Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después

Real-world clinical evolution of type 1 diabetes patients on twenty years

Amparo González Vergaz¹, Beatriz García Cuartero¹, Concepción García Lacalle², Laura Sánchez Salado¹, Verónica Sánchez Escudero¹, Marta Fernández Rodríguez¹

¹Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

²Análisis Clínicos. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica con importantes comorbilidades y complicaciones desde la edad pediátrica.

Objetivos: Describir las características de nuestra población con DMT1 valorando el control metabólico y las comorbilidades asociadas. **Material y métodos:** Pacientes diagnosticados de DMT1 en el Hospital Universitario Severo Ochoa entre Enero 1996 - Diciembre 2016. Se realiza despistaje de enfermedad celíaca y enfermedad tiroidea al diagnóstico y anualmente. Se comparan las características clínicas y analíticas iniciales y durante la evolución. Los datos se han analizado con SPSS.21. **Resultados:** 187 pacientes, 44,4 % mujeres, controlados al menos un año. Edad media al diagnóstico 8,57 años. Incidencia de cetoacidosis 41,21% (1996-2005) y 33,3% (2006-2016) ($p < 0,001$). No encontramos diferencias entre la edad al diagnóstico y la presentación clínica. El 12,2% presentó autoinmunidad pancreática negativa. Reevaluados se diagnosticaron 2 pacientes de MODY, 1 Síndrome de Wolfram. Todos recibieron múltiples dosis de insulina y, desde 2006, 42 pacientes infusión subcutánea continua de insulina. El 68,5 % consiguió una HbA1c media $< 7,5\%$. Detectamos: enfermedad ce-

líaca por biopsia al 7,48 % con edad media 8,57 años; enfermedad tiroidea en el 14,43% con edad media 11,74 años; hipoglucemias severas en el 2,3% sin diferencias según la pauta de tratamiento; microalbuminuria intermitente en el 6.4% sin relación con la HbA1c, pero sí con la duración de la enfermedad (mediana 13 vs 6,5 años ($p < 0,01$)). **Conclusiones:** Disminuye el debut en cetoacidosis. Alta prevalencia de enfermedades asociadas recomendando el cribado periódico para su detección asintomática. Escasa presencia de complicaciones agudas y crónicas consiguiendo objetivo terapéutico en un elevado porcentaje de pacientes. La reevaluación sistemática mejora el diagnóstico etiológico.

Palabras clave: Diabetes mellitus Tipo 1, niños, comorbilidades, enfermedad celíaca, complicaciones

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic disease with important complications. **Objective:** Describe clinical characteristics, metabolic control and comorbidities of our paediatric diabetic population. **Methods:** T1DM patients diagnosed from 1996-2016 were included. Celiac and thyroid disease screening were analyzed. Clinical and biochemical data were compared during evolution. SPSS.21 was used for the statistical study. **Results:** 187 patients (44.4% females) were followed for at least one year. The mean age at onset was 8.57 years. Incidence of ketoacidosis was 41.21% (1996-2005) and 33.3% (2006-2016) ($p < 0.001$). There were no differences between age at onset and clini-

Correspondencia:

Amparo González Vergaz
Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa, Avenida de Orellana s/n., 28911, Leganés, Madrid, Tel: 670935724
E-mail: agonzalez.hsvo@salud.madrid.org
E-mail: agvergaz@gmail.com

cal presentation. 12.2% were negative for islet autoantibodies at clinical presentation. During evolution, 2 patients were diagnosed as MODY, 1 as Wolfram syndrome. All were on basal-bolus treatment. From 2006, 42 patients were on continuous subcutaneous insulin infusion. 68.5% of them had a mean HbA1c <7.5%. We found that: 7.48% were diagnosed for celiac disease by biopsy, mean age 8.57 years; 14.43% had thyroid disease, mean age 11.74 years; severe hypoglycemia was detected in 2.3% without differences between treatment; 6.4% developed intermittent microalbuminuria with no differences on HbA1c, but with duration of disease (median 13 vs 6.5 years ($p < 0.01$)).

Conclusions: Presentation of ketoacidosis was reduced with time. High prevalence of associated diseases demonstrates the need for screening. Low complications with good metabolic control in most of patients was found. It's necessary to re-evaluate negative immunological patients for the etiological diagnosis.

Key Words: *Type 1 diabetes mellitus, children, comorbidities, celiac disease, complications*

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una de las patologías crónicas más frecuentes de la edad pediátrica. El principal objetivo del tratamiento, que siempre debe ser individualizado, es conseguir un control metabólico óptimo, es decir, obtener unas glucemias próximas a la normalidad evitando las hipoglucemias⁽¹⁾.

La morbilidad de la DMT1 viene derivada de sus complicaciones agudas y crónicas. El diagnóstico precoz es fundamental y para ello son importantes las campañas de información y la formación de los profesionales. Para evitar las complicaciones agudas es imprescindible la educación diabetológica a los pacientes ya diagnosticados. Para combatir las complicaciones crónicas, es preciso conocer los factores que influyen en su aparición y progresión.

El estudio de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) publicado en 1993, abrió una nueva etapa en el tratamiento intensivo con insulina al evidenciar, de forma definitiva, la relación inversa entre el control metabólico y el desarrollo de complicaciones microvasculares⁽²⁾.

Además, en una elevada proporción de niños y adolescentes con DMT1 se detectan anticuerpos órgano específicos y hasta en un 25 % se diagnostican otras enfermedades autoinmunes principalmente enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca⁽³⁾. Por ello se recomiendan evaluaciones periódicas para realizar un diagnóstico precoz.

Material y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo, mediante revisión de las historias clínicas, de los pacientes diagnosticados de DMT1 entre enero de 1996 y diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Severo Ochoa, según los criterios publicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽⁴⁾ y con al menos un año de evolución desde el diagnóstico. Comparamos las características clínicas y analíticas iniciales y evolutivas.

En todos los pacientes se realizó el despistaje de la enfermedad celíaca al diagnóstico y anualmente. Se determinó inicialmente la presencia de anticuerpos antiendomiso (EMA) IgA por inmunofluorescencia indirecta usando tejido de esófago de mono como sustrato (antígeno). Se consideraron títulos positivos a partir de una dilución 1/5. Esta técnica se realizó hasta el año 2006, cuando se comenzó la determinación de los anticuerpos antitransglutaminasa (anti-TG2) IgA por enzoinmunoanálisis (ELISA), considerándose positivas las concentraciones por encima de 8 UI/mL. Además, se realizó la cuantificación de la inmunoglobulina A, y si el paciente era deficiente de la misma, se realizó el mismo estudio con marcadores serológicos IgG. El diagnóstico final de enfermedad celíaca se estableció, en todos los casos, mediante biopsia intestinal.

Las determinaciones de la concentración de TSH, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) se realizaron mediante un inmunoanálisis de quimioluminiscencia (autoanalizador ADVIA Centaur de Siemens).

La determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre venosa se realizó cada tres meses mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de Menarini. Desde el año 2007 se dispone en la consulta de un sistema Point of Care con un analizador DCA Vantage de Siemens para la determinación de HbA1c en sangre capilar a través de un inmunoensayo (inhibición de la inmunoaglutinación en látex).

Se analizaron los datos con el software estadístico SPSS (v.21; SPSS Inc, Chicago, IL) Las variables cuantitativas se expresan como medias y desviaciones estándar. La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo del estudio se han diagnosticado 187 pacientes de DMT1, de ellos el 44,4 % fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 8,57 años con un amplio rango de edad, entre 0,5-15

Tabla 1. Características clínicas y analíticas al diagnóstico.

	Total	Diagnosticados 1996-2005	Diagnosticados 2006-2016	Significación según fecha diagnóstico
Edad al diagnóstico de DM^a				
Antes de 5 años	25,14	26,21	16,90	p<0,02
5,1-9,9 años	32,62	30,40	55,41	P<0,001
10-15 años	39,32	43,42	27,69	P<0,001
Situación al diagnóstico DM^a				
Cetoacidosis	37,7	41,21	33,3	P<0,001
Hiper glucemia con cetosis	47,7	48,71	44,40	ns
Hiper glucemia	14,4	10,09	21,50	P<0,001
HbA1c (%) al diagnóstico ^b	10,84 (2,48)	10,7 (2,53)	10,94 (2,56)	ns
Péptido C (ng/mL)^b				
Basal	0,70 (0,5)	0,75 (0,64)	0,61 (0,44)	ns
Pico tras glucagón	1,28 (0,08)	1,35 (1,28)	1,08 (0,6)	P<0,04

^a Valores expresados en forma de porcentaje. ^b Valores expresados en forma de media (desviación estándar).

años. Se diagnosticaron en hiper glucemia con cetosis el 47,7%, aumentando los pacientes que presentan solo hiper glucemia del 10,09 % al 21,50 % y disminuyendo la presentación en cetoacidosis del 41,21 % al 33,30 % en los últimos años, (p<0,001). En la Tabla 1 se detallan las características de nuestra población de forma global y separados en dos décadas según el año de diagnóstico: entre 1996-2005 y entre 2006-2016.

Todos se siguieron clínica y analíticamente al menos durante un año, y 40 de ellos durante un periodo superior a 10 años. No encontramos diferencias significativas entre la edad al diagnóstico y la forma de presentación clínica (hiper glucemia, cetosis o cetoacidosis). La HbA1c en el diagnóstico fue menor, y la reserva pancreática mayor (p< 0,05) en los pacientes diagnosticados en hiper glucemia.

En el estudio inicial, el 12,2 % de nuestra población presentó estudios de autoinmunidad pancreática negativos. En estos pacientes se repitieron los estudios inmunológicos, se realizó HLA y estudio genético. Durante las sucesivas reevaluaciones, dos pacientes se diagnosticaron de Diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young): una niña con MODY tipo 5 (que asociaba poliquistosis renal) y un adolescente con MODY tipo 3. También se diagnosticó otro niño con síndrome de Wolfram y otros tres pacientes desarrollaron otras enfermedades autoinmunes y presentaban HLA de riesgo de DMT1. En el 7,9 % no se detectó una etiología clara y se diagnosticaron de DMT1b (75% hombres).

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) con análogos de acción rápida y como insulina basal inicialmente NPH y posteriormente insulina glargina desde el año 2002 y/o detemir desde el 2006 en aquellos pacientes que no consiguieron mejorar el control metabólico. En 42 pacientes (22,5 %), se utilizó un sistema de infusión continua de insulina (ISCI) desde el año 2006.

En 14 casos (7,48% de nuestra población) se diagnosticó una enfermedad celiaca (EC) mediante biopsia intestinal. La edad media de los pacientes fue de 8,57 (3,9) años. En la mayoría de los casos el diagnóstico de enfermedad celiaca se estableció en el primer año tras el debut de la diabetes. Dos de los pacientes más antiguos debutaron con la diabetes tras el diagnóstico de la celiaquía: uno de ellos realizaba múltiples transgresiones dietéticas y otro durante la provocación al gluten, que en aquel momento se realizaba. Nueve de estos pacientes presentaron también anticuerpos antitiroideos y cinco de ellos desarrollaron hipotiroidismo, precisando tratamiento con levotiroxina.

De forma global, en nuestra población, detectamos enfermedad tiroidea autoinmune en el 14,43 %, a una edad media de 11,74 (3,5) años, mayoritariamente en niñas (70 %); dos de ellas desarrollaron hipertiroidismo y precisaron tratamiento con carbimazol durante unas semanas y ambas, tras una fase eutiroida acabaron con un hipotiroidismo permanente. La mitad de los pacientes con tiroiditis

Tabla 2. Tratamiento y evolución analítica.

	Total	Diagnosticados 1996-2005	Diagnosticados 2006-2016
Tratamiento insulínico^a			
Múltiples dosis	78,04	84,41	67,70
ISCI	21,96	15,59	32,30
Tiempo seguimiento en años^b	6,86 (1-15,75)	8,53 (2-15,75)	5,83 (1-11,9)
HbA1c (%)^c			
NPH	7,50	7,50	7,50
Análogos acción lenta	7,65	7,78	7,56
ISCI	7,32	7,34	7,30

^a Valores expresados en forma de porcentaje. ^b Valores expresados en forma de media (rango). ^c Mediana durante la evolución según la insulina basal de tratamiento.

desarrollaron hipotiroidismo precisando tratamiento sustitutivo.

En cuanto a las complicaciones agudas, presentaron hipoglucemias severas el 2,3% de los pacientes, sin encontrar diferencias según la pauta de tratamiento (MDI /ISCI). Durante la evolución el 68,5 % consiguieron una HbA1c media $\leq 7,5$ %, que fue significativamente mejor ($p = 0,001$) en el grupo tratado con ISCI y sin incrementar la incidencia de hipoglucemias graves (Tabla 2).

Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones micro o macrovasculares. La microalbuminuria intermitente se observó en el 6,4% de los casos y no se relacionó con las cifras de la HbA1c pero sí con la duración de la enfermedad, que era más prolongada que la de los pacientes que no la presentaban, con una mediana de 13 años frente a 6,5 años de evolución ($p < 0,01$). Ningún paciente desarrolló hipertensión arterial ni retinopatía.

Discusión

Los últimos datos epidemiológicos publicados de nuestra comunidad muestran una tendencia estable en la incidencia de la enfermedad ⁽⁵⁾. La forma de presentación al diagnóstico varía considerablemente de unas poblaciones a otras y según el periodo estudiado ⁽⁶⁾.

En el estudio multicéntrico presentado por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DMT1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país ⁽⁷⁾ se encontró un porcentaje del 39,5% de cetoacidosis (CAD) al diagnóstico, similar a

nuestro grupo de forma global, aunque no encontramos diferencias significativas en la forma de presentación clínica al diagnóstico por grupos de edad, como reflejan otros autores ⁽⁸⁾. Destacamos que, en la última década, ha disminuido esta forma de presentación en nuestra población, probablemente por la excelente formación de los pediatras de nuestra área sanitaria y la accesibilidad al hospital, pues el porcentaje de pacientes que se diagnostican solo en hiperglucemia también se ha incrementado de manera considerable, dato que en otros estudios no se observa. Como era de esperar, los niños diagnosticados en hiperglucemia presentaban una cifra inicial de HbA1c menor y también una mejor reserva pancreática, dato reseñable por la importancia que tiene en la evolución de la enfermedad al precisar menos dosis de insulina durante meses prolongando el periodo de luna de miel.

En relación al diagnóstico, en ocasiones no es fácil diferenciar el tipo de diabetes, pero existen datos que nos deben hacer sospechar una forma de diabetes diferente a la DMT1 y, fundamentalmente, la negatividad de los anticuerpos pancreáticos ⁽⁹⁾.

Así, al replantear el diagnóstico en el grupo de pacientes con autoinmunidad negativa de nuestra población (el 12,5 %), detectamos un paciente con síndrome de Wolfram que en el seguimiento desarrolló sordera neurosensorial, atrofia óptica, diabetes insípida e hipogonadismo hipergonadotrópico, corroborando la prevalencia estimada de 1 por cada 150 casos diagnosticados de DM infante juvenil ⁽¹⁰⁾. Así mismo, se diagnosticaron dos pacientes con MODY: en este sentido, la presencia de poliquistosis renal en una paciente sin haplotipo de riesgo nos obligaba a descartar un MODY 5 y si bien el estudio inicial fue negativo, dos años después pudimos confirmar una delección en los exo-

nes 3-8 del gen HNF-1b en heterocigosis, sin presentar dicha mutación ninguno de sus progenitores. En otro paciente, la presencia de varios miembros de la familia diagnosticados de diabetes tipo 2 a edades tempranas, la ausencia de obesidad y la normalización de las glucemias con dosis bajas de insulina nos llevó a sospechar un MODY 3 presentando una mutación de cambio de sentido en p. Arg159Trp en el exón 2 de HNF1alfa, alteración encontrada también en la madre; en este caso se pudo suspender la administración de insulina e iniciar el tratamiento con glibenclamida en dosis única con excelente control. Ningún paciente en esta serie fue diagnosticado de MODY 2.

Finalmente, en 15 pacientes (7,9 % del total) con autoinmunidad pancreática negativa y deficiencia insulínica, no pudimos establecer una etiología clara, y se diagnosticaron finalmente de DM tipo 1b, porcentaje que coincide con lo descrito por otros autores ⁽¹¹⁾.

Las recomendaciones internacionales obligan a descartar al diagnóstico de la diabetes y durante la evolución, otras patologías asociadas, si bien la periodicidad para realizar el despistaje, en pacientes asintomáticos, ha variado a lo largo de los años. La International Society for Pediatric and Adolescent diabetes (ISPAD) ha actualizado en 2018 estas recomendaciones ⁽¹²⁾.

La presencia de otras enfermedades autoinmunes es una comorbilidad que está presente en nuestros niños, llamando la atención la alta incidencia de enfermedad celíaca, sin diferencias entre sexos, comparada con otros estudios y en particular con el trabajo publicado recientemente por Craig y cols. ⁽¹³⁾ en un numeroso grupo de niños y adolescentes con diabetes. La mayor parte de los pacientes con EC se diagnostican en los primeros años tras el diagnóstico de la diabetes y las guías de la ISPAD han modificado sus recomendaciones limitando su screening al diagnóstico de la diabetes y a los dos y cinco años para aquellos pacientes sin antecedentes familiares de primer grado de EC y que no presenten síntomas sugestivos de la enfermedad ⁽¹²⁾.

La alteración tiroidea, principalmente tiroiditis, se detecta habitualmente a mayor edad que la diabetes por lo que establecimos el screening de la función tiroidea al diagnóstico y anualmente, observando una evolución a hipotiroidismo en un elevado porcentaje de pacientes ⁽¹⁴⁾. En el momento actual, y siguiendo las indicaciones de la ISPAD, realizaremos el control cada 2 años en pacientes asintomáticos y sin bocio, salvo que se hayan detectado anticuerpos antitiroideos, pues su presencia incrementa el riesgo de hipotiroidismo ⁽¹²⁾, como así ocurre en nuestra serie. Como está descrito, el hipertiroidismo es menos frecuente y en nuestro caso asociado a

tiroiditis de Hashimoto, no a enfermedad de Graves⁽¹⁵⁾ y, aunque la necesidad de tratamiento con antitiroideos en estos casos es excepcional, dos de nuestros pacientes lo precisaron por su situación clínica, si bien por un corto periodo de tiempo.

Por otro lado, todos nuestros pacientes recibieron educación diabetológica individualizada desde el diagnóstico, con un programa de refuerzo periódico, además de tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina con análogos de acción rápida y NPH hasta la comercialización de análogos de acción lenta, inicialmente glargina y posteriormente detemir.

En el año 2006 iniciamos tratamiento con sistema de infusión continua de insulina (23% de nuestra población), semejante a otros estudios ⁽¹⁶⁾. Hay que reseñar que algunos pacientes recibieron a lo largo de su evolución diferentes pautas que han permitido ir alcanzando los objetivos glucémicos propuestos. El control metabólico mediante HbA1c, que durante estos años se recomendaba, ha sido adecuado en un importante porcentaje de nuestra población, semejante a otros estudios en nuestro entorno, aunque este número se reduciría según las recientes recomendaciones de 2018 pues con el empleo de las nuevas tecnologías, el objetivo a conseguir es una Hb A1c < 7 % ⁽¹⁷⁾.

No encontramos diferencias en las cifras de HbA1c cuando separamos por periodo de tiempo pero sí según el tipo de tratamiento empleado. Existe una clara disminución de la HbA1c en los pacientes tratados con ISCI, frente a los que recibieron MDI, en porcentajes muy similares a los encontrados por otros autores, pero sin incrementar las hipoglucemias severas, padecidas por el 2,3% de nuestra población ⁽¹⁸⁾.

Los ingresos por descompensación en cetoacidosis se han limitado a los pacientes con omisión reiterada de la insulina y que no acudían regularmente a las revisiones, ya que habitualmente en situaciones agudas los padres contactan telefónicamente con nuestro servicio y se realizan las modificaciones precisas para evitar las descompensaciones.

Otro de los objetivos del tratamiento es evitar complicaciones a largo plazo y ninguno de nuestros pacientes ha presentado retinopatía ni hipertensión arterial. Sí hemos detectado microalbuminuria intermitente en relación con la duración de la enfermedad pero no con los niveles de HbA1c. Por el momento, no podemos determinar si, como está referido, presentarán mayor riesgo cardiovascular y renal ⁽¹⁹⁾. En la actualidad se recomienda comenzar la detección precoz de complicaciones microvasculares a partir de los 11 años de edad, en pacientes con 2 a 5 años de duración de la DM ⁽²⁰⁾.

Como conclusiones destacamos una disminución del debut en cetoacidosis en nuestra población estudiada. Detectamos una elevada prevalencia de enfermedades asociadas, principalmente enfermedad celíaca, por lo que recomendamos el cribado periódico para su detección asintomática. No debemos olvidar otras formas de diabetes por lo que la reevaluación sistemática mejora el diagnóstico etiológico. Para finalizar, destacamos la escasa presencia de complicaciones agudas y crónicas consiguiendo el objetivo terapéutico en un elevado porcentaje de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):115–135. <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>
2. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12):4931-37.
4. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41Suppl (1):S13-S27.
5. Zorrilla B, Cantero JL, R. Barrios, Ramírez J, Argente J, González A, et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:545-548.
6. Usher-Smith JA, Thompson M, 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(11):2878-2894.
7. Oyarzabal M, García B, Barrio R, Torres M, Gómez AL, González I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in paediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9(3):669-671.
8. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(10):1319-1324.
9. Yeste C, Pardo C, Ranchal MP, Tapia L. Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018;9(1):21-29. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Feb.446>.
10. Bueno GE, Ruiz-Castaneda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2018; 61:440-446
11. Urakami T, Inami I, Morimoto S, Kubota S, Owada M. Clinical characteristics of non-immune-mediated, idiopathic type 1 (type 1B) diabetes mellitus in Japanese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:283-288.
12. Mahmud F, Elbarbary N, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(27):275-286. <https://doi.org/10.1111/pedi.12740>.
13. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 2017; 40(8):1034-1040.
14. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2014; 31(2):126-135.
15. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(3):190-198.
16. Rica I, Mingorance A, Gómez-Gila AL, Clemente M, González I, Caimari M, et al. Achievement of metabolic control among children and adolescents with type 1 diabetes in Spain. *Acta Diabetol* 2017; 54(7):677-683.

17. Codner E, Acerini CL, Craig ME, Hofer SE, Mahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27):5-6. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12759>.
18. Kaiserman K, Rodriguez H, Stephenson A, Wolk L, Fahrback JL. Continuous subcutaneous infusion of insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18(3):418-424.
19. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1969-1977.
20. Donaghue KC, Loredana Marcovecchio M, Wadwa R.P, Chew EY, Tien C, Wong TY et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018; 19(27): 262–274. <https://doi.org/10.1111/pedi.12742>