

Estudio descriptivo de la epidemiología de la DM1 en Álava. Una mirada retrospectiva a los últimos 20 años

DM1 en epidemiología Araban: azterketa deskribatzailea. Azken 20 urteetako atzerabegirakoa

A. Bernal González¹, I. Díez López^{1,2},

A. Miranda Sarasua², M.I. Lorente Blázquez²

¹Facultad de Medicina. UD de Vitoria. UPV-EHU.

²Endocrinología Pediátrica. H.U. Araba-OSI Araba

RESUMEN

Introducción: La naturaleza epidémica de la diabetes en el mundo es un hecho constatado, observándose un incremento en la incidencia de DM1 en todo el mundo, incluso a edades más tempranas. El objetivo del presente estudio es realizar la primera revisión sobre las características clínico-epidemiológicas de la población pediátrica de Álava con diagnóstico de DM1 entre los años 2000 y 2018 (19 años de estudio).

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre la incidencia y características epidemiológicas de la DM1 en menores de 15 años diagnosticados en Álava entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2018. Para el análisis se ha empleado la base de datos elaborada por el Servicio de Endocrinología Pediátrica (HUA) y los datos disponibles desde el Instituto Nacional de Estadística (INE) y la Consejería de Sanidad. Se han realizado los contrastes de hipótesis, para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de significancia estadística de p valor $<0,05$.

Resultados: La incidencia anual media de DM1 en Álava para el periodo 2000-2018 fue de 11,02 casos por 100.000 habitantes, aumentando por grupo etario y sin hallarse diferencias relevantes por sexo. La lactancia artificial representa un factor de riesgo de DM1, no así la prematuridad.

Conclusiones: Álava presenta una incidencia alta de DM1, aunque inferior a la media española. Las características clínico-epidemiológicas no difieren de manera significativa de las descritas en otras comunidades españolas, países europeos ni del mundo. Resaltar que, aunque con tendencia descendente general en la edad media al debut, los niños mayores de 10-14 años representan el grupo de mayor riesgo.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1; Epidemiología; Genética; Lactancia; Prematuridad.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune originada por la

destrucción irreversible de las células β del páncreas. A pesar de que el debut puede tener lugar en cualquier etapa de la vida, es en la infancia donde alcanza una mayor incidencia, suponiendo más del 90% de los casos de diabetes en menores de 15 años. En los últimos años se ha observado un notable incremento en el número de pacientes diagnosticados de DM1, así como una disminución de la edad media al diagnóstico de la enfermedad. Mientras que hace unos años era más numerosa en la pubertad, cada vez es más frecuente el debut de niños menores de 6 años⁽¹⁾. En España se han llevado a cabo estudios epidemiológicos de DM1 en casi todas las comunidades autónomas, con el fin de recopilar datos actualizados sobre incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus en menores de 15 años. El objetivo del presente estudio es analizar las características epidemiológicas de la DM1 en la población pediátrica de Álava (País Vasco) con diagnóstico entre los años 2000 y 2018, siendo esta la primera revisión registrada en esta provincia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo para el estudio de la incidencia y epidemiología de la diabetes tipo 1 en la población pediátrica de la provincia de Álava (País Vasco).

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes diabéticos con edad inferior a 15 años diagnosticados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2018. El diagnóstico de diabetes se realizó de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (Tabla I).

Criterios de exclusión:

- Otras formas de diabetes (tipo MODY, tipo 2 o insulino-independiente) y las diabetes secundarias a otras enfermedades.

Para la identificación de los casos se utilizó una base de datos codificada y anonimizada según los criterios CEIC de la OSI Araba, que es usada para el seguimiento clínico ordinario de estos pacientes y que ha sido elaborada por el Servicio de Endocrinología Pediátrica

del Hospital Universitario de Álava (HUA), recogiendo los datos de las correspondientes historias clínicas electrónicas de forma retrospectiva por parte de los médicos y sanitarios que tienen la responsabilidad del seguimiento directo y continuado de estos pacientes por su patología diabetológica.

Además, se consultaron los datos estadísticos epidemiológicos sobre la población alavesa a través del Instituto Nacional Español de Estadística (INE) y los datos epidemiológicos de diabetes tipo 1 por parte de la Consejería de Sanidad.

Los datos analizados y recogidos en la base de datos fueron: edad al diagnóstico, sexo, antecedentes personales y familiares de otras enfermedades autoinmunes y seropositividad de anticuerpos anti-transglutaminasa, peso al nacimiento, tipo de lactancia (materna o artificial), anticuerpos anti-células β -pancreáticas (IAA; IA2 y GADA), marcadores de susceptibilidad genética (HLA-DR3 y/o DR4), así como el tipo de síntomas iniciales de diabetes y su duración. Respecto a los datos indicativos de afectación metabólica, se recogieron: forma de manifestación (hiperglucemia aislada o cetoacidosis), grado de hiperglucemia previa mediante la determinación de las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c), pH y péptido C. Se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética (CAD) cuando la glucemia alcanzó valores superiores a 250 mg/dl y/o el pH sanguíneo inferiores a 7,3. Se clasificó la CAD de acuerdo a la severidad en leve, moderada o severa, en base a los criterios reflejados en la tabla II, a excepción del bicarbonato sérico.

RESULTADOS

Incidencia

Durante los 19 años de estudio, el número de casos observados de DM1 menores de 15 años en Álava (País Vasco) ha sido de 87. Estos datos se corresponden con una incidencia anual media de DM1 para todo el periodo de 11,02 nuevos casos por 100.000 habitantes/año (IC95%: 10,08-11,94). Según la clasificación publicada por la OMS, como parte del proyec-

TABLA I. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.

1. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Se define ayunas a la ausencia de ingesta calórica de alimentos en un periodo de al menos 8 horas*
2. Glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia. Glucemia aleatoria se define en cualquier hora del día sin ayuno previo ni preparación especial. Los síntomas clásicos de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso
3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse según lo descrito por la WHO, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa disuelta en agua
4. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). La prueba se debe realizar en un laboratorio usando un método que esté certificado por NGSP y estandarizado al ensayo DCCT

*En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia estos criterios deben ser confirmados repitiendo el test un día diferente. Fuente: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Suppl1): s13.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LA CAD DE ACUERDO A LA SEVERIDAD.

	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-15	<10

Fuente: ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes).

TABLA III. INCIDENCIA SEGÚN SEXO Y RANGO DE EDAD.

		Nº casos	Población de riesgo	Incidencia/100.000/año
Población masculina	0-4 años	7	135.603	4,90
	5-9 años	19	127.871	14,16
	10-14 años	21	121.936	16,53
Población femenina	0-4 años	10	142.989	7,37
	5-9 años	15	134.179	11,73
	10-14 años	15	127.011	12,30
Total	0-14 años	87	789.589	11,02

to DIAMOND⁽¹⁾, se considera una incidencia alta de la enfermedad.

Con respecto al sexo, no se detectaron diferencias significativas ($p=0,453$). La distribución de los 87 casos observados fue de 40 niñas (45,98%) y 47 niños (54,02%). La incidencia anual media durante todo el periodo de estudio en niñas fue de 10,96 casos nuevos por 100.000 habitantes/año (IC95%: 10,66-11,26) y en los niños de 12,27 (IC95%: 11,93-12,61). En la tabla III se recogen los valores de incidencia para cada sexo en función del grupo de edad al que pertenecen.

El servicio sanitario público vasco está estructurado en un sistema organizativo denominado OSI (Organización Sanitaria Integrada). Actualmente, en total existen 13 Organizaciones Sanitarias Integradas distribuidas en 3 regiones sanitarias (6 en Guipúzcoa, 5 en Vizcaya y 2 en Álava).

La figura 1 muestra el mapa del País Vasco distribuido en las regiones sanitarias diferenciadas por color, y la tabla IV expone el número de casos de DM1 de cada región registrados en los últimos 7 años (periodo 2012-2018). Las regiones sanitarias de OSI Donostialdea, OSI

TABLA V. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOQUÍMICAS POR GRUPOS DE EDAD.

Síntomas y analítica	0-4 años (%)	5-9 años (%)	10-14 años (%)
Polidipsia	84,12%	82,35%	75%
Poliuria	84,12%	73,53%	80,56%
Pérdida de peso	32,35%	35,29%	50%
Nicturia o enuresis	19,41%	14,71%	16,67%
Polifagia	0%	14,71%	13,89%
Astenia	6,47%	14,71%	16,67%
Glucemia (mg/dl)	522,5 ± 81,06 mg/dl	460,93 ± 35,85 mg/dl	494,15 ± 59,78 mg/dl
pH	7,27 ± 0,07	7,28 ± 0,04	7,29 ± 0,04
HbA1c (%)	9,87 ± 0,77%	10,51 ± 0,67%	12,01 ± 0,71%
CAD (%)	41,18%	29,41%	36,11%

*HbA1c: hemoglobina A1c; CAD: cetoacidosis diabética.

TABLA VI. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN PRESENCIA DE CETOACIDOSIS AL DEBUT Y GRUPO ETARIO (% DE CASOS).

Grupo etario	Nº de casos con CAD			Nº de casos CAD (%)	Nº de casos sin CAD (%)	Total (%)
	Leve	Moderado	Severo			
0-4 años	0	5	2	7 (8,05%)	10 (11,49%)	17 (19,54%)
5-9 años	2	5	3	10 (11,5%)	24 (27,57%)	34 (39,08%)
10-14 años	4	6	3	13 (14,94%)	23 (26,44%)	36 (41,38%)
Total	6 (6,9%)	16 (18,39%)	8 (9,2%)	30 (34,49%)	57 (65,51%)	87 (100%)

La HbA1c fue más elevada en los pacientes de 10-14 años, resultando estas diferencias estadísticamente significativas con respecto a los de 5-9 años ($p=0,028$) y a los de 0-4 años ($p=0,001$), lo que hace pensar en una exposición más prolongada a valores altos de glucemia en los niños más mayores.

El pH más acidótico lo presentaron los pacientes de menor edad ($7,27 \pm 0,07$), aunque en la comparación entre grupos etarios no se hallaron diferencias estadísticamente relevantes ($p=0,939$). Los pacientes que debutaron con cetoacidosis al diagnóstico presentaron niveles de pH significativamente más bajos ($p \leq 0,0001$), dato que clínicamente se relaciona con la acidosis metabólica que presentan.

El debut en forma de descompensación metabólica aguda y grave, conocida como la cetoacidosis diabética, fue más frecuente en los niños de mayor edad (Tabla VI). Sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente

significativas ($p=0,521$). En total, 30 pacientes (34,49%) debutaron con CAD, de los cuales solo 6 fueron casos leves (6,9%), 16 moderados (18,39%) y 8 fueron severos (9,2%).

Se consultó la información consensuada con los padres acerca de la duración de los síntomas típicos previos al diagnóstico. El 82,76% de los pacientes fueron diagnosticados con una duración de los síntomas previos al debut menor a una semana. Sin embargo, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia de cetoacidosis y un diagnóstico más precoz o tardío de DM1 ($p=0,720$).

Se estudió la duración media de los síntomas por grupo de edad. En el grupo de 0 a 4 años fue de $2,94 \pm 2,24$ días (rango 0-20 días); en el grupo de 5 a 9 años, de $2,19 \pm 0,61$ días (rango 0-8 días); y de $4,47 \pm 1,15$ días (rango 0-16 días) en los pacientes de 10 a 14 años. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas, de manera que los niños más

mayores consultaron más tarde respecto a los más pequeños ($p \leq 0,001$). Con estos datos se puede concluir que a menor edad al debut, el diagnóstico de diabetes fue más precoz.

Antecedentes familiares

Se tuvieron en cuenta los antecedentes de primer grado (padres y/o hermanos) y los antecedentes de segundo grado (abuelos, tíos y/o primos). No había historia familiar de autoinmunidad en 45 casos (51,72%).

Entre los antecedentes de primer grado, se registraron 6 casos de diabetes (6,9%), todos ellos correspondían a diabetes mellitus tipo 1 (DM1); seis pacientes tenían antecedentes de hipotiroidismo autoinmune por parte de la madre (6,9%), y además se hallaron casos aislados de hipertiroidismo y celiaquía paterna y psoriasis-vitíligo materna. En el estudio pormenorizado de los antecedentes de primer grado de DM1, en cuatro casos el familiar era el padre y en dos casos la madre.

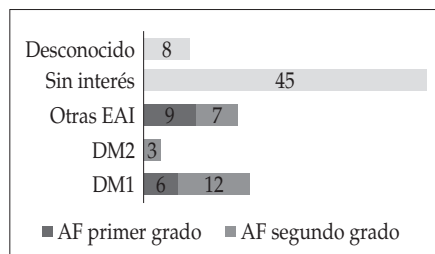


Figura 3. Presencia de antecedentes familiares de primer y segundo grado en números absolutos.

Antecedentes personales

El 86,2% de la muestra correspondía a niños sanos, sin antecedentes personales de interés para la enfermedad actual. El 13,8% presentaba otros antecedentes relevantes, de los cuales nueve pacientes presentaron antecedentes de enfermedad autoinmune conocida: 4 casos de celiaquía (4,6%), 4 casos de hipotiroidismo autoinmune (4,6%) y un caso de hipertiroidismo. Además, 3 pacientes presentaron como antecedente personal DM gestacional.

Conocida la situación de paralelismo con otras enfermedades autoinmunes, se realizó el cribado para la enfermedad celíaca mediante la medición de la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa. Este dato fue estudiado en 76 pacientes, resultó positivo en solo cinco (6,6%), de los cuales cuatro ya estaban diagnosticados de celiaquía y un caso presentaba el anticuerpo pero sin clínica asociada.

Se consultó a los padres acerca del tipo de lactancia recibida durante al menos el primer mes de vida: materna o artificial. De los 63 casos de los que se obtuvo esta información, 49 niños (77,78%) fueron alimentados con lactancia materna, frente a los 14 niños (22,23%) que recibieron lactancia artificial.

En cuanto a la clasificación por edad gestacional, en general, el 85,06% de los pacientes fueron recién nacidos a término (entre la 37-41ª semanas), hallándose únicamente 1 caso de RN posttérmino (42ª semana) y 5 casos de RN pretérminos; 3 leves (35ª semana) y 2 casos moderados (34ª semana).

Marcadores inmunológicos y genéticos

Se valoraron los resultados de los siguientes anticuerpos: anticuerpos anti-descarboxilasa de ácido glutámico (GADA), los anti-pro-

teína tirosina fosfatasa (IA2) y los anticuerpos anti-insulina (IAA).

En general, el 92,96% de los pacientes en los que se estudió la positividad de anticuerpos presentaron al menos uno de ellos, mientras que únicamente 5 casos (7,04%) fueron triple negativos.

En cuanto a la valoración de dichos anticuerpos por grupo etario, solo se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,041$) con respecto al anticuerpo IAA, observándose mayor positividad a edades al debut más precoces.

El análisis de HLA II se realizó en el 85% de los pacientes ($n=74$). El 79,73% ($n=59$) presentaron el haplotipo de riesgo HLA-DR3 y el 77,03% ($n=57$) el haplotipo de riesgo HLA-DR4. El 94,6% presentaron al menos uno de los dos HLA de riesgo, 46 (62,2%) presentaron ambos y únicamente 4 pacientes no presentaron ninguno de los dos (5,4%). Se desconocen los datos sobre HLA de 13 pacientes.

DISCUSIÓN

Álava presenta una incidencia de 11,02 casos/100.000 habitantes-año, similar a la de otras comunidades autónomas limítrofes del norte del país, pero inferior a las registradas en el sur del país y a la media estimada en España, que es de 17,69 casos/100.000 habitantes/año⁽²⁾ según las últimas revisiones bibliográficas. Dado que no existe información sobre registros previos de DM1 en esta provincia, se comparó con los estudios realizados en la provincia vasca de Vizcaya, donde los últimos resultados analizados fueron muy similares, con una incidencia media anual para el periodo 1990-2011 de 11,6 casos/100.000/año⁽²⁾.

Por otro lado, se comparó el número de diagnósticos entre las regiones sanitarias (OSI) distribuidas por toda la comunidad autónoma, observándose una concentración mayor de casos en las áreas urbanas (hospitales primarios) respecto a las regiones periféricas con hospitales secundarios y terciarios. Esta forma de distribución de los diagnósticos también ha sido estudiada en otras Comunidades Autónomas como el Principado de Asturias⁽³⁾, donde

se observaron claras diferencias en la incidencia entre el área central de Asturias, predominantemente urbana, y las zonas periféricas, predominantemente agrícolas y ganaderas, siendo mayor en estas últimas. La discrepancia de los resultados puede deberse en parte a la mayor concentración de población en las áreas urbanas y a que en la Comunidad Autónoma Vasca la mayoría de los casos de DM1 graves son derivados y atendidos en los respectivos hospitales de referencia y, por tanto, quedan registrados en los mismos independientemente del origen.

Con respecto al sexo, los varones mayores fueron los que debutaron con mayor frecuencia. Estos resultados están en consonancia con otras investigaciones realizadas a nivel nacional⁽⁴⁾ aunque contrastan con los referentes a otras enfermedades autoinmunes, típicamente más frecuentes en el sexo femenino. A nivel internacional, esta tendencia varía según el país, encontrando en la mayoría de los estudios una incidencia similar en ambos sexos o un discreto predominio en varones.

En nuestro estudio, el 39% de los pacientes tenía antecedentes familiares de primer o segundo grado de otras enfermedades autoinmunes, de los cuales el 19% correspondían a DM1. Este resultado fue muy similar al registrado en otras poblaciones de España⁽⁵⁾, en las que oscila entre el 15-20%. El familiar afecto fue el padre en 4 niños (4,6% de la muestra), y la madre solo en 2 pacientes (2,3%). Este hecho está en consonancia con lo revisado en la bibliografía, dado que ser hijo de padre con conlleva más riesgo que ser hijo de madre afecta⁽⁵⁾.

En lo que a antecedentes personales respecta, el 10,34% de la muestra presentaba otra enfermedad autoinmune al momento del debut. La importancia de estudiar otras enfermedades autoinmunes en estos niños recae en que la coexistencia entre estas es bien conocida, de manera que aproximadamente el 10% de la población diabética presenta concomitantemente enfermedad autoinmune tiroidea y/o celíaca, si bien es cierto que la sola presencia de los anticuerpos sin enfermedad manifiesta puede ascender hasta el 30%⁽⁶⁾. Se estudió la asociación con la enfermedad celíaca, resultan-

do positivo en el 6,6% (n=4) del total y solo 1 paciente (1,32%) presentaba anticuerpos pero sin clínica asociada. Estos porcentajes no muestran diferencias con respecto a la bibliografía publicada hasta la fecha⁽⁷⁾.

Por otro lado, se estudió el tipo de lactancia recibida en 63 pacientes, de los cuales, el 77,8% (n=49) afirmaron recibir lactancia materna durante al menos los primeros 6 meses, mientras que el 22,2% (n=14) recibieron lactancia artificial. A pesar de que este dato no está ampliamente recogido, hay estudios publicados en los que se ha demostrado una asociación positiva entre la lactancia artificial y la DM1, e incluso la lactancia materna como protectora de la enfermedad^(8,9). El porcentaje de niños alimentados con lactancia materna en nuestro estudio fue similar a los datos registrados en otras regiones de España⁽¹⁰⁾, y similar a los últimos registrados por Osakidetza⁽¹¹⁾ para el año 2017 (72% lactancia materna exclusiva; 10% lactancia artificial; 16% lactancia mixta y 1% desconocida). Por tanto, se encontró una relación significativa entre el tipo de lactancia y la DM1, siendo la lactancia artificial un factor de riesgo para el desarrollo de la misma (OR: 2,57; IC95%: 1,06-6,22), aunque no se pudo demostrar el papel protector de la lactancia materna (OR: 1,36; IC95%: 0,65-2,84).

Asimismo, algunos factores perinatales como las semanas de gestación y el peso según la edad gestacional al nacimiento también parecen poder estar relacionados como factores de riesgo en el desarrollo de DM1. Sin embargo, los datos proporcionados por diferentes estudios han resultado contradictorios. Algunos estudios han demostrado una asociación consistente entre el peso al nacer y el riesgo de aparición temprana de diabetes tipo 1, siendo el tamaño pequeño (PEG) un factor protector⁽¹²⁾. En cambio, otro estudio realizado en Australia⁽¹³⁾ en 2007 encontró significancia estadística en la asociación entre la incidencia de DM1 y un mayor peso al nacer (RR: 1,13; IC95% 1,04-1,23), así como una menor edad gestacional (RR: 0,84; IC95%: 0,77-0,93). En nuestro estudio, de 80 pacientes en los que se obtuvo el registro de peso y edad gestacional al nacimiento, 5 casos (6,3%) fueron pre-

turos, similar a los últimos registros de natalidad publicados en Álava⁽¹¹⁾ para el año 2017 (6,49%). Tomando como referencia estos datos, no se ha podido establecer un riesgo incrementado de DM1 asociado a la prematuridad (OR: 0,96 IC95%: 0,39-2,38).

En lo que a predisposición genética se refiere, el 94,7% de los pacientes en nuestro estudio presentaron positividad para al menos uno de los haplotipos de riesgo DR3 y/o DR4, el 62,2% presentaron ambos, mientras que solo un 5,4% (n=4) no los presentó. Casi el 80% de los pacientes presentaron positividad para DR3, resultado comparable con estudios previos realizados en nuestra comunidad autónoma, donde, al igual que en otras poblaciones del sur de Europa, el riesgo genético de desarrollar diabetes está más en relación con DR3, a diferencia de poblaciones del norte en las que predomina DR3/DR4⁽¹⁴⁾.

La positividad para el anticuerpo IAA resultó más frecuente en los más pequeños, con un 69,2% de positivos dentro del grupo de 0 a 4 años, resultando esta diferencia estadísticamente relevante (p=0,041). Estos resultados coinciden con lo esperado, dado que la prevalencia de IAA está inversamente relacionada con la edad de inicio de la diabetes⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIONES

- Álava presenta una incidencia alta de DM1, aunque inferior a la media española, aumentando por grupo de edad y sin diferencias por sexo.
- Las características clínico-epidemiológicas no difieren de manera relevante de las descritas en otras comunidades de España, países europeos ni del mundo.
- Los niños de 10-14 años representan el grupo etario de mayor riesgo.
- La lactancia artificial representa un factor de riesgo de DM1, no así la prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 23(10): 1516-26.

2. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Sigüero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3): 189 e1-12.
3. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Álvarez R, Díaz Naya L, Menéndez Torre E. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2011. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65(2): 68-73.
4. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, González B, Omeñaca M, Rodrigo MP, et al. Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015; 6(2): 25-38.
5. Bertholt Zuber ML. Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1. 20 años de evolución en Cantabria. Tesis doctoral. Universidad de Cantabria; 2016. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8335/TesisMLBZ.pdf?sequence=1>
6. Allgrove J. Enfermedades autoinmunes asociadas con la Diabetes Mellitus: tiroideopatía y enfermedad celíaca. *Rev ALAD*. 2008; 16(4): 126-7.
7. Borrás Pérez MV. Diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en Cataluña 1989-2002. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona; 2006. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/4619>.
8. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994; 17: 13-9.
9. Padilla Ygredd J, Pendavis Pflucker M, Pimentel Ubillus M, Pinedo Revilla C, Ponce Collantes C, Rondón Requena E. Diabetes mellitus tipo 1 y lactancia artificial antes del sexto mes de vida. *Paediatrica*. 2006; 8(1): 59-63.
10. Hernández Aguilar MT, González Lombide E, Bustinduy Basarán A, Arana Cañedo-Argüelles C, Martínez-Herrera Merino B, Blanco del Val A, et al. Centros de Salud IHAN (Iniciativa de Humanización de la Atención al nacimiento y la Lactancia). Una garantía de calidad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11: 513-29.
11. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Memoria 2017. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/Memoria%202017.pdf. (último acceso 18 marzo 2019).

12. Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009; 26(12): 1193-7.
13. Haynes A, Bower C, Bulsara MK, Finn J, Jones TW, Davis EA. Perinatal risk factors for childhood Type 1 diabetes in Western Australia—a population-based study (1980-2002). *Diabet Med.* 2007; 24(5): 564-70.
14. Bilbao JR, Calvo B, Aransay AM, Martin-Pagola A, Perez de Nanclares G, Aly TA, et al. Conserved extended haplotypes discriminate HLA-DR3-homozygous Basque patients with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Genes Immun.* 2006; 7: 550-4.
15. Franke B, Galloway TS, Wilkin TJ. Developments in the prediction of type 1 diabetes mellitus, with special reference to insulin autoantibodies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 395-415.