < 0,0001.

Los niveles de HbA1c en el momento del debut fueron inferiores en el grupo I respecto a los otros dos grupos etarios (tabla 2). A pesar que la glicemia promedio inicial parece más alta en los pacientes menores de 5 años, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (p > 0,05) (tabla 2). Sin embargo, su nivel de acidosis fue el más alto entre los 3 grupos (p < 0,0001) (tabla 2) y su hospitalización más prolongada; $7,7 \pm 5,9$; $7,4 \pm 3,9$ en GII y $7,1 \pm 4,5$ días en GIII (p < 0,0001).

En el grupo de niños menores de 5 años se observó el porcentaje más alto de infecciones concomitantes, en su mayoría respiratorias y vulvovaginitis; 33% vs 20 y 28% de los grupos II y III respectivamente; diferencias que no fueron significativas entre los 3 grupos etarios (p > 0,05).

Un 45% del total de casos presentó antecedentes familiares de DM, siendo un 90% de ellos, DM tipo 2. En 12 casos fueron familiares de 1° grado (padres y hermanos) y en 50 de 2° grado (abuelos). Hubo 7 pacientes que tenían 2 o más familiares con antecedentes de DM.

Tabla 2: Comparación de los grupos según características clínicas y exámenes de laboratorio al momento del debut

Grupo	Días previos de síntomas	Glicemia (mg/dl)	pH	HbA1c (%)
I	18,4 ± 23,7 ¶	523,7 ± 219,7 *	7,14 ± 0,1 §	10,1 ± 1,7 µ
II	28,4 ± 27,4 ¶	514,9 ± 200,1 *	7,19 ± 0,2 §	11,8 ± 3,4 µ
III	40,1 ± 60 ¶	482,3 ± 198,8 *	7,26 ± 0,1 §	12,4 ± 2,6 µ

¶ grupos: I vs III y II vs III p < 0,0001
 *p > 0.05
 § I vs II y II vs III p < 0.0001
 µ I vs II p < 0,0001: I vs III p=0,011 y II vs III p = 0,028

DISCUSIÓN

El aumento de casos de DM1 que se ha producido en Chile en las últimas décadas incluye un incremento significativo de incidencia en niños menores de 5 años. Si bien la mayoría de los estudios epidemiológicos mundiales evidencian un incremento en los casos especialmente en niños entre 10 y 14 años⁷, y pese a que en Chile la incidencia de DM1 en niños en ese grupo etario sigue siendo significativa (tasa de 4,6 casos/100.000 menores de 15 años en Santiago entre 1986-2000), anualmente se producen más casos nuevos en niños menores de 5 años, incluyendo lactantes (tasa de 2,12/100.000)¹⁴. Cabe destacar que los sistemas de registro nacional han mejorado en las últimas décadas, lo que permite contar con una información más completa de la realidad nacional, haciendo más evidente este aumento en la incidencia.

Un estudio presentado en el Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes el año 2004 incluyó todos los sujetos que debutaron con DM1 en Chile entre 1990 y 2003, según registro de la Fundación de Diabetes Juvenil de Chile. La tasa de incidencia de DM1 se calculó de acuerdo a los datos del Censo Nacional Chileno realizado el año 2002. Se evidenció un aumento desde 127 casos nuevos por año en 1990, a 238 casos anuales en 1998, observándose desde entonces una estabilización del número de casos, cercano a los 250 casos anuales hasta el año 2003. Al analizar en forma independiente el subgrupo de pacientes menores de 15 años, en el período 1998-2003, se observaron 1.092 nuevos casos (correspondientes al 70,6% del total de nuevos casos de DM1 en Chile). Dentro de ese grupo, 221 (20,6%) pacientes correspondieron a niños menores de 5 años. Con estos datos se calculó una tasa de incidencia de 3,2 casos/100.000 habitantes en niños entre 0-4 años, 5,42 en los niños entre 5-9 años y 5,19 casos/100.000 habitantes en pacientes entre 10-14 años. Estos casos se concentraron en las regiones V, RM, VI y III en orden

decreciente de casos, respectivamente (5,22 a 4,95 casos/100.000 habitantes por año). Estos datos, al igual que información publicada por Carrasco et al., han hecho que Chile sea actualmente considerado un país de incidencia intermedia de DM1²¹.

Hasta ahora se desconoce una etiología clara que permita explicar los mecanismos por los cuales se ha producido este incremento en la incidencia de DM1 en niños menores. Sin embargo, existen diferentes factores genéticos y ambientales involucrados. Diversos estudios han descrito que actualmente existiría una mayor penetrancia de los alelos relacionados a diabetes, lo que ha sido atribuido en parte a interacción con inmunizaciones recibidas en la infancia^{22,23}. Un estudio reciente sugiere que la ganancia precoz de peso, así como el elevado índice de masa corporal en niños pequeños, puede predisponerlos a una temprana insulinoresistencia y destrucción de células beta, lo que conlleva a una mayor incidencia de DM1 en este grupo etario²⁴. Lamentablemente, no existen trabajos que avalen con evidencia suficiente la causalidad de estos factores.

Al analizar las características clínicas y de laboratorio en el momento del debut de los pacientes de esta serie, llama la atención que a menor edad el cuadro clínico se presentó en forma más grave y de instalación más rápida. Estos niños presentaron al momento de su hospitalización signos de deshidratación, que en algunos casos fue severa, y compromiso de conciencia (pese a que evaluación neurológica no fue objetivada en todos los casos). Asimismo, la acidosis más acentuada al ingreso y la presencia de un cuadro infeccioso concomitante, probablemente pueden haber determinado una permanencia más prolongada en el hospital. De acuerdo con otras series estudiadas, también se ha observado una mayor proporción de deshidratación, cetoacidosis y compromiso de conciencia en niños menores de 5 años al debutar con DM1^{25,26}.

Estos datos coinciden con series internacionales que también reportan mayor severidad del cuadro clínico al momento del debut en niños de menor edad^{27,28}, presentando también niveles de HbA1c más bajos en grupos de menores de 2 años respecto a niños de 2-4 y 5-15 años. Asimismo, reportan presencia de compromiso de conciencia más pronunciado a menor edad a su ingreso al hospital²⁹.

El hecho que en el grupo de niños menores de 5 años los cuadros infecciosos concomitantes hayan sido más frecuentes, probablemente influyó en el retraso de la sospecha diagnóstica y por ende, del tratamiento. La infección es capaz de enmascarar los síntomas inicialmente, favoreciendo la progresión del cuadro hacia una cetoacidosis al momento del diagnóstico, condición que se observó en algunos pacientes de esta serie. Estos hallazgos también se han observado en otros grupos de niños menores de 5 años²⁸⁻³⁰.

Por otra parte, la destrucción de la célula beta que determina el desarrollo del cuadro clínico de DM1 puede ser más rápida a menor edad durante la infancia. Este hecho se basa en estudios de niños en los cuales los niveles de péptido C, al momento del diagnóstico, son más bajos en especial, en niños menores de 2 años, presentando además niveles inferiores de HbA1c respecto a grupos de mayor edad²⁹. Esta condición permite comprender la severidad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico en este grupo etario. La pérdida de células beta y su función progresa más rápido a menor edad, incluso luego del diagnóstico de la DM1, dificultando el control metabólico posterior²⁹.

Con respecto a los antecedentes familiares de DM,

en esta serie un alto porcentaje de los pacientes tenía familiares de primer o segundo grado con diabetes, siendo DM2 en la mayoría de los casos, lo que ha sido descrito anteriormente. Por otra parte, se sabe que en los gemelos homocigotos la concordancia en el caso de la DM1 alcanza un 50%, lo que sugiere que tanto factores genéticos como ambientales influyen en el desarrollo de la enfermedad. Estudios en pacientes con DM1 han demostrado que sus hijos tienen un riesgo 4-14 veces mayor que la población general de presentar DM1, especialmente cuando la DM1 la presenta el padre. En el caso de la madre, la asociación es más débil y no significativa^{14,31,32}. Asimismo, las niñas entre 0-4 años tienen antecedentes de DM1 en su padre con mayor frecuencia que los varones de su misma edad³¹. En nuestro grupo, se registraron 3 casos de DM1 en hijas de padres con DM1 y ninguno de madre con DM1, coincidiendo con datos de otras series extranjeras. Un caso tenía además, un hermano con DM1.

Podemos concluir, con los datos obtenidos, que un porcentaje importante de las DM1 que debutaron durante la última década en Santiago, se inicia en menores de 5 años. Existen diferencias tanto clínicas como de laboratorio al correlacionarlas con edad del debut, presentando mayor acidosis, así como menor HbA1c y tiempo de duración de los síntomas previos al diagnóstico a menor edad. Estos datos sugieren un cuadro de presentación de inicio más brusco, y de mayor gravedad. Lo anterior, unido a la mayor frecuencia de infecciones concomitantes en los menores puede confundir el diagnóstico, destacando la importancia de la sospecha por parte de los pediatras, para permitir un tratamiento precoz.

Agradecemos a la Sociedad Chilena de Pediatría por la autorización de reproducción total del artículo. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile
Rev Chil Pediatr 77 (4); 375-381, 2006

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Encuesta Nacional de Salud 2003, www.minsal.cl
2. King H, Aubert R, Herman W: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31. [[Medline](#)]
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53. [[Medline](#)]
4. Gale EAM: The Rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51: 3353-61. [[Medline](#)]
5. Joner G, Sovik O: *Acta Paediatr Scand* 1981; 70 (3): 329-35. [[Medline](#)]
6. Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, Hagglof B, Larsson Y, Sterky G: The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years - a six year prospective study. *Diabetología* 1985; 28 (11): 802-8.

7. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R: A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetología* 1993; 36 (10): 883-92.
8. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes Epidemiology Research International Group. *Diabetes* 1990; 39 (7): 858-64. [[Medline](#)]
9. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J: The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999; 22: 1066-70. [[Medline](#)]
10. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA: Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region. *BMJ* 1997; 315: 713-7. [[Medline](#)]
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale Project Group (DiaMond). *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-26. [[Medline](#)]
12. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Santos JL, et al: *Diabetes Res Clin Pract* 1996 Oct; 34: Suppl: S153-7.
13. Santos J, Carrasco E, Moore A, Pérez-Bravo F, Albala C: Incidence rate and spatio-temporal clustering of type 1 diabetes in Santiago, Chile, from 1997 to 1998. *Rev Saude Publica* 2001 Feb; 35 (1): 96-100. [[Medline](#)] [[Lilacs](#)] [[Adolec](#)]
14. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Larenas G: Epidemiología de la diabetes mellitus. En: García de los Ríos M. *Diabetes Mellitus*, Editorial Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico. 2° edición 2003; 33-6.
15. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al: Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114 (6): 1601-5.
16. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S: Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143 (6): 796-801.
17. Ryan C, Vega A, Drash A: Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75 (5): 921-7. [[Medline](#)]
18. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW: Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20 (1): 22-5. [[Medline](#)]
19. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al: For the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24 (8): 1342-7.
20. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D: Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21 (3): 379-84. [[Medline](#)]
21. Preisler J, Lubiano A, Sáenz de Santa María ML, Peláez JM, Pérez J, García H: Análisis de la incidencia de Diabetes tipo 1 en Chile 1990-2003: importante aumento de la incidencia en menores de 5 años. Libro resúmenes XV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, 2004: 118.
22. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, Mondragón A, Santos JL: Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22 (1): 34-7.
23. Pitkaniemi J, Onkamo P, Tuomilehto J, Arjas E: Increasing incidence of Type 1 diabetes--role for genes?. *BMC Genet* 2004; 5 (1): 5.
24. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T: Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the 'accelerator hypothesis'. *Diabet Med* 2005; 22 (2): 144-51. [[Medline](#)]
25. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB; DIARY Group Baden-Wuerttemberg: Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003; 4 (2): 77-81.
26. Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB: Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children-epidemiological evidence for different subtypes of the disease?. *Pediatric Diabetes* 2001; 2 (4): 147-53.
27. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al: Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9 (3): 279-84. [[Medline](#)]
28. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JL: Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148 (3): 366-71. [[Medline](#)]
29. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22 (12): 1950-5. [[Medline](#)]
30. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37 (1): 70-4.
31. García H: Factores de riesgo y prevención de diabetes mellitus tipo 1. Actualización. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72 (4): 285-91. [[Lilacs](#)] [[SciELO](#)]
32. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1998; 41 (10): 1151-6. [[Medline](#)]

Correspondencia: Francisca Eyzaguirre Croxatto
E-mail: panquisca@yahoo.com