

Características demográficas y epidemiológicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por cetoacidosis diabética en un hospital general de Lima-Perú

Demographic and epidemiological characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized with diabetic ketoacidosis in a general hospital in Lima, Peru

Ray Ticse^{1,2,a,b}, Alexis Alán-Peinado^{2,c}, Luis Baiocchi-Castro^{2,c}

RESUMEN

Objetivo: Describir las características demográficas y epidemiológicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por cetoacidosis diabética en un hospital general de Lima-Perú. **Material y Métodos:** Estudio observacional descriptivo, realizado en la totalidad de pacientes con cetoacidosis diabética hospitalizados entre enero de 2001 y diciembre de 2009 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con cetoacidosis diabética o diabetes mellitus, registrados en la base de datos de la Oficina de Epidemiología del HNCH. Se exploraron las características demográficas y relacionadas a su internamiento. Los pacientes con diabetes tipo 1 fueron excluidos del estudio. **Resultados:** Se incluyeron 3 683 pacientes, 3 470 con diabetes tipo 2. Se identificaron 206 casos de cetoacidosis, 60,8% fueron diabéticos tipo 2; la edad promedio fue 50,6 años y la estancia hospitalaria fue 9,9 días. De las condiciones asociadas, 42,23% fueron infecciones, 13,59% enfermedad cardiovascular y en 30,58% ninguna. La tasa anual de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 2 se incrementó de 3,58 a 5,80 por 100 diabéticos tipo 2 hospitalizados al año, con una mortalidad total de 8,25%. **Conclusiones:** En este hospital general de Lima la frecuencia de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 2 se ha incrementado y presenta una elevada tasa de mortalidad, especialmente en adultos mayores.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis diabética, diabetes mellitus, epidemiología. (Fuente: DeCS BIREME)

SUMMARY

Objectives: To describe the demographic and epidemiological characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized with ketoacidosis in a general hospital in Lima, Peru. **Methods:** Observational study conducted in all patients hospitalized with diabetic ketoacidosis between January 2001 and December 2009 at Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Patients older than 18 years with diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis registered in the database of the hospital's Office of Epidemiology were selected. Demographic characteristics were explored and related to hospitalization. Patients with type 1 diabetes were excluded. **Results:** 3683 patients were included, 3470 had diagnosis of type 2 diabetes mellitus. 206 cases of diabetic ketoacidosis were identified, 60.8 % were type 2 diabetics, the mean age was 50.6 years and the hospital stay was 9.9 days. The associated conditions were infections (42.23 %), cardiovascular disease (13.59%). An associated condition was not identified in 30.58 %. The annual rate of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes increased from 3.58 to 5.80 per 100 type 2

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología

^b Profesor.

^c Bachiller de Medicina.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

diabetic patients hospitalized annually, with an overall mortality of 8.25%. **Conclusions:** The frequency of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes has increased, and it is associated with a high mortality rate especially in older adults.

KEY WORDS: Diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, epidemiology. (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas y discapacitantes más prevalentes en el mundo, constituye un problema de salud pública creciente, a tal punto de ser considerada una epidemia de carácter mundial (1,2). En el Perú se observa un fenómeno similar, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestra población varía entre el 1 al 8%, siendo Lima y Piura, las regiones más afectadas (3-5).

Los casos de crisis hiperglicémica han ido incrementando en frecuencia, es conocido que causan morbilidad y mortalidad en la población diabética (6-10). La cetoacidosis diabética es la complicación metabólica aguda más frecuente, se estima 500 000 hospitalizaciones al año y una incidencia anual de 4 a 8 casos por cada 1 000 pacientes diabéticos, en la población anglosajona (8-10,11). La tasa de mortalidad estimada es menor al 1% en dicha población. Asimismo, se ha reportado que la mortalidad anual ha descendido paulatinamente en 20% desde 1980 hasta la fecha (8-10,12).

Estudios epidemiológicos en Estados Unidos, muestran un aumento progresivo del número de hospitalizaciones al año por cetoacidosis diabética, en la década de 1996 al 2006, con un incremento de 35% del total (10,12). Sin embargo, en poblaciones con alta prevalencia de diabetes tipo 1, como Dinamarca, la incidencia anual de cetoacidosis no ha mostrado variación en los últimos 25 años (13).

Si bien la cetoacidosis diabética clásicamente ha estado asociada a la diabetes tipo 1; los diabéticos tipo 2 también la pueden desarrollar, particularmente cuando se encuentran en estado de hipercatabolismo secundario a una enfermedad aguda concomitante, lo cual provoca insulinoopenia severa, aumento de hormonas contrareguladoras circulantes y movilización de ácidos grasos (8-10).

El estudio tuvo como objetivo, describir las características demográficas y epidemiológicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por cetoacidosis diabética en un hospital general de Lima-Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, serie de casos comparativa, realizado en la totalidad de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) desde enero del 2001 hasta diciembre del 2009.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cetoacidosis diabética o diabetes mellitus, como causa de la hospitalización o con códigos según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10)(14): E10, E11, E12, E13 y E14 con o sin subtipo 1, que corresponde a cetoacidosis diabética. Se excluyeron a los pacientes con diabetes tipo 1.

Los datos se obtuvieron de la base de datos de la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental, donde se registró mensualmente a los pacientes a su egreso. En los casos de conflicto entre el diagnóstico y el código CIE 10 asignado, se consideró la descripción como la correcta. Se creó una nueva base de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel v. 2007, considerándose el sexo, la edad, la estancia hospitalaria, la condición de egreso, el diagnóstico principal y los diagnósticos secundarios que motivaron la hospitalización. Se consideraron variables dependientes la condición de egreso y el diagnóstico de cetoacidosis para el posterior análisis exploratorio bivariado.

Análisis estadístico

Se empleó el programa estadístico STATA v.10.1 y el programa Microsoft Excel 2007.

Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar y para la comparación, la prueba de test de student. En las variables cualitativas, se compararon las proporciones con la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo, un $p < 0,05$.

El proyecto de investigación fue aprobado, previo a su ejecución, por el Comité de ética institucional de la Universidad peruana Cayetano Heredia.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con DM 2 (n=3 470), con y sin diagnóstico de cetoacidosis.

CARACTERÍSTICAS	Cetoacidosis		P
	Si (n = 141)	No (n = 3329)	
Sexo, n (%)			
Masculino	74 (52,48)	1515 (45,51)	0,10
Femenino	67 (47,52)	1814 (54,49)	
Edad, media ± DS	50,60 ± 15,13	61,87 ± 13,43	<0,001
Estancia Hospitalaria media ± DS	9,91 ± 8,46	11,98 ± 13,96	0,04
Fallecidos, n (%)	8 (5,67)	301 (9,04)	0,17

Tabla 2. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con cetoacidosis diabética, según el tipo de diabetes (n = 206).

Característica	DM 2	DM no especificado	p
	(n = 141)	(n = 65)	
Sexo, n (%)			
Masculino	74 (52,48)	37 (56,92)	0,55
Femenino	67 (47,52)	28 (43,08)	
Edad, media ± DS	50,60 ± 15,13	44,32 ± 12,93	0,002
Estancia hospitalaria media ± DS	9,91 ± 8,46	7,49 ± 13,02	0,055
Comorbilidades, n (%)			
Ninguna	43 (30,49)	20 (30,76)	0,96
Infecciones	60 (42,55)	27 (41,53)	0,89
Cardiovasculares	24 (17,02)	4 (6,15)	0,054
Trastorno hemodinámico	10 (7,09)	8 (12,30)	0,22
Otros	37 (26,24)	16 (24,61)	0,93
Fallecidos, n (%)	8 (5,67)	9 (13,85)	0,055

RESULTADOS

En el periodo de estudio, se encontraron 3 683 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, 3470 con diabetes tipo 2, 95 con diabetes no especificada, 111 con diabetes tipo 1 y 7 con diabetes gestacional.

En el grupo de diabéticos tipo 2 (DM2), se registraron 141 (4,06%) pacientes con cetoacidosis; las características de los pacientes con diabetes mellitus

2 con y sin cetoacidosis se muestran en la tabla 1. Se encontró diferencia en la edad y en la estancia hospitalaria.

En total se encontraron 206 casos de cetoacidosis, 68,44% ocurrió en DM2. En la tabla 2 se muestran las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con cetoacidosis según tipo de diabetes. Se encontró diferencia significativa en la edad (p=0,002). El tiempo de hospitalización se relacionó a mayor

Tabla 3. Condiciones asociadas a mortalidad en pacientes con cetoacidosis diabética.

	Fallecidos (n=17)	TOTAL (n=206)
	n (%)	n (%)
Infecciones	7 (41,17)	87 (42,23)
ITU	2 (11,76)	31 (15,04)
Pulmonar	4 (23,52)	24 (11,65)
Gastrointestinal	--	22 (10,67)
Dérmico	1 (5,88)	14 (6,79)
Otras infecciones	1 (5,88)	05 (2,42)
Cardiovascular	3 (17,64)	28 (13,59)
HTA	--	18 (8,74)
SICA	3 (17,64)	10 (4,85)
Compromiso Hemodinámico	9 (52,94)	18 (8,74)
Shock séptico	5 (29,41)	11 (5,33)
Otros tipos shock	4 (23,52)	07 (3,39)
Otras comorbilidades	6 (35,29)	53 (25,72)

ITU: Infección del tracto urinario; HTA: Hipertensión arterial; SICA: Síndrome coronario agudo

Tabla 4. Características de pacientes con cetoacidosis, según la presencia de comorbilidad.

CARACTERÍSTICAS	COMORBILIDAD		p
	SI	NO	
Sexo, n (%)			
Masculino	71 (49,65)	40 (63,49)	0,06
Femenino	72 (50,34)	23 (36,50)	
Edad, media ± DS	50,74 ± 15,04	43,80 ± 12,04	<0,001
Estancia Hosp, media ± DS	10,45 ± 11,77	6,19 ± 3,32	0,002
Fallecidos, n (%)	16 (11,18)	1 (1,58)	0,04
TOTAL n (%)	143 (69,41)	63 (30,58)	

mortalidad cuando no excedía los 4 días ($p=0,007$). Las condiciones asociadas más frecuentes, fueron las infecciosas (42,23%) y cardiovasculares (13,59%). No tenían comorbilidad alguna el 30,58% de los casos (Tabla 3).

Se observó que los pacientes con al menos una comorbilidad tenían significativamente mayor edad, estancia hospitalaria más prolongada y mayor mortalidad, en comparación con los que no tenían comorbilidad (Tabla 4).

La frecuencia anual de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 2 se incrementó de 3,58 a 5,80% desde el año 2001 al 2009. Se observa un incremento del 31,2% a lo largo de los 9 años de estudio (Gráfico 1). El grupo etario con mayor frecuencia de cetoacidosis, fue de 40 a 49 años (Gráfico 2).

La tasa de mortalidad total por cetoacidosis fue 8,25%, la cual se relacionó positivamente con la edad y en particular con los pacientes mayores de 60 años ($p=0,01$) (Gráfico 3). La inestabilidad hemodinámica

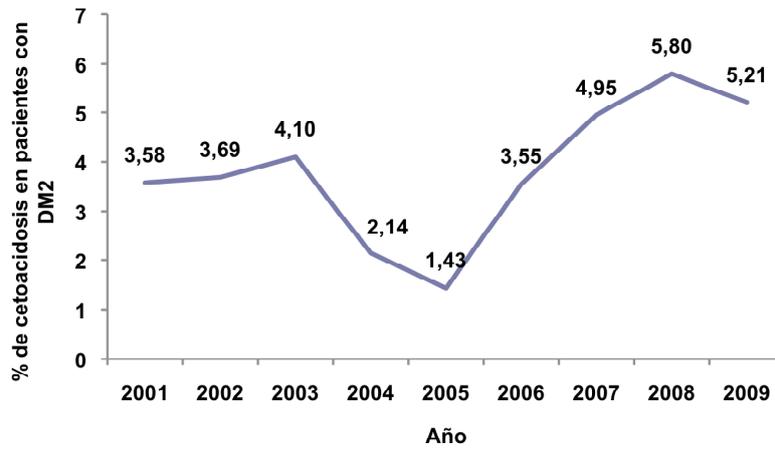


Gráfico 1. Frecuencia de casos de cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus 2, en los últimos 9 años.

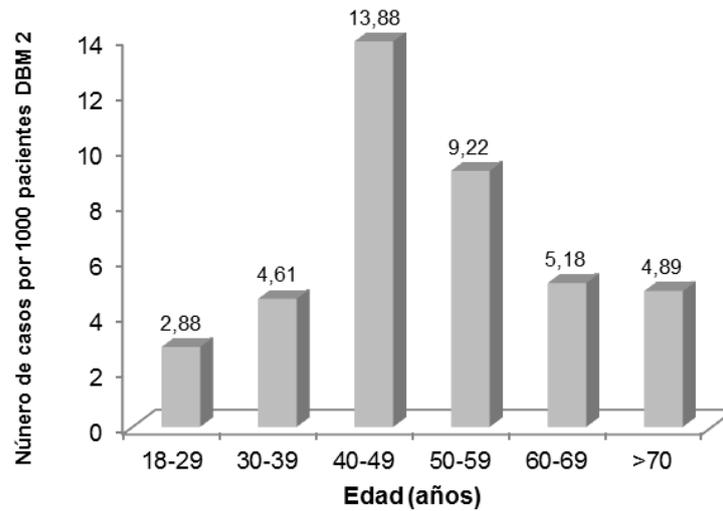


Gráfico 2. Frecuencia de Cetoacidosis según grupo etario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

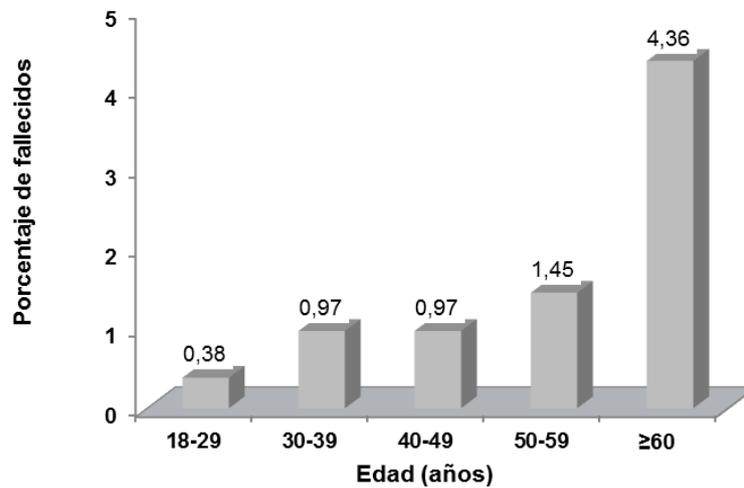


Gráfico 3. Mortalidad de pacientes con cetoacidosis por grupo etario.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

y los cuadros infecciosos se presentaron en la mayoría de los fallecidos.

DISCUSIÓN

La cetoacidosis diabética es la complicación metabólica aguda más frecuente y potencialmente fatal de la diabetes mellitus (7-10). A pesar de estar tradicionalmente relacionada a la diabetes tipo 1, se ha encontrado prevalencias elevadas en la población hispana, donde son los diabéticos tipo 2 los que predominan (15,16).

Los resultados obtenidos en este estudio describen el perfil epidemiológico de 206 pacientes que ingresaron con cetoacidosis. Alrededor del 70% de los casos tenían diabetes mellitus tipo 2, la proporción de pacientes con diabetes no definida fue considerablemente alta, similar a lo reportado por Manrique et al (17). Se debe considerar que es probable que existan errores en el llenado de las epicrisis o en el ingreso de los diagnósticos a la base de datos; además que en muchos casos hay dificultad para clasificar el tipo de diabetes (18). La presencia cada vez más frecuente de diabéticos tipo 2 a edades tempranas, ha dificultado la tipificación del diagnóstico, requiriéndose muchas veces un estudio inmunológico, lo cual es relegado para el control ambulatorio una vez dado de alta.

Dentro de las características demográficas, la edad media fue significativamente menor en los diabéticos no definidos, y en los que no tenían comorbilidad asociada. Esto podría tener relación con la dificultad para precisar el subtipo de diabetes en los adultos jóvenes, sobre todo si debutan con crisis hiperglicémica sin presencia de factores precipitantes. Cabe mencionar que el registro de comorbilidad, no siempre significa que fue el factor descompensante.

Respecto al periodo de hospitalización, se observó que los diabéticos tipo 2 que ingresaron por otras causas, se quedaban más días hospitalizados a diferencia de los que presentaron cetoacidosis. La estancia hospitalaria depende de varios factores; también fue mayor en los pacientes con cetoacidosis con comorbilidades. Es probable que la estancia prolongada dependa más de las comorbilidades. La estancia también depende de la severidad, del compromiso sistémico agudo con el que ingresa el paciente, ya que aparentemente hospitalizaciones menores a 4 días estaban relacionadas con mayor mortalidad ($OR_{EXPLORATORIO}=2,57, p=0,007$).

Se ha descrito un subgrupo importante de diabéticos tipo 2, que debutan con cetoacidosis y en los cuales no se identifican factores precipitantes (15,16,19). Este fenómeno poco esclarecido en su patogénesis, ha sido denominado “Diabetes propensa a la Cetosis” (Ketosis-prone Diabetes), la cual suele presentarse en pacientes obesos, con antecedentes familiares de diabetes, marcadores autoinmunes negativos y predominantemente en raza hispana y afroamericana (20,21). Es probable que en los casos de cetoacidosis sin factor precipitante en nuestro estudio, exista un porcentaje de diabéticos propensos a la cetosis.

La frecuencia de cetoacidosis en diabéticos tipo 2 en nuestro estudio es elevada, notándose un incremento sostenido desde el año 2005. Esto tendría relación con el progresivo aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en la población latinoamericana (1,3), en contraste con una incidencia invariable en nuestro país (9). Probablemente por estas razones, la incidencia de la cetoacidosis en sujetos con diabetes tipo 2, ha resultado ser elevada en la población latina (16,19).

Otro factor es el mal control metabólico; en estudios realizados en pacientes ambulatorios del HNCH, el 84% tenía valores de $Hb A1c \geq 7\%$. El pobre control metabólico es debido al acceso limitado al tratamiento regular dado que los pacientes deben sufragar los gastos del mismo, a la pobre adherencia a la dieta y a hábitos de vida saludable como el ejercicio, a la baja frecuencia de consultas al hospital y a que muy pocos realizan el automonitoreo de la glucosa por el costo elevado de este y generalmente cursan con múltiples complicaciones crónicas (22,23). En ese sentido, se suele observar casos de cetoacidosis diabética con bastante frecuencia en el Perú, a pesar de presentar una de las menores incidencias de diabetes tipo 1 en el mundo (17,24-26).

Manrique et al (17), en pacientes que ingresaron con crisis hiperglicémicas al Hospital Nacional Arzobispo Loayza encontró 66/110 pacientes con cetoacidosis diabética, de los cuales 54,4% de pacientes tenían diabetes tipo 2, 4,5% diabetes tipo 1 y 33% diabetes no definida. Pinto et al (25), en el HNCH evaluaron 53 pacientes con cetoacidosis diabética encontrando que 42% se presentaron como debut de diabetes tipo 2, el 45% tenía historia familiar de diabetes y en 25% el factor descompensante no se pudo identificar.

Según la Asociación Americana de Diabetes, la mortalidad total por cetoacidosis es menor de 1%. Sin

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

embargo, en nuestro estudio encontramos una tasa de mortalidad estimada considerablemente mayor (8,25%) y estaba relacionada a una edad mayor de 60 años, comorbilidades crónicas y estados severos de inestabilidad hemodinámica.

Este estudio presenta varias limitaciones, se basa en registros de la oficina de epidemiología, pudieron existir errores en la transcripción de los diagnósticos reportados por el personal médico. Asimismo, no es posible evaluar la severidad de las comorbilidades, ni en qué medida estas influyeron en la evolución del cuadro. No es posible determinar del grupo de pacientes de pacientes con diabetes no determinada, cuantos tuvieron diabetes tipo 2.

En conclusión, la cetoacidosis diabética, una condición frecuente en los pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2, presenta una frecuencia creciente y una mortalidad elevada en nuestro medio. Ante ésta problemática, se sugiere realizar estudios analíticos y prospectivos que comprueben las asociaciones propuestas en esta investigación.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El trabajo ha sido financiado por los autores. Declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Ray Ticse Aguirre
Médico internista y endocrinólogo
Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado s/n, SMP, Lima-Perú.
Correo electrónico: ray.ticse@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Washington DC: OPS. 2006. p.102-103.
2. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007; 13 (1):1-68.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27:1047-1053.

4. Villena J. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. *Rev Med Per.* 1992; 64:71-75.
5. García F, Solís J, Calderón J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. *Rev Soc Per Med Interna.* 2007; 20:90-94
6. Karges B, Kapellen T, Neu A, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33:1031-1033.
7. Magee M, Bhatt B. Management of decompensated diabetes: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hiperosmolar Syndrome. *Critical Care Clinics.* 2001; 17(1):75-106.
8. Kitabchi AE, Umpierrez G, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24:131-153.
9. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic Crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006; 35:725-51.
10. Kitabchi AE, Umpierrez G, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(7):1335-43.
11. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP, Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clinic Proc.* 1980; 55:83-8.
12. National Center for Health Statistics. National hospital discharge and ambulatory surgery data. URL disponible en www.cdc.gov/nhs/nhds.htm
13. Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76:51-56.
14. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. URL disponible en <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
15. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 and type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med.* 1999; 159:2317-2322.
16. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med.* 2004; 164(17):1925-31.
17. Manrique H, Calderón J, Soto A, et al. Cetoacidosis diabética: una complicación frecuente de la diabetes tipo 2 en hispanoamericanos. *Av Diabetol.* 2003; 19:141-147.
18. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: Definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes.* 2005; 54:68-72.
19. Nyenwe E, Loganathana R, Blum S, et al. Admissions for diabetic ketoacidosis in ethnic minority groups in

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

- a city hospital. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56:172–178.
20. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez LVN, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2575–2579.
21. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2006; 144:350-357.
22. Ticse R, Villena JE, Pimentel Valdivia R. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general. *Rev Med Hered*. 2007; 18(3):129-35.
23. Ticse R, Villena JE. Asociación de la neuropatía autonómica cardiovascular y el intervalo QT prolongado con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev perú med exp salud pública*. 2011; 28 (1): 83-86.
24. Manrique H, Ramos E, Medina C, Talaverano A, Pinto M, Solis J. Características epidemiológicas de las crisis hiperglicémicas. *Rev Soc Per Med Interna*. 2007; 20:21-25.
25. Pinto ME, Villena JE, Villena AE. Diabetic ketoacidosis in Peruvian patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14(4):442-6.
26. 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; 23:1516-1526.

Recibido: 06/11/2012
Aceptado: 26/01/2014