



Universidad de Oviedo

**Universidad de Oviedo**

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado de Enfermería**

**“Epidemiología del debut de la diabetes tipo 1 en niños”**

**Autora: Celia Sala Arroyo**

**Fecha: mayo 2025**

**Trabajo Fin de Grado**





Universidad de Oviedo

**Universidad de Oviedo**

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado de Enfermería**

**“Epidemiología del debut de la diabetes tipo 1 en niños”**

**Trabajo Fin de Grado**

**Autora**

**Celia Sala Arroyo**

**Tutora**

**María del Olivo del Valle Gómez**

## **Resumen**

Este estudio analiza los factores epidemiológicos asociados con el debut de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 15 años, que ingresaron en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre 2015 y 2024. Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal con 100 pacientes, evaluando variables sociodemográficas y clínicas. La edad media al diagnóstico fue de 8,83 años, sin diferencias entre sexos. Un 77% de los pacientes residían en zonas rurales, el 57,1% tenían antecedentes familiares de diabetes, un 57% de los niños debutaron con cetoacidosis diabética y alrededor del 90% presentaban clínica cardinal de diabetes al debut. Se encontraron asociaciones significativas entre una mayor hiperglucemia y una menor edad al ingreso, la ausencia de antecedentes familiares de diabetes y años recientes. Vivir en áreas rurales se relacionó con un aumento de las comorbilidades, como la celiaquía y los trastornos tiroideos. Se observó deficiencia de vitamina D en el 75% de los pacientes evaluados, y los niveles bajos de péptido C se correlacionaron con la cetoacidosis diabética. El estudio destaca la necesidad de incrementar los programas de educación sobre la diabetes en la población para conseguir identificar los síntomas de manera más precoz y así reducir las complicaciones a largo plazo.

## **Abstract**

This study analyzes the epidemiological factors associated with the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children under 15 years admitted to the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) between 2015 and 2024. A cross-sectional observational study was conducted on 100 patients, examining sociodemographic and clinical variables. The mean age at diagnosis was 8.83 years, with no significant sex differences. There was a higher prevalence of urban residents (77%), familial diabetes history in 57.1% of cases, diabetic ketoacidosis in 57% of patients and around 90% showed classic diabetes symptoms at debut. Significant associations were found

between higher hyperglycemia at admission and younger age, absence of familial diabetes history, and recent years. Rural residence was linked to increased comorbidities, such as celiac disease and thyroid disorders. Vitamin D deficiency was observed in 75% of tested patients, and low C-peptide levels correlated with diabetic ketoacidosis. The study highlights the need to increase diabetes education programs in the population to identify symptoms earlier, reducing long-term complications.

## Índice

1.	Introducción .....	9
2.	Estado actual del tema.....	12
2.1.	Presentación y diagnóstico de la diabetes tipo 1 .....	12
2.2.	Péptido C .....	12
2.3.	Vitamina D.....	13
2.4.	Factores desencadenantes .....	13
2.5.	Comorbilidades .....	14
2.6.	Antecedentes familiares .....	15
3.	Justificación .....	16
4.	Pregunta de investigación y objetivos .....	18
4.1.	Pregunta de investigación .....	18
4.2.	Objetivos .....	18
5.	Pacientes y métodos.....	19
5.1.	Tipo de estudio.....	19
5.2.	Población .....	19
5.3.	Recogida de información.....	19
5.4.	Variables a estudio.....	20
5.5.	Análisis estadístico.....	22
6.	Resultados .....	23
6.1.	Características de la población a estudio .....	23
6.2.	Relaciones entre variables .....	29
7.	Discusión .....	31

7.1. Limitaciones del estudio .....	35
8. Conclusiones .....	37
9. Bibliografía .....	39

## 1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la deficiencia de insulina, que resulta en hiperglucemia (1). Aunque previamente se creía que estaba producida únicamente por el ataque de las células T a las células beta del páncreas productoras de insulina, hoy en día se sabe que es el resultado de una compleja interacción de diversos factores ambientales con la microbiota, el genoma y el sistema inmunitario (1).

Para que se produzca la enfermedad deben darse una serie de condiciones en el paciente. En primer lugar, debe estar genéticamente predispuesto mediante una herencia que está principalmente vinculada a determinados genes del complejo HLA (antígenos leucocitarios humanos). Además, se tiene que generar una respuesta autoinmune que produzca un ataque a los islotes de Langerhans y se destruyan las células beta. Y, por último, debe existir un factor desencadenante ya sea un factor dietético, infeccioso u otro, como estrés, pubertad y tóxicos (2).

Esta enfermedad es un problema de salud muy relevante en la sociedad actual debido al alto número de personas que la padecen. Su debut se da principalmente en niños y adolescentes, por lo que el número de menores de 20 años que padecen la enfermedad en el mundo se estima que sea de 1.810.000 (3). Por otro lado, debido al envejecimiento de la población, las proyecciones muestran un crecimiento del 17% en la prevalencia a nivel mundial, lo que se traducirá en una mayor carga en el sistema de salud (3).

Actualmente, Europa es el continente con la mayor incidencia y prevalencia de casos de diabetes en niños y adolescentes de entre 0 y 14 años. La incidencia en Europa para este rango de edad es de unos 24,7 casos por cada 100.000 habitantes al año (4). Si se observa la incidencia de cada país se puede notar una marcada diferencia entre el norte y el sur del continente. A nivel europeo los peores datos los tienen países septentrionales como Finlandia (con 52,2 casos por 100.000 habitantes) y Suecia (con

44,1 casos por 100.000 habitantes) que, además, se encuentran en el 1º y 2º puesto de países con mayor incidencia del mundo (4). Sin embargo, los países más meridionales poseen una menor incidencia.

En cuanto a la prevalencia en España, en el año 2021 según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria, un total de 10.706 niños padecían DM1 (5). De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en España la incidencia de diabetes tipo 1 en niños, en el año 2021, se encontraba entre 10 y 20 casos por cada 100.000 habitantes al año (6), lo que coincide con los resultados obtenidos por Conde Barreiro et al. (7) que situaban la incidencia media en 17,69 casos.

La incidencia de la diabetes tipo 1 en Asturias entre 2011 y 2020, en niños menores de 15 años fue de 19,65 casos por cada 100.000 habitantes por año (8). En relación con otras comunidades autónomas, Asturias ocuparía el octavo puesto (8). Además, al comparar la incidencia por comunidades autónomas se puede observar que las diferencias en este parámetro se producen al contrario que en Europa, siendo las CCAA del sur de España las que poseen unas cifras más altas que las del norte. Por ejemplo, la incidencia en Murcia se sitúa en 22,20 casos por 100.000 habitantes/año, mientras que el País Vasco tiene una incidencia de 11,60 por 100.000 habitantes/año (7).

Al ser una enfermedad crónica y debido a la cada vez mayor esperanza de vida y al envejecimiento de la población, la diabetes en general y sus complicaciones da lugar a una elevada mortalidad. Como se recoge en el IDF Diabetes Atlas (6): “Excluyendo el riesgo de mortalidad asociado con la pandemia del COVID-19, se estima que han muerto aproximadamente 6,7 millones de adultos entre 20 y 79 años, como resultado de la diabetes o sus complicaciones en 2021. Esto corresponde al 12,2% de las muertes globales por todas las causas en ese grupo de edad”.

En cuanto a la morbilidad, las principales complicaciones de la diabetes en general se encuentran relacionadas con la duración y la severidad de la hiperglucemia de los

pacientes hasta que se diagnostica la enfermedad. Por ello, si se consiguiese detectar de manera precoz la diabetes y controlarla adecuadamente, se podrían reducir las complicaciones asociadas a esta patología (9), como ceguera, fallo renal, infartos, ictus o amputaciones de miembros inferiores (10).

Actualmente la diabetes tipo 1 supone una gran carga sobre el sistema de salud debido tanto al coste de la propia enfermedad como sus complicaciones asociadas. Este problema solo hará que crecer en el futuro, a medida que aumenta el número de personas que padece esta enfermedad. Diferentes autores realizaron estudios sobre la carga económica de la DM1, resaltaron la importancia de la inversión de recursos para la detección temprana, la prevención y la mejora de los tratamientos, así como la exploración de posibles terapias curativas para la diabetes tipo 1 (11,12). Esto no solo significa la búsqueda de un nuevo tratamiento, sino también una recopilación de datos epidemiológicos más exhaustiva que permita conocer los grupos de población de riesgo, para actuar sobre ellos invirtiendo en recursos con el fin de aumentar la prevención y la concienciación de esta enfermedad, lo que se traduciría en un alivio de la carga que supone la DM1 para el sistema de salud (11,12).

## **2. Estado actual del tema**

### **2.1. Presentación y diagnóstico de la diabetes tipo 1**

La DM1 puede debutar de 3 formas distintas. Las más comunes son la hiperglucemia con clínica cardinal (polidipsia, poliuria, polifagia) y la cetoacidosis diabética. Aunque también puede aparecer de manera silente, es decir, sin la existencia de síntomas pero con hiperglucemia (13).

El diagnóstico de la enfermedad depende de la forma de presentación de esta. Si existe clínica cardinal con una glucemia mayor de 200 se hace el diagnóstico. Si el paciente está asintomático, para diagnosticar la DM1 la glucemia en ayunas debe ser mayor de 126 mg/dL, mayor de 200 mg/dL pasadas 2 horas tras la ingesta, o una cifra de HbA1c superior a 6,5% (14).

En el debut de la enfermedad, entre un 25 y 40 % de los pacientes presentan cetoacidosis diabética, una complicación aguda metabólica grave que se desarrolla debido a la falta de insulina. La presencia de cetoacidosis en el debut está asociada a un peor control de la glucemia a largo plazo (15), por lo que se debe efectuar un diagnóstico precoz evitando que se desencadene la cetoacidosis. Para ello se debe poner especial atención en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla. Diversos factores pueden predisponer al desarrollo de cetoacidosis diabética, entre ellos, la deprivación socioeconómica, el debut de la enfermedad a una edad temprana y un intervalo prolongado entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico clínico (16,17).

### **2.2. Péptido C**

Una vez establecido el diagnóstico de diabetes, el péptido C puede ayudar a determinar la cantidad de insulina que el páncreas del paciente continúa produciendo (18). Niveles bajos de péptido C se asocian con un peor control glucémico, lo que a su vez se

relaciona con complicaciones microvasculares y una mayor mortalidad. Por ello, se puede utilizar para predecir la evolución de la enfermedad independientemente de los valores de HbA1c (18).

La evidencia muestra que el reemplazo de péptido C, combinado con tratamiento con insulina, puede prevenir o reducir la progresión de complicaciones a largo plazo de la DM1 (19). La sustitución de péptido C mejora la función renal, la circulación sanguínea a la piel y los huesos, la conducción nerviosa, la utilización de la glucosa y otras complicaciones relacionadas con la diabetes (20).

### **2.3. Vitamina D**

Entre los factores que pueden contribuir a la preservación de las células  $\beta$ , la vitamina D ha sido estudiada por su posible efecto protector. Se ha visto que el mantenimiento de unos niveles óptimos de vitamina D puede reducir el riesgo de DM1, y tener beneficios potenciales en el retraso de la deficiencia absoluta del péptido C. Se recomienda la suplementación con vitamina D tanto a las personas con riesgo de padecer DM1 como las que ya tienen la enfermedad (21).

Nwosu et al. (22) demostraron que la vitamina D posee efectos protectores sobre las células  $\beta$  pancreáticas, y que frena el aumento de las necesidades de insulina, mejorando la sensibilidad a esta en los niños diagnosticados recientemente. Esto puede ser debido a que la vitamina D actúa como una hormona antiinflamatoria y reduce la inflamación local y sistémica, por lo que previene la disfunción de las células del islote, el hígado y los músculos (23).

### **2.4. Factores desencadenantes**

Hoy en día se han identificado algunos de los factores involucrados en la patogénesis de la diabetes tipo 1, pero aún se desconoce cuál es el factor desencadenante de la respuesta inmunitaria que destruye las células  $\beta$  pancreáticas (14). Existen varias

teorías que explican el aumento de la incidencia de la DM1 en el mundo. Algunas de ellas proponen que diferentes factores ambientales inespecíficos, como el sobrepeso, infecciones, deficiencias en la dieta o el estrés, de forma aislada o combinados, pueden hacer que las células  $\beta$  pancreáticas fallen debido a una destrucción autoinmune secundaria (24).

Si bien el componente genético juega un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, estudios en gemelos monocigóticos en los que solo uno de ellos padecía la enfermedad, muestran que los factores ambientales son muy importantes y deben ser estudiados en profundidad para predecir y prevenir la diabetes tipo 1 (25).

## **2.5. Comorbilidades**

Debido al carácter autoinmune de la DM1, los pacientes que la sufren tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes como la celiaquía o la disfunción tiroidea. Por ello es importante la realización de estudios complementarios de autoinmunidad al debut de la enfermedad para su detección temprana, lo que mejorará el pronóstico y la evolución de dichas enfermedades (26).

La prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con diabetes tipo 1 es mayor que en la población general y, dado que la mayoría de las personas celíacas son asintomáticas, algunos expertos sugieren que podría ser beneficioso el cribado de enfermedad cuando se diagnostica la DM1 (27,28).

La prevalencia de disfunción tiroidea autoinmune en niños y adolescentes con DM1 es del 21% (29). Si comparamos este porcentaje con los de personas no diabéticas, se observa que estas patologías están estrechamente relacionadas, debido al carácter autoinmune de ambas enfermedades. Además, se ha documentado una mayor incidencia de complicaciones diabéticas en personas con hipotiroidismo subclínico, por lo que se debe prestar especial atención a los pacientes que posean disfunción tiroidea y diabetes mellitus (30).

## **2.6. Antecedentes familiares**

La existencia de antecedentes de DM1, tanto en familiares cercanos como lejanos, principalmente en la familia paterna, se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos contra el islote pancreático, así como con la progresión de la enfermedad en niños con predisposición genética (31).

Por otro lado, se ha identificado que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) posee un papel relevante en el desarrollo de la DM1. La presencia de antecedentes familiares de DM2 es más frecuente en niños con DM1 que en sus compañeros sanos, y da lugar a una presentación de la enfermedad diferente (32). En estos casos, los pacientes desarrollan características propias de la DM2, como un índice de masa corporal elevado, una edad más avanzada al diagnóstico y la ausencia de anticuerpos anti-islote (33).

### 3. Justificación

Los estudios epidemiológicos sobre la diabetes tipo 1 en Asturias, y cuáles son las características de su debut, son escasos y aquellos que existen se centran sobre todo en los rangos de edad en los que se ha diagnosticado y la división de estos grupos por sexo. Pero existen otras variables sobre las que no hemos hallado estudios en nuestra comunidad autónoma, y que serían muy importantes para la detección de los grupos más vulnerables al desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, se ha visto que la deprivación socioeconómica y vivir en áreas rurales está asociado a una mayor probabilidad de debutar en la enfermedad con cetoacidosis diabética (16). Además, tanto un estudio realizado en Finlandia como otro realizado en Sevilla observaron que las estaciones del año influyen en el número de diagnósticos (34,35).

Debido al impacto de la diabetes tipo 1 en la población infantil y la relevancia de su detección temprana, es importante identificar los principales factores epidemiológicos asociados al debut en nuestra comunidad autónoma. Conocer las características sociodemográficas de la población en la que es más frecuente el diagnóstico de la enfermedad, en qué circunstancias se produce su aparición y que manifestaciones clínicas son las más frecuentes al debut, permitiría mejorar las estrategias de prevención y optimizar la atención en el sistema sanitario.

La identificación de los grupos de riesgo, su monitorización y seguimiento puede ayudar a reducir las tasas de cetoacidosis en el momento del diagnóstico de la DM1. Además, en el momento del debut, aún persiste un porcentaje de células beta que pueden ser preservadas de la destrucción autoinmune mediante diversas estrategias, algunas de las cuales han demostrado alterar el curso de la enfermedad al menos durante un año (36). Pero para que estas terapias sean efectivas debemos identificar el debut diabético lo antes posible, para que el porcentaje de células beta funcionantes sea el mayor posible.

Por todo esto, se ha decidido realizar un estudio en los niños ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) por debut de DM1 durante el periodo 2015-2024, para conocer cuáles son los principales factores epidemiológicos que se asocian a este debut de la diabetes tipo 1 y cómo se relacionan entre sí.

## **4. Pregunta de investigación y objetivos**

### **4.1. Pregunta de investigación**

La pregunta de investigación a la que se busca responder en este estudio es, en niños diagnosticados con diabetes tipo 1 ¿qué factores sociodemográficos y clínicos se asocian con el debut?

### **4.2. Objetivos**

#### 4.2.1. Objetivo principal:

Analizar los factores epidemiológicos que se asocian al debut de la diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 15 años que fueron ingresados en el HUCA por esta razón, entre los años 2015 y 2024, ambos incluidos.

#### 4.2.2. Objetivos específicos:

- Analizar las posibles relaciones entre las variables recogidas en el estudio.
- Conocer las variables clínicas presentes en el debut de la diabetes (síntomas, niveles de glucemia, vitamina D y péptido C, y presencia de cetoacidosis).
- Describir las variables sociodemográficas (edad, sexo, antecedentes familiares, mes de debut) presentes en el debut de la diabetes tipo 1.

## **5. Pacientes y métodos**

### **5.1. Tipo de estudio**

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo transversal. Este tipo de estudios, muy frecuentes en investigación sanitaria, se diseñan para caracterizar la presentación de los fenómenos relacionados con la salud de la población, generalmente con dos objetivos: identificar necesidades de salud y generar hipótesis explicativas. En este tipo de estudios no hay seguimiento (37).

### **5.2. Población**

La población diana de este estudio son los niños menores de 15 años con diabetes tipo 1 de Asturias. La población a estudio la constituyeron los niños con diabetes tipo 1 menores de 15 años que fueron ingresados en el HUCA tras el debut de la enfermedad entre 2015 y 2024. Para acceder a la información de estos pacientes se solicitó al Servicio de Informática del HUCA los informes de alta anonimizados de la población que se quería estudiar. Los criterios de inclusión y exclusión de esta población a estudio fueron:

- Se incluyeron niños de 0 a 14 años, cuyo debut de la diabetes tipo 1 se hubiera producido entre 2015 y 2024.
- Se excluyeron aquellos pacientes cuyo informe de alta estuviera en blanco, así como los que poseyeran un diagnóstico de hiperglucemia sin confirmar la DM1 o un diagnóstico de diabetes preclínica.

### **5.3. Recogida de información**

Se obtuvo por parte del Servicio Informático del HUCA, un fichero con datos provenientes de 157 pacientes que, en principio, correspondían a los criterios establecidos. Tras la revisión de los datos, se descartaron 23 pacientes por no corresponder al episodio de debut de la enfermedad, y otros 34 porque su informe de

alta estaba en blanco. Finalmente, se utilizaron los informes de 100 pacientes para la realización de este trabajo.

#### 5.4. Variables a estudio

En la siguiente tabla figuran las variables a estudio, así como la definición y algunas de las características de cada una.

*Tabla 1: Características de las variables a estudio*

<b>Variable (Definición Conceptual)</b>	<b>Variable (Definición Operativa)</b>	<b>Valores</b>	<b>Naturaleza de Variable</b>	<b>Escala de Medida</b>	<b>Función (Interrelación)</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico.	0-14	Cuantitativa continua	Escala de razón	Independiente
<b>Sexo</b>	Categoría biológica asignada al paciente al nacer.	Masculino=1 Femenino=2	Cualitativa nominal	Escala nominal	Independiente
<b>Lugar de residencia</b>	Ubicación geográfica habitual del paciente (rural o urbana).	Rural=1 Urbana=2	Cualitativa nominal	Escala nominal	Independiente
<b>Antecedentes familiares de diabetes</b>	Presencia de familiares con diabetes tipo 1 y 2.	DM1=1 DM2=2 Alguna o ambas=3 No=4	Cualitativa nominal	Escala nominal	Independiente
<b>Mes de diagnóstico</b>	Momento del año en el que se realizó el diagnóstico.	Enero=1 Diciembre=12	Cualitativa nominal	Escala nominal	Independiente

<b>Hiperglucemia</b>	Nivel elevado de glucosa en sangre al momento del diagnóstico.	Valores en mg/dL.	Cuantitativa continua	Escala de razón	Dependiente
<b>Cetoacidosis</b>	Presencia de cetonas en sangre u orina y acidosis metabólica.	Sí=1 No=2	Cualitativa nominal	Escala nominal	Dependiente
<b>Días de evolución de los síntomas</b>	Periodo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico.	Número de días.	Cuantitativa continua	Escala de razón	Independiente
<b>HbA1c</b>	Promedio de los niveles de glucosa en sangre en los últimos 3 meses, medido al diagnóstico.	Porcentaje (%).	Cuantitativa continua	Escala interval	Dependiente
<b>Polidipsia</b>	Sensación de sed excesiva y aumento significativo en el consumo de líquidos.	Sí=1 No=2	Cualitativa dicotómica	Escala nominal	Independiente
<b>Poliuria</b>	Aumento en la frecuencia y el volumen de la micción. Dentro de esta variable se recoge también la enuresis, que son micciones incontroladas.	Sí=1 No=2	Cualitativa dicotómica	Escala nominal	Independiente
<b>Pérdida de peso</b>	Reducción no intencionada del peso corporal.	Sí=1 No=2	Cualitativa dicotómica	Escala nominal	Independiente
<b>Vitamina D</b>	Concentración sérica de vitamina D en el momento del diagnóstico.	Valores en ng/mL.	Cuantitativa continua	Escala de razón	Independiente
<b>Péptido C</b>	Nivel de péptido C en suero, indicador de la	Valores en ng/mL.	Cuantitativa continua	Escala de razón	Dependiente

	función residual de las células beta pancreáticas.				
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de otras enfermedades asociadas al momento del diagnóstico	No =1 Celiaquía= 2 Hipertiroidis mo=3 Hipotiroidis mo=4	Cualitativa nominal	Escala nominal	Independiente

### 5.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 26.

Se realizó una estadística descriptiva de las variables estudiadas. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se expresaron como porcentajes o frecuencias de cada categoría.

Para analizar la posible existencia de asociaciones entre las diferentes variables recogidas en este estudio, se emplearon tres pruebas diferentes en función de los tipos de variables analizadas. Para la comparación de dos variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Si ambas variables eran cualitativas se empleó la prueba chi-cuadrado. Se aplicó la prueba t de Student para comprobar la relación entre una variable cuantitativa y una cualitativa, excepto en los casos de heterogeneidad de las varianzas, que se empleó la U de Mann-Whitney.

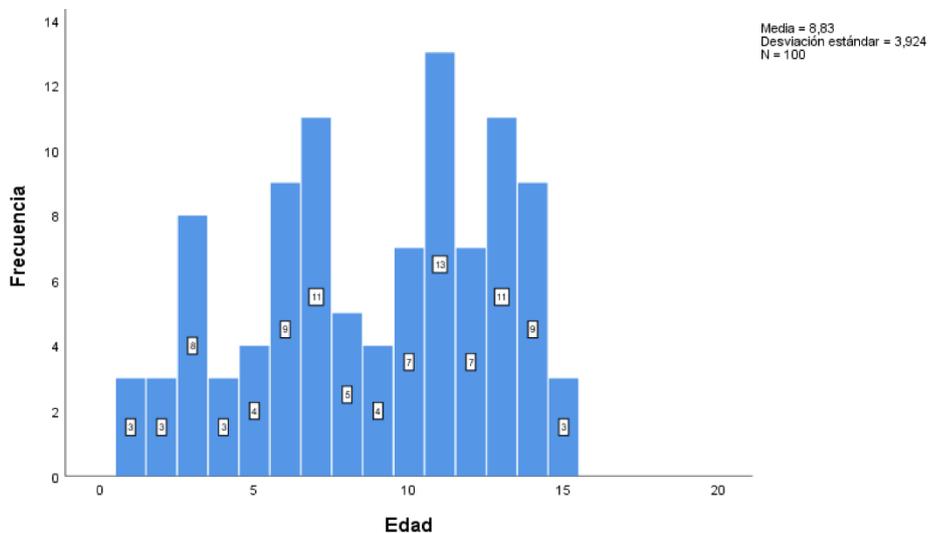
## 6. Resultados

### 6.1. Características de la población a estudio

Este análisis se ha realizado sobre un total de 100 pacientes pediátricos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 entre 2015 y 2024.

No fue posible calcular la incidencia de la DM1 porque, aunque fuera posible conseguir el número de niños del área IV menores de 15 años, siempre que la DM1 debute con cetoacidosis el niño ingresa en la UCI del HUCA, independientemente de su lugar de residencia.

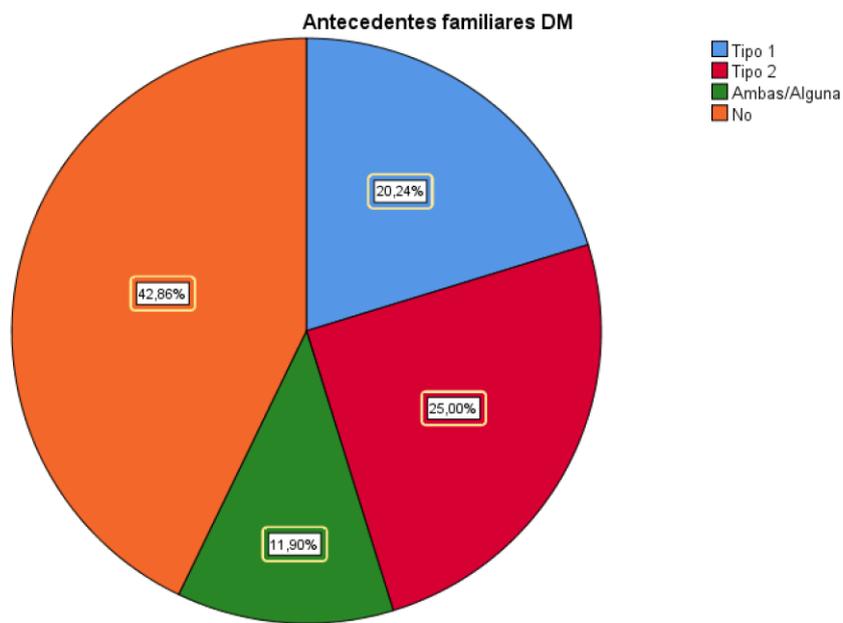
La edad media de diagnóstico fue de 8,83 años, con un rango de edad comprendido entre 1 y 15 años. Las edades con mayor número de diagnósticos fueron los 11 años (n=13) y los 7 y los 13 años (n=11) (Figura 1). En cuanto al sexo, aproximadamente la mitad de la muestra está compuesta por varones (un 52%), frente a un 48% de mujeres.



*Figura 1: Distribución por edad de los casos de debut de DM1*

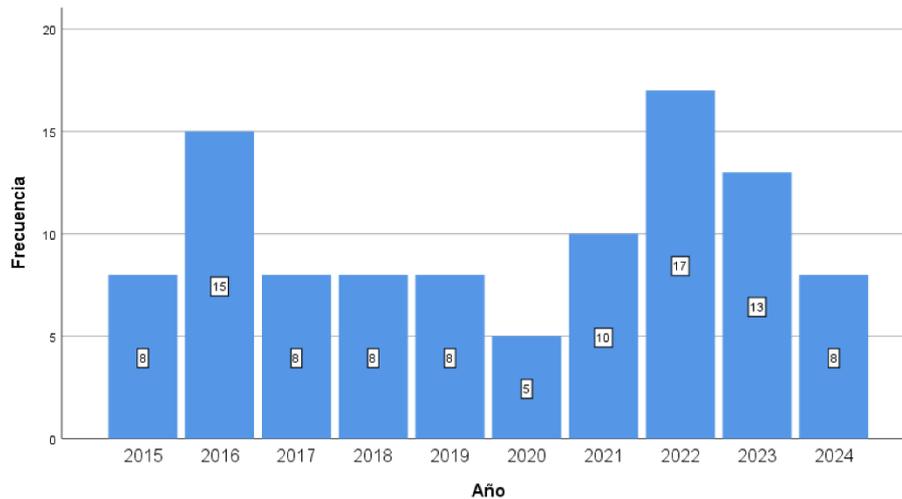
Respecto al lugar de residencia de los pacientes, el 77% procedían de zonas urbanas, mientras que el 23% residían en áreas rurales, entendiendo, según el Ministerio de Medio ambiente y Medio Rural y Marino, por zona rural aquella con una población menor de 2.000 habitantes (38).

La presencia de antecedentes familiares de DM varía en función del tipo de diabetes que se registre. Un 42,9% (n=36) de los pacientes no poseen ningún familiar con antecedentes. El 57,1% (n=48) restante con antecedentes familiares de diabetes se divide en tres grupos: un 20,2% tiene algún familiar con diabetes tipo 1, un 25% tiene algún familiar con DM2, y un 11,9% tiene familiares con alguno de los dos tipos de diabetes (Figura 2).



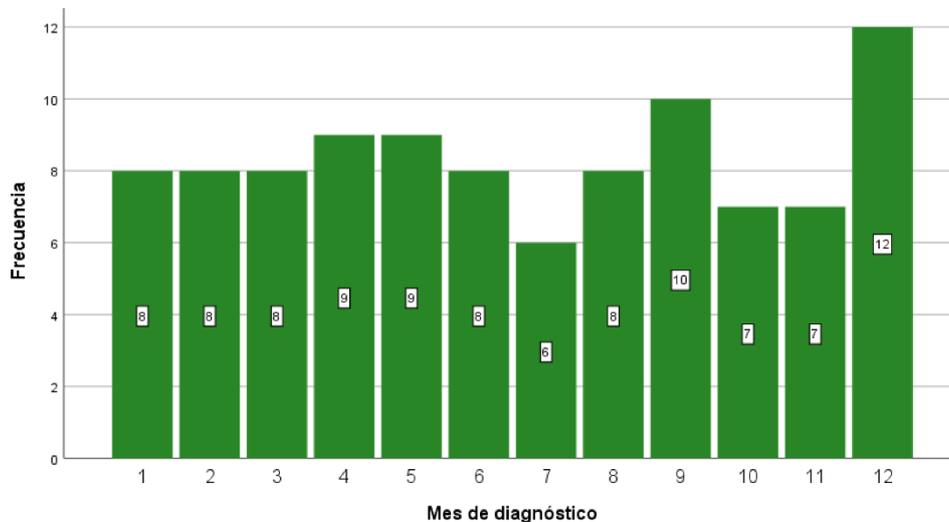
*Figura 2: Antecedentes familiares de DM en los casos de debut de DM1*

En cuanto al número de niños que debutan cada año, el número de casos se mantiene relativamente estable a lo largo del periodo estudiado, con la excepción de 2020, que descienden y 2016 y 2022 en los que hubo más casos (Figura 3); **Error! No se encuentra el origen de la referencia..**



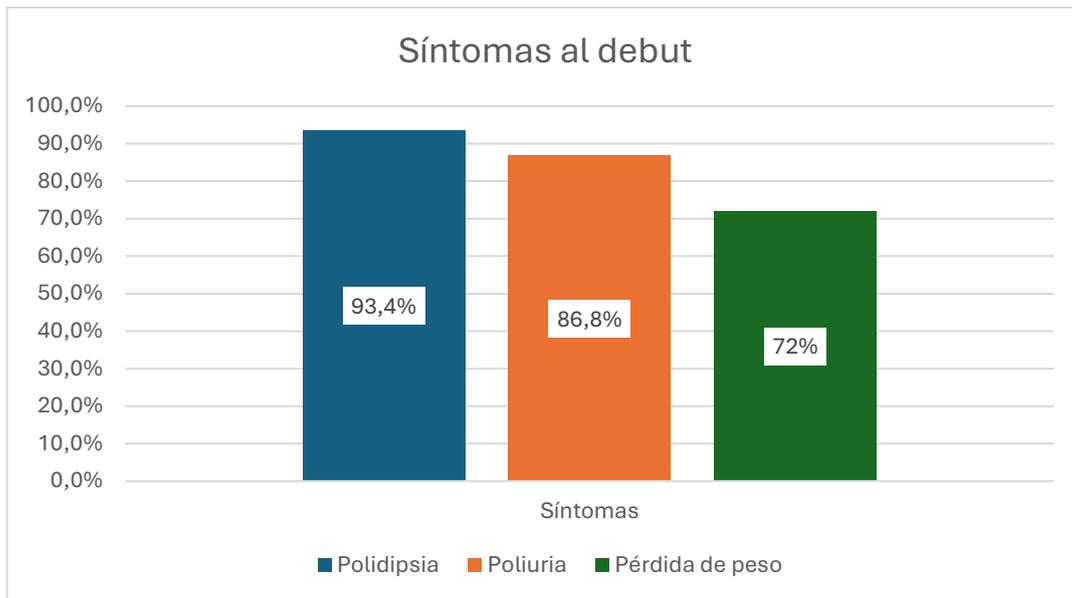
*Figura 3: Frecuencia de casos de debut de DM1 por año de diagnóstico*

Se observó que la distribución de los casos de debut por meses es similar a lo largo del año, aunque se percibe un ligero aumento en el mes de septiembre (10%), otro más acusado en el de diciembre (12%), y un descenso en el mes de junio (6%) (Figura 4).



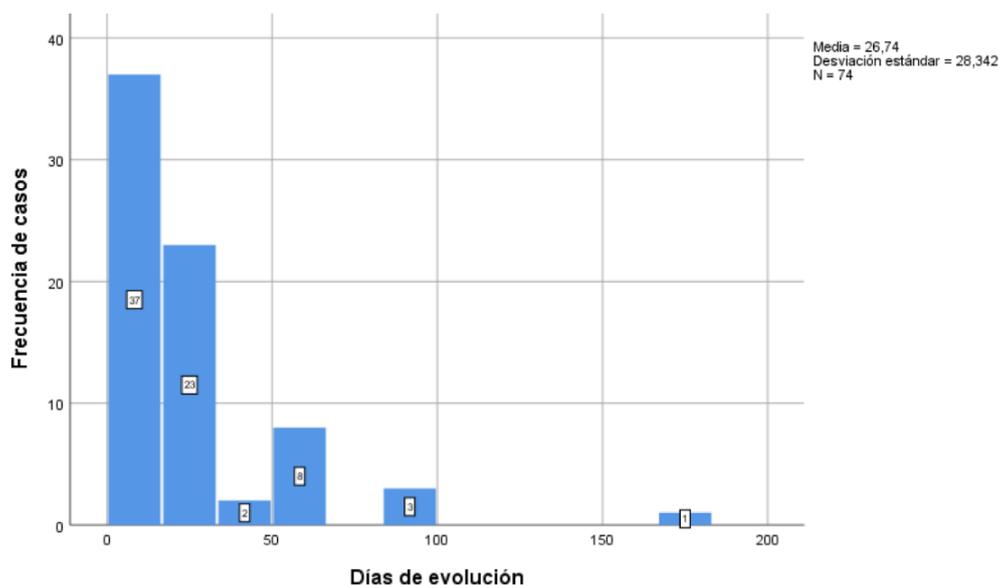
*Figura 4: Frecuencia de casos de debut de DM1 por meses del año*

Con relación a los síntomas clásicos del debut de diabetes mellitus tipo 1, la mayoría de los pacientes presentaron dicha sintomatología. El 93,4% manifestó polidipsia, el 86,8% poliuria y el 72% pérdida de peso (Figura 5).



*Figura 5: Síntomas al debut*

El número de días que transcurren desde la aparición de los primeros síntomas hasta que se realiza el diagnóstico es muy variable, estableciéndose entre 0 y 180 días. Dada la amplitud del rango de valores, se calculó la mediana en lugar de la media. La mediana es de 16 días de evolución. El 50% de los niños son diagnosticados a las 2 semanas del inicio de los síntomas, y un 80% tras un mes (Figura 6).



*Figura 6: Frecuencia de casos por días de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico*

En el momento del ingreso hospitalario, la media de glucemia de los niños estudiados fue de 433,74 mg/dL, con un rango comprendido entre 187 y 877 mg/dL (Figura 7).

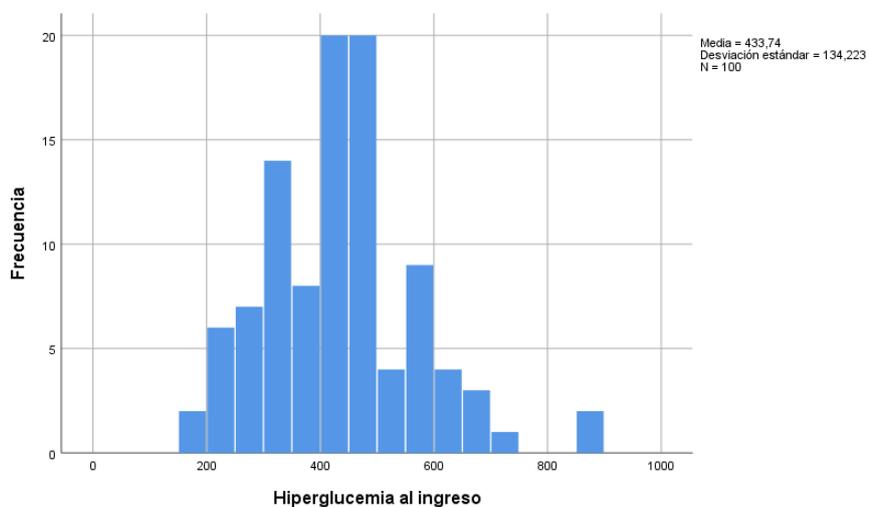


Figura 7: Distribución de frecuencias respecto a los niveles de hiperglucemia al ingreso

El rango de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al debut para la población a estudio se encontraba entre el 6,7% y 16%, y la media fue de 11,46% (Figura 8).

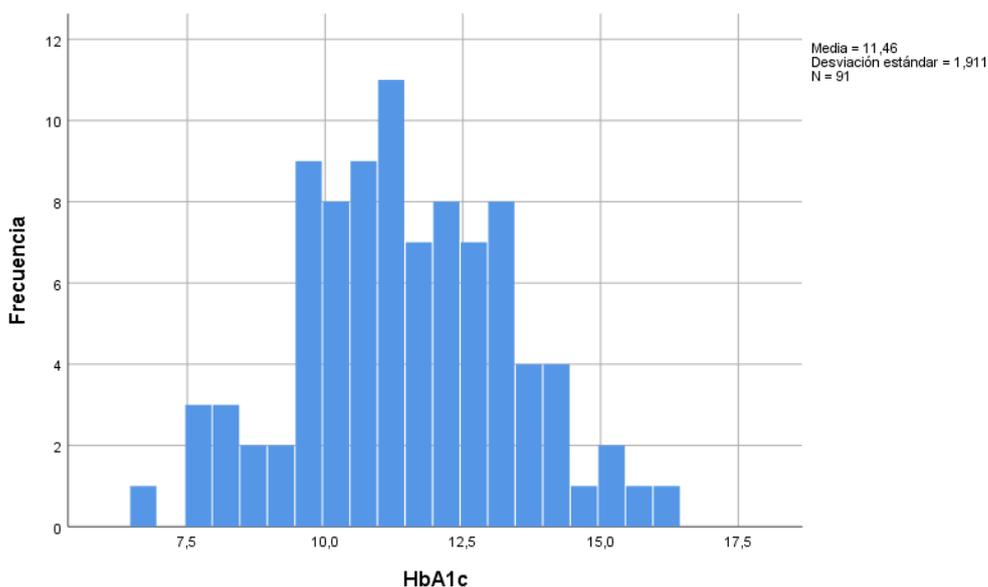
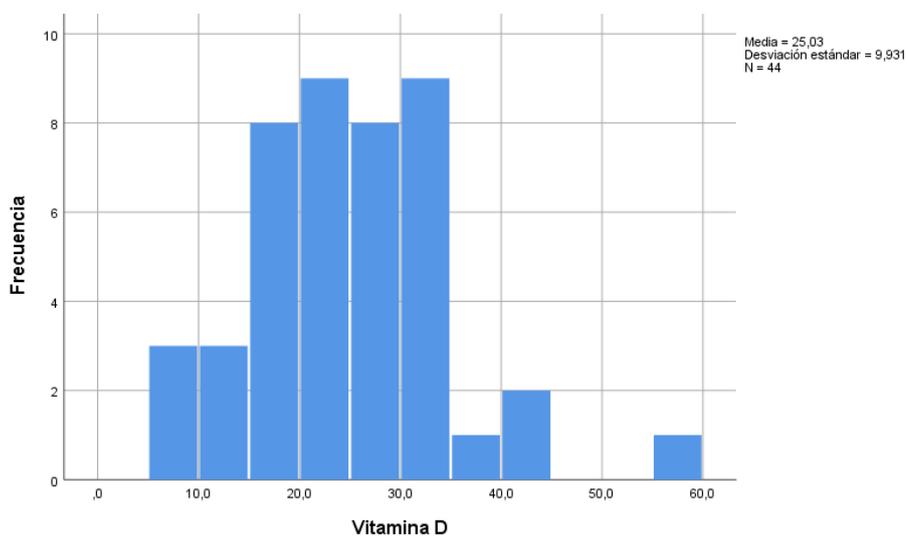


Figura 8: Distribución de frecuencias respecto a la HbA1c al ingreso

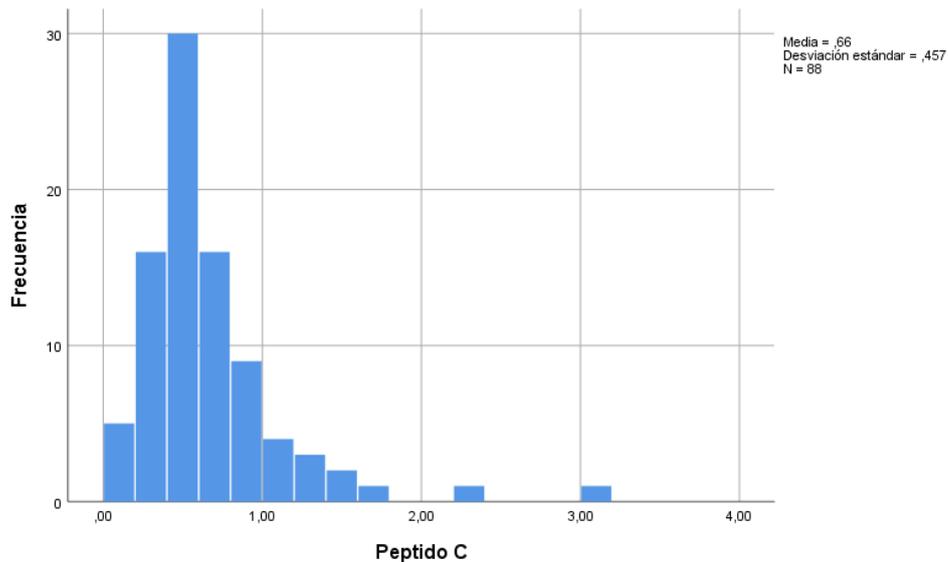
Algo más de la mitad de los pacientes (57%) presentaban cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico.

En cuanto a los niveles de vitamina D, solo se obtuvieron datos de 44 pacientes. La media de dicho valor fue de 25,03 ng/mL; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (Figura 9). Un 75% de los pacientes tenían niveles deficientes de vitamina D, con cifras por debajo de 30 ng/mL(39).



*Figura 9: Niveles de vitamina D al debut de DM1*

En lo que respecta al péptido C, la media fue de 0,66 ng/mL (Figura 10). Aproximadamente la mitad de los niños (45,5%) poseían unos niveles de péptido C por debajo de los óptimos, que se sitúa entre 0,5 – 0,8 ng/mL (40).



*Figura 10: Niveles de péptido C al debut de DM1*

En cuanto a las comorbilidades asociadas, el 92% (n=92) de los niños no presentaban enfermedades concomitantes. Del resto, el 6% (n=6) fue diagnosticado de celiaquía, un 1% (n=1) de hipotiroidismo y un 1% (n=1) de hipertiroidismo.

## 6.2. Relaciones entre variables

Tras estudiar las posibles asociaciones entre las variables recogidas, se ha podido comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas por sexo. Tampoco se han observado diferencias en función de los días de evolución de la enfermedad desde la aparición de los síntomas hasta momento del diagnóstico. No se halló ninguna relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y el resto de las variables.

Sí se ha podido comprobar que los niveles de hiperglucemia al ingreso se asocian de manera significativa con la presencia de antecedentes familiares de diabetes, siendo mayores las cifras de hiperglucemia en los pacientes sin antecedentes de DM. Al no haber homogeneidad de varianzas se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (U = 626; p = 0,031), en lugar de la t de Student.

Por otro lado, los niveles de hiperglucemia se relacionan significativamente con la edad, disminuyendo los niveles de hiperglucemia a medida que aumenta la edad al diagnóstico (coeficiente correlación de Pearson = -0,218;  $p = 0,03$ ). Además, se observó que a medida que aumenta la edad al diagnóstico de los pacientes, la pérdida de peso es más frecuente (t de Student = 2,461;  $p = 0,016$ ).

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el año de diagnóstico y el lugar de residencia, diagnosticándose más casos en el medio urbano en los últimos años (t de Student = -3,141;  $p = 0,002$ ). Además, el año de diagnóstico también se relacionó de forma significativa con los niveles de hiperglucemia al ingreso, registrándose valores más altos de glucemia en los últimos años (coeficiente correlación de Pearson = 0,216;  $p = 0,031$ ).

Vivir en el medio rural mostró una relación estadísticamente significativa con una mayor presencia de comorbilidades, como celiaquía y alteraciones tiroideas ( $X^2 = 7,661$ ;  $p = 0,006$ ).

En cuanto al mes de diagnóstico, se encontró asociación estadísticamente significativa con los niveles de HbA1c, aumentando la cifra de hemoglobina glicosilada cuanto más tarde en el año se realiza el diagnóstico (coeficiente de correlación de Pearson = 0,229;  $p = 0,029$ ).

Lógicamente se halló relación estadísticamente significativa entre la hiperglucemia al ingreso y la HbA1c, aumentando una si aumenta la otra (coeficiente correlación Pearson = 0,217;  $p = 0,039$ ), al igual que entre la poliuria y la polidipsia, dos síntomas de la clínica cardinal del debut diabético tipo 1 ( $X^2 = 20,927$ ;  $p < 0,001$ ).

También se vio que aquellos pacientes con pérdida de peso tenían una HbA1c más elevada (t de Student = 2,670;  $p = 0,01$ ) y una mayor hiperglucemia al ingreso (t de Student = 2,461;  $p = 0,016$ ).

Finalmente, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cetoacidosis y la disminución de los niveles de péptido C (t de Student = -2,536; p = 0,013).

## 7. Discusión

En este estudio se han analizado las características clínicas y epidemiológicas, así como las posibles asociaciones entre ellas, en 100 pacientes de entre 1 y 15 años que fueron ingresados por debut de diabetes tipo 1 en el HUCA entre 2015 y 2024.

La edad media de diagnóstico fue de  $8,83 \pm 3,9$  años, lo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios, en los que la edad media al debut se encuentra entre  $8,1 \pm 3,7$  años y  $9,85 \pm 4,46$  años (8,41,42). Se ha observado una asociación significativa entre el aumento de edad y una mayor pérdida de peso, esto puede deberse a que en niños mayores la enfermedad se produce de manera insidiosa, así como la atribución de este síntoma a los cambios corporales normales de los adolescentes. Además, se ha visto que los niveles de hiperglucemia al ingreso son mayores en aquellos niños diagnosticados a edades más tempranas, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones y que puede estar relacionado con una etapa preclínica de la enfermedad más corta y agresiva respecto a las células  $\beta$  (43).

En esta población, la diabetes tipo 1 se presenta de manera similar en niños (52%) y niñas (48%), no encontrándose diferencias significativas por sexo, como sí se halló en un estudio realizado en Finlandia donde se observó mayor edad en los niños (44). Esto se puede deber tanto al mayor tamaño muestral utilizado en dicho estudio, como al contexto geográfico.

Se registraron más casos de debut en niños residentes en el área urbana (77%) que en el área rural. Por otro lado, en los últimos años, se observa un aumento de diagnósticos en áreas urbanas. Esto probablemente sea debido a la mayor población infantil en zonas urbanas, pero no habría que descartar la exposición de los niños a distintos factores de riesgo ambientales o de estilo de vida, como un déficit en los niveles de vitamina D por menor exposición solar por la contaminación atmosférica (45,46). En este estudio no se encontró asociación entre los niveles de vitamina D y el lugar de residencia, lo que

podría ser debido a las condiciones climáticas de Asturias, que es una región poco soleada, con independencia de la mayor contaminación ambiental en zonas urbanas.

Se observó la presencia de antecedentes familiares de diabetes en el 57,1% de los casos. En la bibliografía se recoge la alta proporción de casos con antecedentes familiares ya sea DM1, DM2 o ambas, lo que señala la presencia de parientes con algún tipo de diabetes como marcador de riesgo de esta patología (31,32). En este estudio se encontraron diferencias significativas entre el grupo con antecedentes de diabetes tipo 1 y el grupo sin ellos respecto a los niveles de hiperglucemia en el momento del diagnóstico, siendo más elevados los niveles de hiperglucemia en aquellos pacientes que no poseen antecedentes familiares. Esto puede estar relacionado con una mayor concienciación de las familias con la enfermedad y por tanto, una mayor capacidad de reconocer los síntomas de la clínica cardinal (47).

Al analizar los casos de debut por los años de estudio, se ha podido comprobar un descenso de diagnósticos en 2020, lo que podría deberse a una menor exposición a posibles factores desencadenantes infecciosos, debido al confinamiento en los primeros meses de pandemia por COVID-19 y al uso de mascarillas (2).

Al contrario de lo expuesto en la literatura, que refiere diferencias en el debut de la DM1 entre las estaciones más frías y las más calurosas (34), en este estudio los casos registrados de debut se mantuvieron estables a lo largo del año, excepto en septiembre y diciembre donde se recogieron un mayor número de ellos. Esto pudiera ser debido a que en el mes de septiembre comienzan las clases, por lo que los niños vuelven a estar más expuestos a virus y estrés, lo que podría desencadenar la enfermedad. En diciembre llega el frío, que propicia los catarros y gripes (2). El repunte en los diagnósticos observado puede deberse a alguna de estas razones o a otras diferentes. Se precisan más investigaciones que permitan esclarecer estos resultados.

En este estudio, un gran porcentaje de pacientes presentaron síntomas de clínica cardinal, que son la pérdida de peso (72%), la poliuria (86,84%) y la polidipsia (93,42%). Esto concuerda con lo observado en otro estudio, donde un 80,5% de los niños poseían clínica cardinal (41). Como es lógico, se encontró relación estadísticamente significativa entre la polidipsia y la poliuria, ya que más allá de que ambos síntomas son característicos de esta enfermedad, están fisiológicamente relacionados, pues una gran ingesta de líquidos se traduce en una mayor producción de orina. Debido a la alta proporción de niños que presentan estos síntomas característicos al debut, y que el retraso en el diagnóstico pudiera deberse a la inhabilidad de identificar estos síntomas, es importante educar a la población general para reconocerlos lo más pronto posible, para así posibilitar un diagnóstico más precoz.

En cuanto a los días de evolución de la clínica de DM1 antes del ingreso, se registró una mediana de 16 días, lo que se aproxima a la referida en otros estudios donde era de 20 días (48). Sin embargo, resulta preocupante que, tras 30 días desde la aparición de los síntomas, un 25% de los niños aún no fueran diagnosticados. Esto pudiera ser debido a unas manifestaciones clínicas más larvadas y/o a la falta de conocimiento de los progenitores sobre la clínica característica del debut de esta enfermedad.

La media de la hiperglucemia en los niños de este estudio fue de  $433,74 \pm 134,22$  mg/dl, lo que concuerda con la obtenida en otros estudios, que se sitúa en  $432,4 \pm 152,7$  mg/dl (41). Los niveles de hiperglucemia al ingreso aumentaron en los últimos años del periodo estudiado, observándose valores más elevados desde 2022. No se encontró en la literatura ningún estudio que refiera niveles más altos de glucemia desde 2022, sin embargo, algunos autores observaron que, durante la pandemia del COVID-19 se reportaron niveles de hiperglucemia al ingreso más altos de lo normal (48).

Como es esperable, unos niveles altos de hiperglucemia al ingreso se relacionan con una mayor hemoglobina glicosilada. La media de HbA1c recogida en los pacientes

estudiados fue de  $11,46 \pm 1,91\%$ , lo que se corresponde con las cifras obtenidas en otros estudios ( $11,7 \pm 2,3\%$ ) (41). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el mes de diagnóstico y la hemoglobina glicosilada, aumentando esta última cuanto más tarde en el año se diagnosticó la enfermedad. No se encontró en la literatura resultados en este sentido, por lo que serían necesarios más estudios para determinar si esta relación se repite.

Tanto una mayor hiperglucemia al ingreso como una mayor HbA1c, se relacionan significativamente con una mayor presencia de pérdida de peso, debido a que la hemoglobina glicosilada refleja la media de glucemias durante los últimos 3 meses. Si esta cifra se encuentra muy elevada significa que el paciente no ha producido insulina suficiente durante un periodo prolongado y, por ello, su organismo ha tenido que recurrir al catabolismo de proteínas y grasas, provocando la pérdida de peso (49).

Se constató cetoacidosis diabética al debut en aproximadamente la mitad de los pacientes (57%), lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores, que se sitúan en el 54,3% (48). En esta investigación, la presencia de cetoacidosis se relacionó de forma significativa con unas cifras más bajas de péptido C, que concuerda con lo obtenido en otras investigaciones (50). Esto es coherente con el hecho de que la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas se refleje en niveles bajos de péptido C, lo que a su vez se traduce en una disminución de la producción de insulina y, por tanto, una mayor probabilidad de desarrollar cetoacidosis. Además, debutar con cetoacidosis produce un peor control glucémico en el futuro, por lo que es necesario promover un diagnóstico lo más precoz posible para evitar que llegue a producirse cetoacidosis (18).

No se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de vitamina D y otras variables analizadas. Pero se pudo comprobar que un alto porcentaje de pacientes tiene un déficit de esta vitamina en el momento del diagnóstico. Estos resultados podrían respaldar las investigaciones actuales sobre la relación de la deficiencia de vitamina D

y el riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 1 (21). Por ello, futuras investigaciones serán necesarias para explorar los beneficios de la suplementación con esta vitamina a poblaciones de riesgo, con el fin de reducir la incidencia o retrasar el debut de esta enfermedad.

Un 8% de los niños estudiados tenían enfermedades autoinmunes asociadas, algo superior al 5,3% obtenido en un trabajo realizado en Palencia (41). Este resultado es coherente con la literatura, donde se observa una mayor prevalencia de trastornos autoinmunes, como la celiaquía y enfermedades tiroideas, en la población con DM1(28,29).

El análisis de los datos mostró una asociación significativa entre el vivir en zona rural y la presencia de comorbilidades en niños con DM1. No se encontraron artículos en la literatura que observasen esta relación y, quizá, esté influida por el tamaño poblacional por lo que debe ser tomada con precaución. La relación hallada en esta investigación está limitada a la población cuyo debut fue diagnosticado en el HUCA en el periodo de 2015-2024, por lo que sería preciso estudiar esta asociación en un mayor número de individuos y en poblaciones diferentes.

### **7.1. Limitaciones del estudio**

Este estudio tiene algunas limitaciones:

Al ser un estudio retrospectivo no se pudieron recoger la totalidad de los datos en algunas variables como la vitamina D o el péptido C. Otras variables que habría sido interesante estudiar, como los factores genéticos o inmunológicos, el nivel socioeconómico, la etnia o el IMC, no figuraban en los datos facilitados por el Servicio de Informática del HUCA que provenían, fundamentalmente, de los informes del alta de los pacientes.

Es un estudio unicéntrico, realizado en el HUCA y durante un periodo de 10 años, lo que limita la generalización de los resultados.

## 8. Conclusiones

Primera: La edad media de la DM1 fue de casi 9 años, lo que coincide con los resultados de otros estudios, no encontrándose diferencias por sexos. La edad más frecuente del inicio de la diabetes fueron los 11 años, seguida de los 7 y los 13 años.

Segunda: Se observó que en los niños de edad más elevada, la pérdida de peso era mayor. Esto pudiera ser debido a que, en los niños de más edad, la enfermedad pudiera aparecer de manera más insidiosa, así como a la posible atribución, por parte de los padres, a los cambios corporales propios de la adolescencia.

Tercera: Una hiperglucemia más alta al ingreso es más frecuente en los niños diagnosticados a edades más tempranas, quizá por una etapa preclínica de la enfermedad más corta y agresiva.

Cuarta: Tres de cada cuatro pacientes tenían su residencia en área urbana. Esto muy probablemente se deba a la mayor población infantil en zonas urbanas, pero no habría que descartar la exposición de estos niños a distintos factores de riesgo ambientales o de estilo de vida.

Quinta: Más de la mitad de los niños estudiados tenían antecedentes familiares de diabetes, ya fuera DM1, DM2 o ambas, lo que coincide con otros estudios y señala la importancia de este marcador de riesgo. En esta investigación se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares y menor hiperglucemia en el momento del diagnóstico, lo que pudiera estar relacionado con un mejor conocimiento de la enfermedad en las familias con diabetes.

Sexta: En el periodo a estudio, 2020 fue el año con menor número de casos diagnosticados, lo que podría deberse a una menor exposición a factores desencadenantes infecciosos debido al confinamiento en los primeros meses de pandemia y al uso de mascarillas.

Séptima: Al contrario de lo recogido en la literatura revisada, la distribución de los casos de debut por meses es similar a lo largo del año. A excepción de septiembre y diciembre donde se observa un aumento de los casos, y de junio, donde se observa una disminución.

Octava: Se observó relación estadísticamente significativa entre una mayor presencia de comorbilidades y vivir en población rural, hecho que no se referencia en la literatura revisada. Serían precisos más estudios en diferentes poblaciones que corroboran este hallazgo.

Novena: Resulta preocupante que tras un mes de aparición de los síntomas un 25% de los niños estudiados todavía estuvieran sin diagnosticar. Esto podría ser debido a unas manifestaciones clínicas más larvadas en ellos y/o a la falta de conocimiento de los progenitores sobre las características del debut de la enfermedad. Sería preciso incrementar los programas de educación para la salud en diabetes en la población.

Décima: El 75% de los pacientes con valores de vitamina D tenían déficit de esta vitamina. Estos resultados parecen respaldar las investigaciones actuales que relacionan la deficiencia de vitamina D con un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 1. Si esta relación se confirmase, se precisarían estudios que explorasen los beneficios de la suplementación con vitamina D en poblaciones de riesgo.

Undécima: Se encontró asociación estadísticamente significativa entre vivir en una zona rural y la presencia de comorbilidades, como celiaquía y alteraciones tiroideas. En la revisión bibliográfica no se encontraron estudios que observasen esta relación. Serían necesarias más investigaciones en este sentido.

## 9. Bibliografía

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
2. Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020.
3. International Diabetes Federation (IDF). Atlas de la diabetes de la IDF. [Internet] 11ª ed. Bruselas: IDF. 2025. [citado 20 Abril 2025]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/es/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
4. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. Diabetes Res Clin Pract. 1 Ene 2022; 183:109083. doi: 10.1016/j.diabetes.2021.109083
5. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad [citado 11 Diciembre 2024]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/base-de-datos-de-clinicos-de-atencion-primaria-bdcap/problemas-de-salud>
6. International Diabetes Federation (IDF). Atlas de la diabetes de la IDF. [Internet] 10ª ed. Bruselas: IDF. 2021. [citado 21 Abril 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
7. 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 (Engl Ed)*. Sept 2014;81(3):189.e1-189.e12. doi: [10.1016/j.anpedi.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.010)
8. Rodríguez Escobedo R, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre EL. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Asturias (Spain) between 2011 and 2020. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2023;70(3):189-95. doi: [10.1016/j.endien.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.endien.2023.03.008)
9. Pascual de la Pisa B. Epidemiología. En: Carretero Anibarro E, Ávila Lachica L, editores. *Guía Clínica Diabetes Mellitus*. Granada: Fundación Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (Fundación SAMFyC); 2023. p. 11-6. Disponible en: [https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2025/03/2025\\_2023\\_GuiaClinicaDiabetesSAMFyC.pdf](https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2025/03/2025_2023_GuiaClinicaDiabetesSAMFyC.pdf)
10. OMS [Internet]. Ginebra: OMS [actualizado 14 Nov 2024; citado 7 Ene 2025]. *Diabetes. Datos y cifras* [aprox 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
11. Sussman M, Benner J, Haller MJ, Rewers M, Griffiths R. Estimated Lifetime Economic Burden of Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(2):121-30. doi: 10.1089/dia.2019.0398
12. Voeltz D, Vetterer M, Seidel-Jacobs E, Brinks R, Tönnies T, Hoyer A. Projecting the economic burden of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Germany from 2010 until 2040. *Popul Health Metr*. 2024; 22(1):1-11. doi: [10.1186/s12963-024-00337-x](https://doi.org/10.1186/s12963-024-00337-x)
13. Lucas Barcia MA, Anchundia Mero LH, Zhingre Muentes RA, Sánchez Tejena JE. Actualización diabetes tipo I. *RECIMUNDO* [Internet]. Ago 2022; 6(supl 1):267-74. doi: 10.26820/recimundo/6.(supl1).junio.2022.267-274
14. Baro Pato Ó, Zamorano Treceño A. Manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 1 desde la consulta de Atención Primaria. *Diabetes Práctica*. 2020;11(01):1-40. doi: 10.26322/2013.7923.1505400524.03

15. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, de Vries L, Lazar L, Lebenthal Y, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):320-8. doi: [10.1111/pedi.12546](https://doi.org/10.1111/pedi.12546)
16. Auzanneau M, Rosenbauer J, Warncke K, Maier W, Kamrath C, Hofmann T, et al. Frequency of Ketoacidosis at Diagnosis of Pediatric Type 1 Diabetes Associated With Socioeconomic Deprivation and Urbanization: Results From the German Multicenter DPV Registry. *Diabetes Care* 2022;45(8):1807-13. doi: [10.2337/dc21-2227](https://doi.org/10.2337/dc21-2227)
17. Segerer H, Wurm M, Grimsmann JM, Karges B, Neu A, Sindichakis M, et al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(22):367-72. doi: [10.3238/arztebl.m2021.0133](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0133)
18. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2017; 8(3):475-87. doi: [10.1007/s13300-017-0265-4](https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4)
19. Pinger CW, Entwistle KE, Bell TM, Liu Y, Spence DM. C-Peptide Replacement Therapy in Type 1 Diabetes: Are We in the Trough of Disillusionment? *Mol Biosyst*. 2017; 13(8):1432. doi: [10.1039/c7mb00199a](https://doi.org/10.1039/c7mb00199a)
20. Pujja A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. *Endocrine*. 2017; 58(3):408-12. doi: [10.1007/s12020-017-1286-5](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1286-5)
21. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 1 Nov 2022; 23(22):14434. doi: [10.3390/ijms232214434](https://doi.org/10.3390/ijms232214434)
22. Nwosu BU, Parajuli S, Jasmin G, Fleshman J, Sharma RB, Alonso LC, et al. Ergocalciferol in New-onset Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Endocr Soc*. 2022; 6(1):1-13. doi: [10.1210/jendso/bvab179](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab179)

23. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients*. Apr 2023;15(8):1997. doi: [10.3390/nu15081997](https://doi.org/10.3390/nu15081997)
24. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016; 387(10035):2340-48. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
25. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Jun 2020; 11:248. doi: [10.3389/fendo.2020.00248](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00248)
26. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, Williams C, Long AE, Chandler K, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(3):251-8. doi: [10.1111/cei.13115](https://doi.org/10.1111/cei.13115)
27. Dogan B, Oner C, Bayramicli OU, Yorulmaz E, Feyizoglu G, Oguz A. Prevalence of celiac disease in adult type 1 patients with diabetes. *Pak J Med Sci*. 2015;31(4):865-68. doi: [10.12669/pjms.314.7206](https://doi.org/10.12669/pjms.314.7206)
28. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2:133-43. doi: [10.1016/S2352-4642\(17\)30172-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30172-4)
29. Riquetto ADC, de Noronha RM, Matsuo EM, Ishida EJ, Vaidergorn RE, Soares Filho MD, et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Oct 2015;110(1):e9-11. doi: [10.1016/j.diabres.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.003)
30. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol Int*. 2018; 9(2):108-12. doi: [10.1007/s13340-018-0352-4](https://doi.org/10.1007/s13340-018-0352-4)

31. Kuusela S, Keskinen P, Pokka T, Knip M, Ilonen J, Vähäsalo P, et al. Extended family history of type 1 diabetes in HLA-predisposed children with and without islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21(8):1447-56. doi: [10.1111/pedi.13122](https://doi.org/10.1111/pedi.13122)
32. Hedlund E, Tojjar J, Lilja L, Elding Larsson H, Forsander G, Ludvigsson J, et al. Family History of Diabetes and Clinical Characteristics in Children at Diagnosis of Type 1 Diabetes—A Swedish Population-Based Study. *Diabetes Care*. 2024; 47(11):2012-6. doi: 10.2337/dc24-0534
33. Parkkola A, Turtinen M, Härkönen T, Ilonen J, Knip M, Groop PH, et al. Family history of type 2 diabetes and characteristics of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021; 64(3):581-90. doi: 10.1007/s00125-020-05342-x
34. Turtinen M, Härkönen T, Ilonen J, Parkkola A, Knip M, Knip M, et al. Seasonality in the manifestation of type 1 diabetes varies according to age at diagnosis in Finnish children. *Acta Paediatr*. 2022; 111(5):1061-9. doi: 10.1111/apa.16282
35. Camacho Magriñan B, Manzanares Rodríguez A, Espino Aguilar R. Debut de diabetes mellitus tipo 1 en el área hospitalaria de Valme. *Vox Paediatrica*. 2012; XIX (1):9-13. [Internet] [citado 11 Dic 2024]; Disponible en: <https://spaoyex.es/sites/default/files/voxpaed19.1pags9-13.pdf>
36. Gómez Gila AL. Estrategias de predicción y prevención en la diabetes mellitus tipo 1. *Revista Diabetes* [Internet]. [citado 17 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/diabetes-tipo-1/estrategias-de-prediccion-y-prevencion-en-la-diabetes-mellitus-tipo-1/>
37. Lardelli Claret P, Jiménez Mejías E, Martínez Ruiz V, del Castillo JD. Estudios descriptivos: estudios ecológicos y transversales. En: Fernández-Crehuet Navajas J, Gestal Otero JJ, Delgado Rodríguez M, Bolúmar Montrull F, Herruzo Cabrera R, Serra

Majem L, et al., editores. Piédrola Gil Medicina preventiva y salud pública. 12ª edición. 2016. p. 95-108.

38. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural Y Marino. Subdirección General de Análisis, Prospectiva y Coordinación. Población y Sociedad Rural. Análisis y Prospectiva. Serie Agrinfo. 2009; 12. [citado 9 Abril 2025]. Disponible en: [https://www.mapa.gob.es/en/ministerio/servicios/analisis-y-prospectiva/Agrinfo12\\_tcm38-88390.pdf](https://www.mapa.gob.es/en/ministerio/servicios/analisis-y-prospectiva/Agrinfo12_tcm38-88390.pdf)

39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385

40. Muzzio TL, Meroño T. Características y utilidad clínica de la medida de péptido C. ByPC. 2020;84 (1): 39-48 [Internet]. [citado 15 Abril 2025]. Disponible en: <https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/36/120>

41. Berthlot ML, Maldonado Ruiz E, De la Torre Santos S, González Torroglosa MC, Rubiera Pérez G, De Llano JA. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012;3(1):52-7. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.90

42. 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). Sept 2014;81(3):189.e1-189.e12. doi: [10.1016/j.anpedi.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.010)

43. Gupta EA, Huang X, Velasquez HJ, Golani K, Siller AF, Minard CG, et al. Age and sex mark clinical differences in the presentation of pediatric type 1 diabetes mellitus. *JPEM*. 2024;38(1):22-8. doi: [10.1515/jpem-2024-0451](https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0451)
44. Turtinen M, Härkönen T, Parkkola A, Ilonen J, Knip M. Sex as a determinant of type 1 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1221-8. doi: 10.1111/pedi.12697
45. Rodríguez Hernández B. Déficit de vitamina D en la población [Trabajo Fin de Grado en Internet] Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2021 [citado 16 Abril 2025]. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687941/rodriguez\\_hernandez\\_beatrizfg.pdf](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687941/rodriguez_hernandez_beatrizfg.pdf)
46. Mejía-León ME, Calderón de la Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients*. 2015; 7(11):9171-84. doi: [10.3390/nu7115461](https://doi.org/10.3390/nu7115461)
47. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013; 36(2):348-54. doi: [10.2337/dc12-0445](https://doi.org/10.2337/dc12-0445)
48. Rivero-Martín MJ, Rivas-Mercado CM, Ceñal-González-Fierro MJ, López-Barrena N, Lara-Orejas E, Alonso-Martín D, et al. Gravedad al comienzo de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia por la enfermedad por coronavirus-19. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(10):810-5. doi: [10.1016/j.endinu.2021.12.012](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.012)
49. Hebert SL, Nair KS. Protein and Energy Metabolism in Type 1 Diabetes. *Clin Nutr*. 2009;29(1):13. doi: [10.1016/j.clnu.2009.09.001](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.09.001)
50. Gunaid AA, Ogle GD, Al-Qadasi FA, Al-Radaei AN, Maniam J, El-Shoubaki HR. Clinical features, biomarkers and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes

among children and adolescents in Sana'a, Yemen. *BMJ Paediatr Open*. Ago  
2024;8(1):e002680. doi: [10.1136/bmjpo-2024-002680](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-002680)