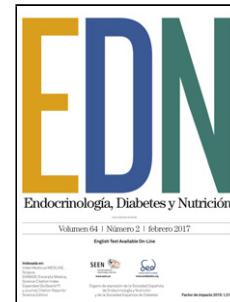


Journal Pre-proof

Gravedad al debut de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia COVID-19

María José Rivero-Martín Carmen María Rivas-Mercado María
Jesús Ceñal-González-Fierro Nuria López-Barrena Emma
Lara-Orejas Daniel Alonso-Martín Cristina Alfaro-Iznaola María
José Alcázar-Villar Verónica Sánchez-Escudero Amparo
González-Vergaz



PII: S2530-0164(22)00065-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.endinu.2021.12.012>

Reference: ENDINU 1283

To appear in: *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*

Received Date: 2 September 2021

Accepted Date: 15 December 2021

Please cite this article as: Rivero-Martín MJ, Rivas-Mercado CM, Ceñal-González-Fierro MJ, López-Barrena N, Lara-Orejas E, Alonso-Martín D, Alfaro-Iznaola C, Alcázar-Villar MJ, Sánchez-Escudero V, González-Vergaz A, Gravedad al debut de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia COVID-19, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.012>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Autores:

María José Rivero-Martín¹, Carmen María Rivas-Mercado², María Jesús Ceñal-González-Fierro², Nuria López-Barrena³, Emma Lara-Orejas⁴, Daniel Alonso-Martín⁵, Cristina Alfaro-Iznaola⁶, María José Alcázar-Villar¹, Verónica Sánchez-Escudero⁷ and Amparo González-Vergaz⁷.

1. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Caminos del Molino 2, Fuenlabrada, 28942 Madrid, España.

mriverom@salud.madrid.org ; mariajose.alcazar@salud.madrid.org

2. Hospital Universitario de Móstoles, C. Río Júcar, s/n, 28935 Móstoles, Madrid. España.

mjcenal.hmtl@salud.madrid.org ; kanita86@hotmail.com

3. Hospital Universitario de Getafe, Carretera Madrid-Toledo, Km 12,500, 28905 Getafe, Madrid. España.

nlbarrena@hotmail.com

4. Hospital Universitario Infanta Cristina, Av. 9 de Junio, 2, 28981 Parla, Madrid. España.

emmalarao@hotmail.com

5. Hospital Universitario del Tajo, Av. Amazonas Central, s/n, 28300 Aranjuez, Madrid. España.

exinnin@hotmail.com

6. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. C. Gladiolo, s/n, 28933 Móstoles, Madrid. España

cristina.alfaro@hospitalreyjuancarlos.es

7. Hospital Universitario Severo Ochoa, Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid. España.

agvergaz@salud.madrid.org ; vero_sescudero@hotmail.com

Autor de correspondencia:

Mª José Rivero Martín

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. C/Camino del Molino 2. 28942 Fuenlabrada, Madrid

mriverom@salud.madrid.org

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Gravedad al debut de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia COVID-19

Severity of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents during the COVID-19 pandemic.

Resumen

Introducción: Las células β -pancreáticas son susceptibles a la infección y replicación de SARS-CoV-2, lo que podría conducir a una diabetes relacionada con infección o precipitar el debut de una diabetes tipo 1. El objetivo de este estudio ha sido determinar la gravedad al diagnóstico, analizando características clínicas y epidemiológicas en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 en menores de 16 años.

Material y Métodos: se lleva a cabo un estudio multicéntrico observacional retrospectivo en 7 hospitales de la red pública de sanidad ubicados en el sur de nuestra comunidad. Se compara la gravedad al debut con la de los dos años previos (2018 y 2019). Se fija el nivel de significación estadística en una $p < 0,05$.

Resultados: En 2020 61 pacientes debutaron en los 7 centros hospitalarios. La edad media fue 10.1 años (DE: 2.6), 50.8% mayores de 10 años. La forma clínica del debut fue cetoacidosis en el 52.5% frente al 39.5% y 26.5% en los dos años previos ($p < 0.01$). El pH medio (7.24 vs 7.30/7.30) y exceso de bases (-11.9 vs -7.43/-7.9) fue menor que en los dos años anteriores y la hemoglobina glicada mayor (11.9 vs 11/10.6), $p < 0.05$. Al menos el 10% de los pacientes tenían antecedentes positivos de infección por SARS-CoV-2.

Conclusiones: durante el primer año de pandemia COVID-19 ha habido un aumento en la frecuencia de cetoacidosis diabética como forma de debut.

Abstract

Introduction: β -pancreatic cells are susceptible to SARS-CoV-2 infection and replication; this could lead to infection-related diabetes or precipitate the onset of type 1 diabetes. This study aimed to determine the severity at diagnosis, analyzing clinical and epidemiological features at debut in children under 16 years of age in the context of the SARS-CoV-2 pandemic.

Material and Methods: a retrospective observational multicenter study was carried out in 7 hospitals of the public health network located in the south of our community. The severity at debut is compared with that of the two previous years (2018 and 2019). The level of statistical significance is set at $p < 0.05$.

Results: In 2020, 61 patients debuted at the 7 hospital centres. The mean age was 10.1 years (SD: 2.6), 50.8% older than 10 years. The clinical profile at diagnosis was ketoacidosis in 52.5% compared to 39.5% and 26.5% in the previous two years ($p < 0.01$). The mean pH (7.24 vs 7.30 / 7.30) and excess of bases (-11.9 vs -7.43 / -7.9) was lower than in the previous two years, and the glycated haemoglobin higher (11.9 vs 11 / 10.6), $p < 0.05$. At least 10% of the patients had a positive history of SARS-CoV-2 infection.

Conclusions: there has been an increase in the frequency of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes onset during the first year of the COVID-19 pandemic.

Palabras clave:

Diabetes tipo 1, cetoacidosis, niños, adolescente, COVID-19

Keywords:

Type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis, children, adolescent, COVID-19

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la que intervienen diferentes factores desencadenantes: genéticos, socioeconómicos, ambientales¹. En el contexto de la pandemia COVID-19 se han publicado diversos estudios en los que se ha demostrado la susceptibilidad de las células beta pancreáticas a la infección y replicación de SARS-CoV-2², lo que podría conducir a una diabetes relacionada con infección según la clasificación de la OMS, o precipitar el debut de una DM1³.

La cetoacidosis es una de las complicaciones más graves en DM1, sobre todo en niños, y más aún en menores de 5 años⁴. A nivel mundial, las tasas de incidencia son muy diferentes entre países y oscilan entre el 15 y el 80% para nuevos diagnósticos⁵. En España, los datos publicados previamente muestran una frecuencia del 40% de los nuevos pacientes diagnosticados menores de 15 años⁶. En Alemania e Italia⁷ se ha notificado un aumento en la incidencia de cetoacidosis en niños y adolescentes al debut de DM1⁸ y en nuestro país hay alguna publicación que sugiere los mismos hallazgos⁹. Entre las hipótesis que se sugieren estaría la relación con el confinamiento más estricto que se hizo en los primeros meses de la pandemia y el miedo de la población a acudir a los centros médicos, o al papel que la propia infección tendría actuando como acelerador o desencadenante^{10,11}.

El objetivo de este estudio es determinar la gravedad clínica al debut de los pacientes menores de 16 años en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, y compararlo con los 2 años previos así como la posible relación con la infección COVID-19.

Material y Métodos

Se lleva a cabo un estudio multicéntrico observacional retrospectivo para determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes <16 años con debut de DM1 en 2020 coincidiendo con la pandemia COVID-19. Se compara la gravedad al debut con la de los dos años previos (2018 y 2019). Participan 7 hospitales de la red pública de sanidad ubicados en el sur de la Comunidad de Madrid: Hospital Universitario de Fuenlabrada, Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés), Hospital Universitario de Móstoles, Hospital Universitario Rey Juan Carlos (Móstoles), Hospital Universitario de Getafe, Hospital Universitario del Tajo (Aranjuez) y Hospital Universitario Infanta Cristina (Parla).

El primer caso de COVID-19 en España se notificó el 31 de enero de 2020, y en nuestra comunidad el 25 de febrero de 2020.

Criterios de inclusión:

- Ser menor de 16 años al debut de DM1
- Residir en el área de influencia de los centros participantes en los 3 meses previos al debut.
- Seguimiento clínico en alguno de los centros participantes en el estudio.

Criterios de exclusión: no cumplir alguno de los criterios de inclusión.

Se analizan la edad, gravedad y forma clínica de presentación, tiempo de evolución de los síntomas cardinales, parámetros analíticos (insulinemia, péptido C, hemoglobina A1c, pH

venoso), asociación con otras patologías autoinmunes e infección por SARS-CoV-2 (PCR y/o serología IgG e IgM) en el momento del ingreso.

Los criterios para el diagnóstico de cetoacidosis diabética son los marcados por la Guía de Consenso de la ISPAD¹² (glucemia ≥ 200 mg/dl, pH venoso $< 7,13$ o bicarbonato < 15 mmol/L, cetonemia (β -hidroxibutirato en sangre ≥ 3 mmol/L) o cetonuria moderada o grave).

Se establecen 3 grupos de edad: 0-4 años, 5-9 años y 10-15 años.

Se utilizó el programa EPI DAT 4.0. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar. Si la variable no se ajusta a una distribución normal, se expresa como mediana y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba “t” de Student y análisis de la varianza (ANOVA) y las variables cualitativas mediante la prueba de la “chi-cuadrado”, aplicando la prueba exacta de Fischer cuando fue requerido. Se fijó el nivel de significación estadística en una $p < 0,05$.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada, adscripción de la investigadora principal.

Resultados

En el año 2020 se diagnosticaron de DM1 61 pacientes en los 7 centros hospitalarios. El 24.6% de los pacientes procedían del mismo centro.

La edad media fue 10.1 años (DE: 2.6; RIC: 7.2-13.5). Por grupos de edad: 36.1 % de 0 a 4 años, 13.1% de 5 a 9 años y 50.8% eran >10 años. El 54.1% eran mujeres.

El 75.4% eran de origen español, el 11.5% de países del Norte de África, 6.5% de Europa del Este y 1 de Latinoamérica.

El 31.1 % de los casos ocurrieron en el tercer trimestre del año y el 24.6% en el primero (figura 1).

En 2018 y 2019 se recogen datos de 43 y 34 pacientes respectivamente, con edades medias de 8.7 (DE: 3.9) y 8.8 años (DE: 3.8), siendo la edad media menor que en 2020 ($p < 0.05$). 69.8 % y 79.4% de origen español.

Clínica

El síntoma más frecuente fue la poliuria (83.6%) seguido de la polidipsia (80.3%). En ambos casos, aproximadamente la mitad de los pacientes referían una evolución menor o igual a 2 semanas (51 y 55% respectivamente). Un 59.2% refería pérdida de peso y el síntoma menos frecuente (34.4%) fue la polifagia.

La forma clínica del debut fue cetoacidosis en 52.5 % y el 32.8% cetosis sin acidosis. El 16.4% precisó ingreso en UCIP, no encontrando diferencias significativas en la forma de presentación por grupos de edad (tabla 1). Hay diferencias con respecto a los años anteriores en que los que la cetoacidosis estuvo presente en el 39.5 y 26.5% respectivamente ($p < 0.01$). En la tabla 2 se expresan las formas clínicas al debut en 2020 y años previos.

Un 34.4% recibió insulina subcutánea desde el inicio y en aquellos que precisaron perfusión iv, el tiempo medio fue 13 horas (DE: 9.3 horas). En un 9.8% de los pacientes se mantuvo durante más de 24 horas.

En 2018 y 2019 el síntoma más frecuente también fue la poliuria: 95.3% y 91.2%, y en el 45.2% y 55% de una duración menor o igual a dos semanas de evolución. En la tabla 3 se detallan los síntomas y tiempo de evolución.

Bioquímica, autoinmunidad y enfermedades relacionadas

Equilibrio ácido-base al diagnóstico: En el año 2020 el pH medio fue: 7.24 (DE: 0.01), el bicarbonato medio 14.7 mEq/L (DE: 7.4), y el EB medio -11.9 (DE: 9.33).

La Hemoglobina glicada media (DCCT) fue 11.9 % (DE: 2.2) y el péptido C medio: 0.62 ng/ml (DE: 0.5; mediana 0.5 ng/ml y RIC: 0.3-0.7). Los valores medios de pH, bicarbonato, exceso de bases (EB), Hb glicada (HbA1C) y péptido C en los tres años se expresan en la tabla 4.

En 2020 el pH medio al diagnóstico fue menor que en los dos años previos ($p<0,01$), así como el exceso de bases ($p<0,05$) y mayor la hemoglobina glicada ($p<0,05$). En la figura 2 se muestran comparativamente los parámetros bioquímicos de los años 2018, 2019 y 2020.

Los anticuerpos relacionados con DM1 fueron positivos en todos los casos excepto en 1 en que no se determinaron. Un 10% de los pacientes asociaban tiroiditis al diagnóstico (6/61) y 3 pacientes acs relacionados con enfermedad celiaca.

SARS-CoV2

En la figura 1 se muestran superpuestos los casos de debut de diabetes y la incidencia de COVID-19 en la Comunidad de Madrid.

El 85.2% (n=52) de los pacientes diagnosticados en 2020 debutaron después del primer caso de COVID-19 declarado en nuestra comunidad. Se realizó estudio de RT-PCR para SARS-CoV-2 al ingreso en 40 pacientes, siendo positiva en 3 casos. De los pacientes con RT-PCR negativa, uno tenía IgG positiva y en otro caso ambos padres tenían la infección en ese momento. Por tanto 5 pacientes tenían algún antecedente positivo (9.6%).

Discusión

En el año 2020 ha habido un aumento de la gravedad en la forma de debut de DM1 en menores de 16 años (mayor frecuencia de cetoacidosis, menor pH, menor EB y mayor hemoglobina glicada) tal y como se ha comunicado en otros países^{13,14}. Si bien la relación con el confinamiento y el miedo a acudir a los centros sanitarios ha sido una de las hipótesis que se ha considerado para explicarlo⁸, el tiempo de evolución de los síntomas es menor de 2 semanas en algo más del 50% de los casos, sin diferencias respecto a los años previos, por lo que no parece que se haya demorado la atención sanitaria, y nos hace suponer que hay otros factores implicados en esta mayor gravedad al debut. Por otro lado, no se ha demostrado que la duración de los síntomas difiera en aquellos que se presentan con o sin cetoacidosis⁴. Un hecho que ha marcado la atención sanitaria en nuestra comunidad autónoma es el cierre parcial de la Atención Primaria durante los primeros meses de pandemia para apoyar en la asistencia a enfermos COVID en el Hospital de Emergencias Enfermera Zendal y

posteriormente la limitación en las consultas presenciales priorizando las telefónicas. Esta disfunción de la Atención Primaria¹⁵ ha podido influir en aspectos como la gravedad de presentación¹⁶.

Aunque no hemos encontrado diferencias significativas, sí que hay una tendencia a menores cifras de péptido C en el año 2020 frente a los dos previos (0.62 vs 0.78/0.8), hallazgo que iría parejo a la mayor incidencia de cetoacidosis¹⁷ y que traduciría una menor capacidad residual de producción de insulina endógena.

Durante los meses de marzo, abril y mayo (21 de marzo a 6 de mayo) hubo una redistribución de la atención sanitaria urgente en Pediatría, con centralización de los servicios en 2 hospitales de la Comunidad; sin embargo, algunos pacientes siguieron acudiendo a sus hospitales de referencia más cercanos. De hecho, en el año 2020 en nuestra población se han registrado un mayor número de casos respecto a 2018 y 2019. El desplazamiento de los pacientes a otros hospitales podría ser una de las causas por las que, aunque en otras series, la edad al diagnóstico durante la pandemia COVID ha sido menor¹⁸, nosotros hemos encontrado una mayor edad en 2020 que en los dos años previos (10.1 años frente a 8.7 y 8.8 años; p<0,05)⁹.

Los niños menores de 5 años son el grupo más susceptible a la cetoacidosis y a la necesidad de cuidados intensivos, hecho que se confirma en nuestros datos (75% de cetoacidosis), aunque por el tamaño muestral no podemos demostrar diferencias significativas.

Los datos en la literatura respecto a la precipitación de DM1 por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes son contradictorios^{7,19,20}; en nuestra serie, de los 40 pacientes que debutaron durante la pandemia COVID-19 y a los que se hizo algún tipo de prueba diagnóstica de infección por SARS-CoV-2, hasta un 12.5% estaba relacionado de alguna manera con esta. En diciembre de 2020 la prevalencia global en España, en menores de 16 años se situaba en torno al 5% según el estudio de seroprevalencia ENECOVID²¹, casi la mitad de lo observado en nuestra muestra. Aunque no podemos establecer conclusiones ya que es una población reducida y circunscrita a una zona geográfica concreta, creemos que habría que analizar los datos en el conjunto nacional para confirmar este resultado. En contra de este hallazgo no vemos un paralelismo entre las gráficas de incidencia de COVID en la Comunidad de Madrid y las de nuevos diagnósticos de DM1 (figura 1). Uno de los puntos a evaluar en estudios futuros es la gravedad de los casos de DM1 en aquellos pacientes con antecedente de infección, en nuestro trabajo, dado el escaso número no hemos podido analizarlo.

Las limitaciones de este trabajo son las propias de un estudio retrospectivo, en el que hay datos perdidos o no recogidos. El tiempo de evolución de los síntomas previos es poco exacto debido al carácter subjetivo y retrospectivo de la recogida de datos, también desconocemos si estos síntomas han podido pasar desapercibidos o ser atribuidos al confinamiento, o incluso ser detectados más precozmente al estar más controlados. Aun así, dado que la mayoría de las variables analizadas son parámetros bioquímicos, no cabe el sesgo de interpretación ni de selección, haciendo válidos estos resultados. No podemos determinar la incidencia de debut de DM1 ya que hay casos diagnosticados que han acudido a otros centros por lo que estos datos no serían reales y podríamos estar infraestimándolos.

Conclusiones

En 2020 hasta un 52.5% de los pacientes se presentaron como cetoacidosis al debut lo que supone un incremento en esta forma de presentación y por tanto de la gravedad.

Entre un 10 y un 12.5% de los pacientes tenían antecedentes positivos de infección por SARS-CoV-2.

Es necesario un registro nacional de los casos de nuevo diagnósticos de DM1, de su gravedad y de su posible relación con la infección por SARS-CoV-2, como una de las medidas a implementar dentro de las políticas de prevención de la cetoacidosis.

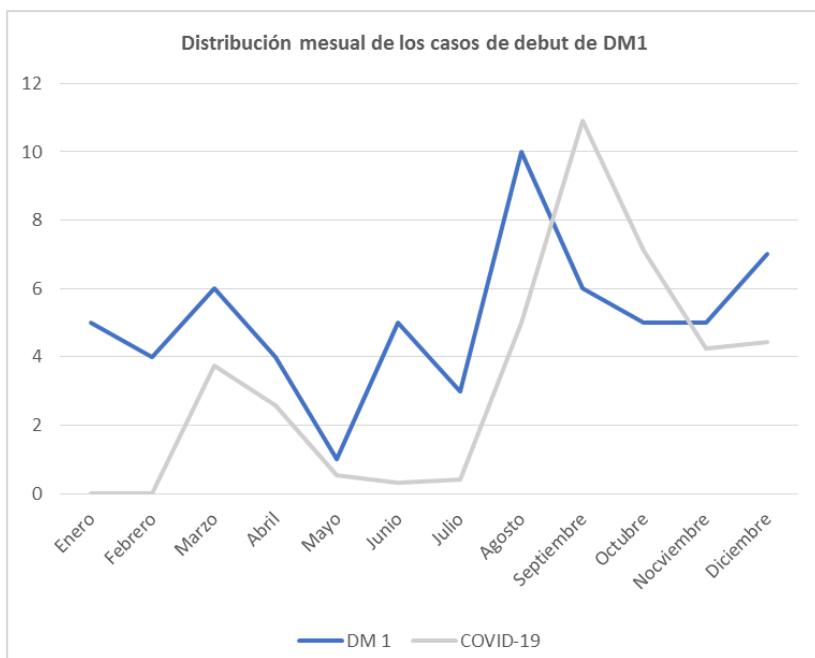


Figura 1. Distribución mensual de los casos de debut de DM1 y nuevos casos de COVID-19 en la Comunidad de Madrid (casos nuevos x 10⁴)



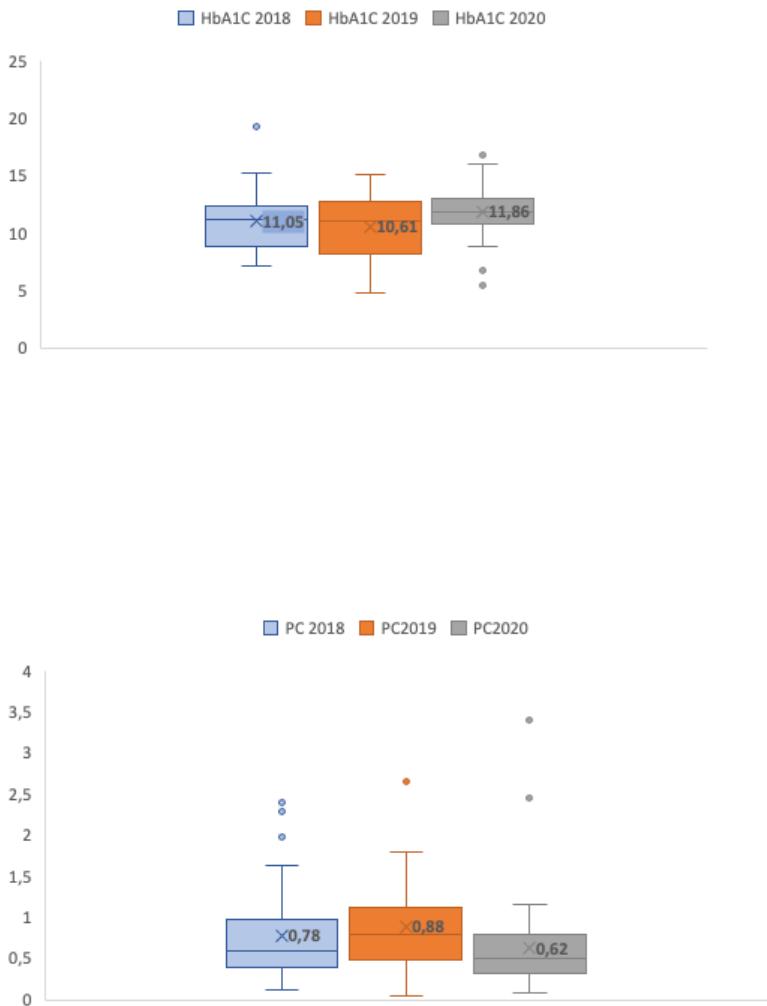


Figura 2. Comparativa de pH, Hemoglobina glicada (HgA1C) y Péptido C (PC) en los años 2018, 2019 y 2020.

Tabla 1 Gravedad en la presentación por grupos de edad

2020	0-4 años (n= 8)	5-9 años (n= 22)	10-15 años (n= 31)
Cetoacidosis	75%	54,5%	45,2%
pH medio (DE)	7,16 (0,21)	7,24 (0,12)	7,23 (0,14)
UCI	37,5%	13,6%	12,9%

	Poliuria			Polidipsia			Polifagia		
	2020 (n= 61)	2019 (n=34)	2018 (n=43)	2020 (n= 61)	2019 (n=34)	2018 (n=43)	2020 (n= 61)	2019 (n=34)	2018 (n=43)
NO	6 (9.8%)	3 (8.8%)	2 (4.7%)	9 (14.7%)	9 (26.5%)	9 (21%)	36 (59.1%)	15 (44.1%)	19 (44.2%)
SÍ	51 (83.6%)	31 (91.2%)	41 (95.3%)	49 (80.3%)	25 (73.5%)	34 (79%)	21 (34.4%)	16 (47.1%)	24 (55.8%)
0-2 semanas	26 (51%)	14 (45.2%)	22 (55%)	27 (55.1%)	14 (56%)	19 (55.9%)	15 (71.4%)	8 (50%)	11 (45.8%)
2-4 semanas	16 (31.4%)	8 (25.8%)	9 (21.9%)	14 (28.6%)	5 (20%)	7 (20.6%)	3 (14.3%)	5 (31.2%)	4 (16.7%)
1-2 meses	7 (13.7%)	5 (16.1%)	8 (19.5%)	5 (10.2%)	4 (16%)	7 (20.6%)	2 (9.5%)	1 (6.2%)	8 (33.3%)
> 2 meses	0	2 (5.9%)	2 (6.4%)	0	1 (4%)	1 (2.9%)	0	1 (6.2%)	1 (4.2%)

Tabla 2. Forma de presentación (comparativa por años)

	2018 (n=43)	2019 (n=34)	2020 (n=61)	Sig est (p)
Cetoacidosis	17 (39,5%)	9 (26,5%)	32 (52,5%)	P= 0,008
Cetosis	14 (32,6%)	14 (41,2%)	21 (34,4%)	
Hiperglucemia	12 (27,9%)	9 (26,5%)	3 (4,9%)	
Otros	0 (0%)	2 (5,9%)	5 (8,2%)	

Tabla 3. Síntomas cardinales y tiempo de evolución**Tabla 4. Equilibrio ácido base y reserva pancreática**

	2018 (n=43)	2019 (n=34)	2020 (n=61)	Sig est (p)
ph medio (DE)	7.30 (0.11)	7.30 (0.15)	7.24 (0.01)	P= 0.002
Bicarbonato medio mEq/L (DE)	17.5 (6.74) (n=42)	16.99 (7.74) (n=31)	14.7 (7.4) (n=54)	P= 0.14
EB (DE)	(n=41) -7.9 (7.9)	(n=29) -7.43 (9)	(n=53) -11.9 (9.33)	P= 0.035
Hb A1c media (DE)	(n=32) 10.6 (2.8)	(n= 39) 11 (2.5)	(n=57) 11.9 (2.2)	P= 0.04

Péptido C medio ng/ml (DE)	(n=42) 0.78 (0.55)	(n=30) 0.8 (0.47)	(n=53) 0.62 (0.5)	P= 0.192
-------------------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	----------

¹ Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016 Jun 4; 387(10035):2340-2348.

² Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. Clin Investig Arterioscler. 2021; 33(3):151-157.

³ Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nat Metab. 2021 Feb 3. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. Epub ahead of print. PMID: 33536639.

⁴ Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ. 2011 7; 343:d4092.

- ⁵ Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Correction: Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):e2.
- ⁶ Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9(3):669-71.
- ⁷ Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A and the Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care* 2020; 43(11): 2870-2872.
- ⁸ Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020; 324(8):801–804. doi:10.1001/jama.2020.13445
- ⁹ Güemes M, Storch-de-Gracia P, Enriquez SV, Martín-Rivada Á, Brabin AG, Argente J. Severity in pediatric type 1 diabetes mellitus debut during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Nov 5;/j/jpem.ahead-of-print/jpem-2020-0481/jpem-2020-0481.xml. doi: 10.1515/jpem-2020-0481. Epub ahead of print. PMID: 33151178.
- ¹⁰ Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(6):2211-2217.
- ¹¹ Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis, and new-onset Diabetes: might we envisage any cause-effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab.* 22: 2507-2508.
- ¹² Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 155–177.
- ¹³ Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2021 Sep;122:154842.
- ¹⁴ Gregg EW, Sophiea MK, Weldegiorgis M. Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic. *Diabetes Care.* 2021 Sep; 44(9):1916-1923.
- ¹⁵ Albañil Ballesteros MR. Pediatría y COVID-19. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2020; 22: 125-8.
- ¹⁶ McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med.* 2021 Sep;38(9):e14640.
- ¹⁷ Szypowska A, Skórka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2011; 12: 302–306.
- ¹⁸ Dilek SÖ, Gürbüz F, Turan İ, Celiloğlu C, Yüksel B. Changes in the presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children during the COVID-19 pandemic in a tertiary center in Southern Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Jul 22;34(10):1303-1309.
- ¹⁹ Domínguez JA, Tello MV, Tasayco J, Coronado A. Cetoacidosis diabética severa precipitada por COVID-19 en pacientes pediátricos: reporte de dos casos. *Medwave* 2021; 21(3):e8176.
- ²⁰ Messaaoui A, Hajselova L, Tenoutasse S. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in new-onset type 1 diabetes in children during pandemic in Belgium. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Jul 20; 34(10):1319-1322.

²¹ Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al (ENE-COVID Study Group). Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020; 396(10250):535-44.

Journal Pre-proof