

TRABAJOS ORIGINALES

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y AMBIENTALES AL DEBUT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, PERÚ

BIOCHEMICAL AND ENVIRONMENTAL CLINICAL FEATURES AT DEBUT OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT THE NATIONAL INSTITUTE CHILD HEALTH, PERU

Luis E. Díaz-Martínez¹, Carlos M. Del Águila^{2,3}, Juan M. Falen², María I. Rojas^{2,3}, Oswaldo Núñez^{2,3}, Eliana M. Chávez², Rómulo Lu², Oscar A. Espinoza², Paola M. Pinto², Martha R. Calagua^{2a}, Miguel A. De Los Santos².

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas, bioquímicas y ambientales al debut de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el servicio de Endocrinología y Metabolismo (SEM) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), Perú.

Metodología: Es un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se revisaron 185 historias clínicas de pacientes con DM1 menores de 18 años, recibidos en el SEM del INSN entre enero del 2011 y diciembre del 2018 y se analizaron los datos de 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: Se observó un aumento progresivo de casos nuevos por año, de 3 en el 2011 a 14 en el 2018, el 51.7% durante los meses de otoño e invierno. La edad promedio fue de 8.37 ± 3.69 años (15% menores de 5), 40 (66.7%) del sexo femenino y 35 (58.4%) con antecedentes familiares de DM. El 25% se presentó con cetoacidosis (CAD). La glucemia promedio fue de 316 ± 82.93 mg/dl y la hemoglobina glicosilada, 10.87 ± 2.33 %. Doce pacientes (28.5%) tuvieron enfermedad tiroidea autoinmune, siete con hipotiroidismo (5 subclínicos), uno con hipertiroidismo subclínico y cuatro eutiroideos. Sólo ocho (13.3%) presentaron anticuerpos antipancreáticos.

Conclusiones: Existe un incremento de la incidencia de DM1 en el INSN. El 81.7% debuta entre los 5 y 14 años de edad, con discreta mayoría femenina. Predomina la sintomatología clásica y solo el 25% debutó con CAD. Se requiere ampliar el registro de esta patología a nivel nacional, con énfasis en los aspectos genéticos y ambientales que contribuyan al conocimiento de su etiopatogenia.

Palabras claves: diabetes mellitus tipo 1, incidencia, biomarcadores, niño, cetoacidosis diabética, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo (fuente: MeSH NLM).

Correspondencia: Luis Enrique Díaz Martínez. Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima 15007, Perú. **Correo:** ledm_@hotmail.com.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel

mundial con un incremento progresivo de su incidencia. La DM1 resulta de la destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina en el páncreas que conduce a una

¹ Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

deficiencia parcial o, en la mayoría, a una deficiencia absoluta de insulina [1,2]. Se denomina tipo 1A cuando la destrucción de las células β pancreáticas es mediada por mecanismos autoinmunes, y se vuelve sintomática cuando se destruye aproximadamente el 90%. El tipo 1B es una forma de diabetes insulínopénica que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes de ascendencia africana o asiática, y es considerada idiopática [1,3,4].

La respuesta autoinmune de los islotes y la disfunción de las células β comienzan meses o años antes del diagnóstico de la DM1, con la aparición temprana de diferentes anticuerpos. Se han descrito anticuerpos contra las células de los islotes citoplasmáticos (ICA), la glutamato descarboxilasa-65 (GADA), el antígeno de islote-2 (IA-2), el transportador de zinc-8 (ZnT8), la insulina (AAI) y, más recientemente, la tetraspanina-7, siendo los AAI y GADA-65 los primeros en desarrollarse [5,6]. Los factores genéticos son muy importantes en la etiopatogenia de la DM1, siendo los principales predisponentes aquellos que están localizados en el cromosoma 6, en la región del complejo mayor de histocompatibilidad, a menudo denominado complejo de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Se reporta que más del 90% de los pacientes con DM1 tienen el haplotipo HLA-DR3-DQ2 o HLA-DR4-DQ8, en comparación con individuos sanos, mientras que el HLA-DR4-DRB1 * 0403, DPB1 * 0402 y el HLA DQB1 * 0602 reducen el riesgo de desarrollo de DM1 [4]. También existe un riesgo genético residual sustancial, probablemente atribuido a polimorfismos de un solo nucleótido en genes fuera de la región HLA, como los genes INS, PTPN22, ERBB3, RGS1, SIRPG, SH2B3, CCR7, TNFAIP3, SH2B3 y CD226.2 [7].

Los factores medioambientales también participarían en la etiopatogenia de la DM1, actuando como desencadenantes de la reacción autoinmune en individuos genéticamente susceptibles [3]. Entre ellos, destacan las infecciones virales (sobre todo los enterovirus), la alimentación (como el consumo de leche de vaca antes de los seis meses o la ablactancia precoz con alimentos tipo cereal o vegetales de raíz antes de los cuatro meses) y las toxinas que afectan a los niños desde el útero, al nacer o durante la primera infancia [8]. Otros factores serían la etnia [9,10], la variación geográfica [1,11,12] y la estacional [1,13].

La presentación clínica de la DM1 puede variar, desde un cuadro clásico, caracterizado por síntomas como la poliuria, polidipsia y pérdida de peso, hasta la CAD que podría asociarse a deshidratación y shock [14]. La incidencia de la DM1 varía según regiones, siendo mayor en Europa, Norteamérica y el Caribe y menor en Asia y Sudamérica [15,16]. Las tasas más altas de incidencia anual de DM1 por cada 100.000 habitantes en menores de 14 años están en Finlandia (62.3), Suecia (43.2) y Kuwait (41.7) [8,17,18], mientras que Japón, China, y Venezuela presentan las tasas bajas (< 1) [15,19-21]. En el Perú, existen pocos estudios relacionados a la DM1 en la población pediátrica. Rojas et al, reportaron 58 casos atendidos entre 1940 y 1981 en el Hospital del Niño, actual INSN, lo que representa una incidencia hospitalaria de 1.4 pacientes nuevos/año [22]. El proyecto Diamond Perú reportó que, entre los años 1985 y 1994, la incidencia anual fue de 0.4/100.000 personas en menores de 15 años [23]. Lu et al, en el año 2000, presentaron una casuística de 105 pacientes diabéticos atendidos en el INSN entre 1982 y 1999, con un mayor número de pacientes del sexo femenino, estrato socioeconómico bajo y presencia de síntomas clásicos al momento del debut [24].

La vigilancia continua de la DM1 en todo el mundo representa una de las estrategias más potentes para comprender la etiología multifactorial de la enfermedad y, en última instancia, prevenirla [25]. El presente estudio tiene como objetivo determinar las características clínicas, bioquímicas y ambientales de pacientes con DM1, al debut en el SEM del INSN.

2. METODOLOGÍA

El estudio realizado es observacional, descriptivo y retrospectivo. Contó con la autorización del Comité Institucional de Ética en Investigación del INSN. Se revisaron las historias clínicas de 185 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de DM1 atendidos en el SEM del INSN entre enero del 2011 y diciembre del 2018. Se analizaron los datos de 60 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de DM1 y fueron atendidos en el INSN al momento de su debut. Fueron excluidos aquellos atendidos previamente en otra institución, los reingresos y aquellos con datos incompletos.

Se recolectó la siguiente información: fecha de nacimiento, sexo, lugar de procedencia, fecha del diagnóstico de DM1, síntomas principales, duración de los signos y síntomas, antecedentes de DM en familiares de 1ª y 2ª generación y dosis de insulina requerida para la euglicemia en las primeras 24 horas. También se registraron los valores de glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1C), TSH, T4L, anticuerpos anti pancreáticos (ICA, GADA, AAI) y anticuerpos antitiroideos (AAT), antiperoxidasa y antitiroglobulina (antiTPO y antiTG).

Se consideraron las definiciones de las guías de consenso de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* 2018 y de la *American Diabetes Association* 2018 adaptadas a nuestra realidad: a) DM1, síntomas clásicos (poliuria, polidipsia o pérdida de peso) o crisis hiperglucémica con glucemia ≥ 200 mg/dL o glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dL o glucemia aleatoria ≥ 200 mg/dL o prueba de tolerancia a la glucosa con glucemia ≥ 200 mg/dL después de 2 horas de la administración de 1.75g/kg de glucosa anhidra, en un paciente con ausencia de manifestaciones clínicas de resistencia a la insulina que, al seguimiento, es insulino dependiente; b) CAD, síntomas clásicos más una glucemia aleatoria ≥ 200 mg/dL, pH < 7.3 o bicarbonato sérico < 15 mmol/L, cetonemia y/o cetonuria.^{1,11} Se definió enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI), a la presencia de AAT, con valores de antiTPO mayores a 35 UI/ml y/o antiTG mayores a 40 UI/ml, pudiendo asociarse con disfunción tiroidea.

El análisis de las variables clínicas y bioquímicas del estudio se realizó comparando sujetos con CAD y sin CAD en promedios y desviación estándar. Debido a que la muestra sin CAD fue menor, se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para determinar diferencias estadísticas entre todos los valores encontrados. Las variables estudiadas fueron procesadas estadísticamente mediante el programa SPSS 25.0.

3. RESULTADOS

De los 60 pacientes que debutaron con DM1 en el INSN, entre enero del 2011 y diciembre del 2018, el 66.7% (38) fueron mujeres y el 33.3% (18) varones, sin diferencia significativa entre ambos. Se evidenció un incremento gradual del número de casos, de 3 en el 2011 a 14 en el

2018. Sólo 15 (25%) se presentaron con CAD, la tercera parte en el 2018 (figura 1). El 73% fue procedente de Lima y el resto, de otras regiones del Perú (figura 2).

Figura 1

Casos nuevos de DM1 y debut con CAD en el INSN entre enero del 2011 y diciembre del 2018.

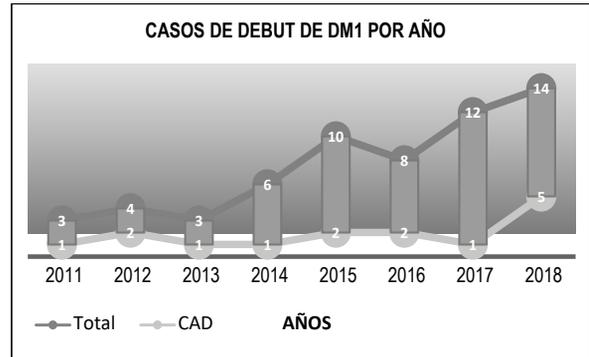
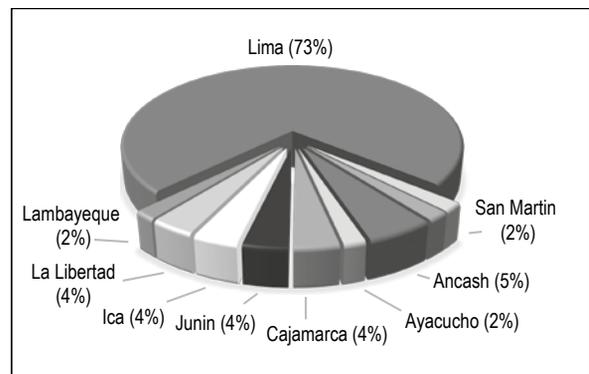


Figura 2

Procedencia de pacientes que debutaron con DM1 en el INSN, entre enero del 2011 y diciembre del 2018.



Se observó que el 81.6% debutó entre los 5 y 14 años de edad, a una edad promedio de 8.37 ± 3.69 años, 15% menores de 5 años y 48.3% púberes. En el grupo sin CAD se reportó un mayor porcentaje de antecedentes familiares de DM que en el grupo con CAD (43.4% y 15% respectivamente). El 30% debutó en verano y el 51.7% durante los meses de otoño e invierno. Los síntomas más frecuentes fueron la poliuria y la polidipsia (83.3%) significativamente mayor en el grupo sin CAD ($p < 0.04$); duración promedio de 46.81 ± 28.5 días. La dosis inicial de insulina fue 0.63 ± 0.13 U/kg/día, en ambos grupos (tabla 1).

Tabla 1
Características clínicas y ambientales según el debut de la DM1

Variables	CAD (15) n (%)	No CAD (45) n (%)	Total (60) n (%)	Valor p
Sexo				
Femenino	12 (20)	28 (46.7)	40 (66.7)	0.18
Masculino	3 (5)	17 (28.3)	20 (33.3)	0.12
Edad (años)				
Menor de 1	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (5)	0.78
1 a 4	2 (3.4)	4 (6.6)	6 (10)	0.44
5 a 9	8 (13.3)	17 (28.4)	25 (41.7)	0.01
10 a 14	4 (6.6)	20 (33.3)	24 (39.9)	0.02
15 a 18	0	2 (3.4)	2 (3.4)	
Antecedente familiar de DM				
DM1	2 (3.3)	5 (8.4)	7 (11.7)	0.78
DM2	7 (11.7)	21 (35)	28 (46.7)	0.64
Sin antecedentes	6 (10)	19 (31.6)	25 (41.6)	0.80
Estación del año^a				
Primavera	3 (5)	8 (13.3)	11 (18.3)	0.63
Verano	3 (5)	15 (25)	18 (30)	0.47
Otoño	6 (10)	9 (15)	15 (25)	0.72
Invierno	3 (5)	13 (21.7)	16 (26.7)	0.64
Síntomas más frecuentes				
Poliuria	13 (21.7)	37 (61.7)	50 (83.3)	0.04
Polidipsia	13 (21.7)	37 (61.7)	50 (83.3)	0.04
Pérdida de peso	5 (8.3)	27 (45)	32 (53.3)	0.09
Polifagia	3 (5)	10 (16.7)	13 (21.7)	0.21
Enuresis	1 (1.7)	7 (11.7)	8 (13.3)	0.36
Somnolencia	7 (11.7)	1 (1.7)	8 (13.3)	0.28
Dolor abdominal	4 (6.6)	2 (3.4)	6 (10)	0.52
Estadio Puberal				
Pre-púber	8 (13.3)	23 (38.4)	31 (51.7)	0.39
Púber	7 (11.7)	22 (36.7)	29 (48.3)	0.43
Edad al diagnóstico (años) ^b	7.73 ± 3.52	8.58 ± 3.76	8.37 ± 3.69	0.49
Duración de los síntomas (días) ^b	22.53 ± 13.7	49.8 ± 43.3	46.81 ± 28.5	0.93
Dosis de insulina al diagnóstico (U/kg/día) ^b	0.63 ± 0.14	0.62 ± 0.12	0.63 ± 0.13	0.75

a) Estaciones: Primavera ► del 23 de setiembre al 21 de diciembre; Verano ► del 22 de diciembre al 21 de marzo; Otoño ► del 22 de marzo al 21 de junio; Invierno ► del 22 de junio al 22 de setiembre; b) Parámetros mostrados como promedios ± SD;

Se encontraron 12 (20.1%) pacientes con ETAI, 9 del sexo femenino, 7 con hipotiroidismo (5 subclínicos), 1 hipertiroideo subclínico y 4 eutiroides. Solo un paciente con CAD presentó valores positivos de ICA y GADA (>2.5); siete del grupo no CAD presentaron ICA negativo y GADA en valores indeterminados (1.1- 2.5). No hubo diferencias significativas entre los niveles de HbA1C y glucemia de ambos grupos (tabla 2).

Tabla 2
Características bioquímicas según el debut de la DM1

Variables	CAD (15) n (%)	No CAD (45) n (%)	Total (60) n (%)	Valor p
Glucemia (mg/dl) ^a	357.83 ± 89.17	275.38 ± 76.69	316.6 ± 82.93	0.08
TSH (uU/l) ^a	2.44 ± 1.55	3.84 ± 2.74	3.53 ± 2.14	0.98
T4L (ng/dl) ^a	14.75 ± 2.15	15.08 ± 3.66	15.01 ± 3.37	0.99
HbA1C (%) ^a	10.8 ± 2.13	10.9 ± 2.42	10.87 ± 2.33	0.84
AAT (n=42)				0.60
Anticuerpos antiTPO	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	
Anticuerpos antiTG	0	1 (1.7)	1 (1.7)	
Anticuerpos anti-TPO y antiTG	3 (5)	6 (10)	9 (15)	

a) Parámetros mostrados como promedios ± SD

4. DISCUSIÓN

La DM1 es una patología en auge a nivel mundial y se estima que 128.900 niños menores de 19 años desarrollan la enfermedad cada año [16]. En el INSN, de 185 pacientes con DM1 atendidos entre el 2011 y el 2018, 60 debutaron en esta institución: Esta serie refleja la realidad nacional por tratarse de una institución especializada de alto nivel de atención que recibe a pacientes de todo el país.

El 81.6% debutó entre los 5 y 14 años con una edad promedio de 8.37 ± 3.69 años, similar a los reportes de estudios realizados en los últimos años en Turquía [26], España [27], Arabia Saudita [28], Jordania [29], Venezuela [30], Cuba [31] y Chile [32]. Factores tales como el inicio de la escolaridad, asociado a un mayor riesgo de exposición a agentes virales y el inicio de la pubertad, relacionado con el aumento de la secreción de hormona de crecimiento y esteroides gonadales, participarían en la etiopatogenia de la DM1 durante este intervalo de edad [8].

La asociación estrecha entre la DM1 y la presencia de antecedentes familiares cercanos con diabetes, estaría asociada a un mayor conocimiento y cuidado de la enfermedad por parte de la familia y menor riesgo de llegar a la CAD [14,33]. Ello explicaría el menor porcentaje de pacientes debutantes con CAD (25%), respecto a otras publicaciones (35-41%) [14,28,29,33].

El debut a menor edad, durante temporadas frías o el proceder de regiones cercanas a la línea ecuatorial suelen ser factores de riesgo para un debut con CAD [14,33]. El clima frío como factor de riesgo para desencadenar la DM1 ha sido atribuido a la presencia de infecciones víricas relacionadas a su etiopatogenia [31]. Por otra parte, se plantea que el clima cálido podría llevar a una rápida deshidratación y descompensación metabólica, especialmente en los niños pequeños [14,33]. Aunque en nuestro estudio, el 51.7% debutó durante las temporadas frías (otoño e invierno), similares a reportes previos [28,29], cabe mencionar que en el Perú no se dan grandes variaciones de la temperatura (frío y calor) que condicionen epidemias de infecciones virales relacionadas con el desencadenamiento de la enfermedad [34].

En menores de cinco años suele dificultarse la identificación de los síntomas clásicos, ya que son más sutiles, a pesar de que la destrucción de células β puede ser más agresiva en este grupo [14,31,33]. En este estudio, la presencia de poliuria y polidipsia fue reportada por igual en todos los grupos de edad; la pérdida ponderal, fue más notable en los adolescentes. La somnolencia y el dolor abdominal fueron más frecuentes en aquellos que debutaron con CAD, sin diferencia significativa, similar a lo publicado por Odeh, et al, Usher-Smith, et al y Mencher, et al [14,29,35].

Se ha descrito la asociación de autoinmunidad y DM1. En este estudio se observó que solo un paciente con CAD presentó ICA y GADA positivos y siete sin CAD tuvieron GADA en valores indeterminados. Esta baja positividad podría deberse a la dificultad de establecer niveles cuantitativos de positividad según los distintos grupos etarios (definición del percentil 99 según edad para cada autoanticuerpo), la variabilidad que presentan los distintos autoanticuerpos al pasar los años y, en algunos casos, la necesidad de corroborar los resultados mediante el uso de otra metodología [36]. Se ha reportado, que en la población peruana existe un mestizaje racial que permitiría una dispersión de genes predisponentes de la DM1 y, además, la probabilidad que el poblador peruano sea portador de genes protectores contra esta enfermedad [34].

Aproximadamente el 25% de los pacientes con DM1 se asocian con otras enfermedades autoinmunes, siendo la más común la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) [38]. Se ha visto que un 17 a 40% de pacientes con DM1 presentan

AAT, siendo la antiTPO la más frecuente [39] y, hasta un 50% progresa a una disfunción tiroidea, fundamentalmente a hipotiroidismo, el cual se halla presente en aproximadamente un 2-5% de los pacientes con DM1 [40]. Factores como la edad al momento del diagnóstico, el estadio puberal, el sexo femenino, la etnia, la duración de la diabetes, la presencia de GADA o ZnT8 y factores genéticos como los portadores del haplotipo HLA-DR3 o compromiso de los genes CTLA-4 o PTPN22 están asociados con la presencia AAT y podrían influir en el desarrollo y la progresión a una fase clínica [38,39]. En la presente serie, se evidenció la presencia de ETAI en doce pacientes (20.1%) a predominio femenino, siete hipotiroideos (5 subclínicos), uno hipertiroideo subclínico y cuatro eutiroideos.

5. CONCLUSIÓN

Continúa el incremento de la incidencia de DM1 en el INSN, centro de referencia nacional, aunque sigue siendo baja en comparación con el promedio mundial. El 81.7% debuta entre los 5 y 14 años de edad, promedio 8.37 ± 3.69 , con discreta mayoría femenina. Predomina la sintomatología clásica y solo el 25% debuta con CAD. No se encuentra una diferencia estacional significativa. La presencia de anticuerpos antipancreáticos es mínima (13.3%). Se evidencia la asociación con ETAI en un 20.1%. Se recomienda ampliar el registro de esta patología a nivel nacional, con énfasis en los aspectos genéticos y ambientales que contribuyan al conocimiento de su etiopatogenia.

Contribuciones de autoría: LEDM colaboró con contribuciones significativas al diseño del manuscrito, recolección, análisis e interpretación de los datos; redacción y revisión crítica importante del contenido del manuscrito; la aprobación final de la versión que se publicará; y asumir la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo serán adecuadamente investigados y resueltos. CMDA y MIR realizó contribuciones significativas a la concepción y al diseño del manuscrito; revisión crítica importante del contenido del manuscrito y la aprobación final de la versión que se publicará. JMF, ON, RLL, EMC, OAE, PMP, MRC y MADLS realizaron la revisión crítica importante del contenido a ser publicado.

Fuente de financiamiento: Autofinanciamiento.

Conflictos de interés: Los autores no refieren conflictos de interés a declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Aschner P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:7-19. PMID: 30226024. DOI: 10.1111/pedi.12773.
- Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006 Jul 18; 175(2): 165–170. DOI: 10.1503/cmaj.060244. PMID: 16847277.
- Cooke DW, Plotnick L. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics. *Pediatr. Rev.* 2008;29;374-385. PMID: 18977856. DOI: 10.1542/pir.29-11-374.
- Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):R38-R46. PMID: 29191919. DOI: 10.1530/EC-17-0347.
- Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 20–27. DOI: 10.1111/pedi.12734.
- Misra S. Pancreatic Autoantibodies: Who To Test And How To Interpret The Results. *Practical Diabetes* Vol. 34 No. 6. Copyright © 2017 John Wiley & Sons. DOI: 10.1002/pdi.2123.
- Törn C, Hadley D, Lee HS, Hagopian W, Lernmark A, Simell O, the TEDDY Study Group, et al. Role of Type 1 Diabetes–Associated SNPs on Risk of Autoantibody Positivity in the TEDDY Study. *Diabetes* 2015 May; 64(5): 1818-1829. PMID: 25422107. DOI: 10.2337/db14-1497.
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340–48. PMID: 27302273. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-1786. DOI:10.1001/jama.2014.3201. PMID: 24794371.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
- Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A, Simell S, Korhonen S, Ilonen J, et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care*. 2004;27(3): 676-681. DOI: 10.2337/diacare.27.3.676.
- Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:31-40. DOI: 10.1196/annals.1375.005
- Kahn HS, Morgan TM, Case LD, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2010-2015. PMID: 19675199. DOI: 10.2337/dc09-0891.
- Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011;343:d4092. DOI: 10.1136/bmj.d4092
- Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866. PMID: 16911623. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
- IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. <http://www.diabetesatlas.org/>. ISBN: 978-2-930229-87-4.
- Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, Nyström L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia*. 2014;57:1375-1381. PMID: 24710965. DOI: 10.1007/s00125-014-3225-9.
- Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes*. 2012;5:628. PMID: 23146327. DOI: 10.1186/1756-0500-5-628.
- Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10(suppl 1):44-50. PMID: 23330245.
- Zhao Z, Sun C, Wang C, Li P, Wang W, Ye J, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):947-953. PMID: 24777734. DOI: 10.1007/s00592-014-0590-2.
- Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes*

- Res Clin Pract. 2019 Nov;157:107842. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
22. Rojas MI, Garmendia F. Características y Atención de la Diabetes Infanto Juvenil en el Hospital del Niño de Lima. *Diagnóstico (Perú)* 1983; 3: 81- 6.
 23. Seclén S, Rojas MI, Nuñez O, Millones B, Valdivia H. Registro de 10 años de incidencia (1985-1994) de diabetes mellitus tipo 1 en población infantil. Proyecto DIAMOND Perú. *Diagnóstico (Perú)* 2002;41:54-62. ID: lil-315502.
 24. Lu R, Dextre A, Falen J, Del Aguila C, Rojas MI, Nuñez O, Castro N. Características clínicas y sociales de 105 niños diabéticos del Instituto de Salud del Niño. *Diagnóstico (Perú)*; 39(5):240-244, sept.- oct. 2000. tab. ID: lil-483670.
 25. M Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000 Oct; 23(10): 1516-1526. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516.
 26. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(1):49-56. PMID: 25800476. DOI: 10.4274/jcrpe.1694.
 27. Bahillo MP, Hermoso F, Ochoa C, García-Fernández JA, Rodrigo J, Marugán JM, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged <15 yr in Castilla-Leon (Spain). *Pediatr Diabetes*. 2007;8(6):369-73. PMID: 18036062. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00255.x.
 28. Al-Ghamdi AH, Fureeh AA. Prevalence and clinical presentation at the onset of type 1 diabetes mellitus among children and adolescents in AL-Baha region, Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31(3): 269–273. PMID: 29537213. DOI: 10.1515/jpem-2017-0059.
 29. Odeh R, Alassaf A, Ajlouni K. Clinical and biochemical features at diagnosis of type 1 diabetes in patients between 0 and 18 years of age from Jordan. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:707–712. PMID: 29280234. DOI: 10.1111/pedi.12625.
 30. Villarreal Y, Briceño Y, Paoli M. Diabetes Mellitus Tipo 1: Características Clínicas Y Demográficas En Pacientes Del Servicio De Endocrinología Del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes, Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2015; 13(1): 33-47. versión impresa ISSN 1690-3110.
 31. González Y, Acosta M, Ríos E, Quintana A, Marrero A, et al. Caracterización del inicio de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 18 años. *Rev. Finlay vol.6 no.4 Cienfuegos oct.-dic. 2016.* versión On-line ISSN 2221-2434.
 32. Eyzaguirre F, Peláez JM, Sepúlveda C, Gaete X, Codner E, Unanue N, et al. Diabetes Mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile. *Rev Chil Pediatr* 77 (4); 375-381, 2006. DOI:10.4067/S0370-41062006000400006.
 33. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* (2012) 55:2878–2894. PMID: 22933123. DOI: 10.1007/s00125-012-2690-2.
 34. Seclén S. Aspectos epidemiológicos y genéticos de la diabetes mellitus en la población peruana. *Rev Med Hered [online]*. 1996, vol.7, n.4, pp.147-149. ISSN 1018-130X.
 35. Mencher SR, Frank G, Fishbein J. Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes: Rates and Risk Factors Today to 15 Years Ago. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 2333794X19870394. PMID: 31453269. DOI: 10.1177/2333794X19870394.
 36. Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care* 2015;38:989–996. DOI: 10.2337/dc15-0101.
 37. Ilonen J, Lempainen J, Hammais A, Laine AP, Härkönen T, Toppari J, et al. Primary islet autoantibody at initial seroconversion and autoantibodies at diagnosis of type 1 diabetes as markers of disease heterogeneity. *Pediatric Diabetes*. 2017;1–9. PMID: 28597949. DOI: 10.1111/pedi.12545.
 38. Mahmud F, Elbarbary N, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other Complications and Associated Conditions in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27(Suppl 27):275-286. PMID: 30066458, DOI: 10.1111/pedi.12740
 39. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2009; 114: 214–220. DOI: 10.3109/0300973090327638, PMID: 19824863.
 40. Machado R, Machado L, Dias V. Thyroid autoimmunity in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:669-75. DOI: 10.1515/jpem.2007.20.6.669. PMID: 17663291.