

ORIGINAL

Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2011



Begoña Mayoral González^a, Isolina Riaño Galán^a, Cristina Rodríguez Dehli^b, Regina Labra Alvarez^c, Lucía Díaz Naya^{d,f} y Edelmiro Menéndez Torre^{e,f,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España

^c Hospital Valle del Nalón, Langreo, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^f Grupo ENDO, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España

Recibido el 14 de agosto de 2017; aceptado el 25 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 17 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Epidemiología;
Incidencia;
Asturias;
Niños

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En los últimos años se observa un aumento de la incidencia de esta enfermedad en los menores de 15 años y sobre todo en el grupo de edad más joven. EL objetivo de este estudio es conocer la incidencia de la DM1 en Asturias y sus características.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio los niños y jóvenes adultos de menos de 40 años, residentes en Asturias y diagnosticados de DM1 en los centros públicos y privados entre el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se recogió información sobre edad, sexo, fecha al diagnóstico, síntomas iniciales y parámetros bioquímicos de la enfermedad.

Resultados: Se diagnosticaron 436 pacientes; de ellos, el 59,63% eran hombres; 169 eran menores de 15 años, de los cuales el 56,8% eran hombres. La tasa de incidencia global ajustada por edad (TI) en Asturias para los diabéticos diagnosticados antes de los 40 años durante este periodo fue de 9,45/100.000 habitantes/año (IC95%: 8,58-10,38); para los hombres fue de 11,07 (IC95%: 9,77-12,50) y para las mujeres, de 7,77 (IC95%: 6,66-9,00). En los menores de 30 años la TI fue de 10,82 (IC95%: 9,67-12,07), 11,91 (IC95%: 10,23-13,78) en los hombres y 7,61 (IC95%: 6,25-9,17) en las mujeres. Para los menores de 15 años la TI fue de 15,60 (IC95%: 13,33-18,13), 17,24/100.000 habitantes/año (IC95%: 13,97-21,06) en hombres y 13,86 (IC95%: 10,86-17,42) en mujeres.

Si estimamos la TI ajustada por grupos de edad, en los menores de 15 años observamos que entre 0 y 4 años de edad la TI es de 9,58 (IC95%: 6,64-13,39), entre 5 y 9 años es de 18,25 (IC95%: 14,06-23,31), y entre 10 y 14 años es de 18,78 (IC95%: 14,67-23,69).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edelangot@gmail.com (E. Menéndez Torre).

La incidencia ha permanecido estable en este decenio en prácticamente todos los grupos de edad y sexo, excepto en las niñas menores de 4 años, en las cuales muestra una tendencia significativa al alza.

Se observan importantes diferencias en la incidencia entre el área central de Asturias, predominantemente urbana, y las zonas periféricas, predominantemente agrícolas y ganaderas; así la incidencia en Mieres es del 8/100.000/año, mientras en Jarrio llega al 25,6/100.000/año. *Conclusión:* En Asturias la incidencia de DM1 en niños y jóvenes es comparable a la de las comunidades de nuestro entorno, aunque por debajo de la media de España; permanece estable en los últimos años excepto en las niñas más pequeñas, en quienes aumenta, y presenta una gran variabilidad geográfica entre el centro de la región y la periferia.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Epidemiology;
Incidence;
Asturias;
Children

Epidemiology of type 1 diabetes in Asturias: 2002-2011

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is one of the most common chronic diseases in childhood. An increased incidence of T1DM has recently been noted in children under 15 years of age, and especially in the younger group. The purpose of this study was to know the incidence of T1DM in Asturias and its characteristics.

Material and methods: Children and young adults under 40 years of age living in Asturias and diagnosed with T1DM in public and private centers from January 1, 2002 to December 31, 2011, were included in the study. Information collected included age, sex, date of diagnosis, initial symptoms, and biochemical parameters of the disease.

Results: A total of 436 patients were diagnosed, of whom 59.63% were males; 169 were younger than 15 years, 56.8% of them males. The age-adjusted overall incidence rate (IR) in Asturias of people diagnosed with diabetes before 40 years of age during this period was 9.45/100.000 population/year (95% CI: 8.58-10.38), 11.07 in males (95% CI: 9.77-12.50) and 7.77 in females (95% CI: 6.66-9.00). In subjects under 30 years of age, IR rate was 10.82 (95% CI: 9.67-12.07), 11.91 in males (95% CI: 10.23-13.78) and 7.61 in females (95% CI: 6.25-9.17). The IR in subjects younger than 15 years of age was 15.60 (95% CI: 13.33-18.13), 17.24/100,000 population/year (95% CI: 13.97-21.06) in males and 13, 86 (95% CI: 10.86-17.42) in females.

Estimated IR adjusted by age group in children under 15 years of age was 9.58 (95% CI: 6.64-13.39) in those aged 0-4 years, 18.25 in those aged 5-9 years (95% CI: 14.06-23.31), and 18.78 (95% CI: 14.67-23.69) between 10 and 14 years of age.

IR remained stable in virtually all age groups and in both sexes, except in girls under 4 years of age, who showed a significant upward trend.

There were significant differences in incidence between the central area of Asturias, predominantly urban, and the peripheral areas, mainly devoted to farming and livestock breeding. Thus, while IR in Mieres was 8/100,000/year, in Jarrio reached 25.6/100,000/year.

Conclusion: In Asturias, incidence of T1DM in children and young adults is similar to that of the surrounding communities, but lower than the average in Spain. It has remained stable in recent years, except in the younger girls (in whom it has increased), and shows a great geographical variability between the center of the region and the periphery.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Proyectos como el EURODIAB en Europa¹, el DIAMOND a nivel mundial^{2,3} y otros más recientes como el *SEARCH for Diabetes in Youth Study* en Estados Unidos⁴ recogen información sobre la incidencia, los factores de riesgo y la mortalidad asociada a la DM1, evalúan la eficacia y eficiencia de la atención a la salud de estos pacientes y permiten planificar

los recursos necesarios para afrontar este problema de salud.

En los últimos años se observa un aumento de incidencia de la DM1 en los menores de 15 años y especialmente en el grupo de edad de 0 a 4 años. Se estima un crecimiento anual de la incidencia a nivel mundial del 3% con 86.000 nuevos casos cada año¹.

España, según la Federación Internacional de Diabetes (FID), se encuentra en el grupo de países con incidencia alta de DM1, entre 10-25/100.000 habitantes menores de 15

años⁵. Según los estudios realizados en distintas comunidades autónomas, el intervalo estimado en España varía entre 7,9 en Mallorca⁵ y 30-35 en algunas islas de Canarias^{6,7}.

Los últimos datos de los que disponemos en el Principado de Asturias sobre diabetes en niños desde los 0 a los 14 años son del año 1998⁸. En este estudio se habían incluido todos los niños diagnosticados en Asturias entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1995, con datos procedentes de los centros hospitalarios y los centros de salud de las 8 áreas sanitarias de la sanidad pública (SESPA) y de los centros de sanidad privados. Se habían diagnosticado 126 casos de DM1, lo que suponía una incidencia de 11,5/100.000 habitantes/año.

La incidencia de DM1 presenta variaciones importantes tanto en el ámbito mundial, entre países, incluida Europa^{1,9}, como entre regiones dentro de un mismo país¹⁰⁻¹².

La realización de estudios epidemiológicos es una recomendación prioritaria en la investigación de la diabetes. Dada la prevalencia y el aumento de la incidencia a nivel mundial, la DM1 es una de las enfermedades crónicas cuyo estudio en una población determinada es necesario tanto para conocer los factores determinantes de su etiopatogenia como para la provisión de los recursos sociosanitarios necesarios.

Nuestro objetivo es conocer la epidemiología de la DM1 en el Principado de Asturias y describir las características de la presentación de la enfermedad. Una vez caracterizada la población de nuestra comunidad y definidos los factores de riesgo más importantes del desarrollo de su etiopatogenia podremos desarrollar programas de prevención. Según el Eurodiabet, se estima en un 70% el aumento de la prevalencia en menores de 15 años para el año 2020¹.

Material y métodos

Se incluyeron los datos identificativos y clínicos de todos los niños y jóvenes adultos de menos de 40 años, residentes en nuestra comunidad, que fueron diagnosticados de DM1 al inicio de su enfermedad en los centros sanitarios públicos y privados de Asturias, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2011. Hemos utilizado el método de captura-recaptura utilizando como fuente primaria los códigos de la CIE9 del Servicio de Archivos Clínicos de los servicios de Endocrinología, Medicina Interna y Pediatría de todos los hospitales públicos y privados de Asturias. Como fuente secundaria se usaron los registros de la historia informatizada de Atención Primaria de todo el Principado, los registros de las historias de las consultas privadas de los especialistas en endocrinología y los registros de la Asociación de Diabéticos del Principado de Asturias (ASDIPAS). La exhaustividad de la fuente primaria fue del 99,6% y la utilidad de las fuentes secundarias fue muy escasa, ya que solo detectaron 3 casos. No hubo diferencias en la exhaustividad analizada año a año.

Se trata de un estudio observacional y descriptivo en el que se recoge información sobre edad al inicio, sexo, procedencia, fecha de diagnóstico, síntomas iniciales, así como los parámetros bioquímicos de la enfermedad de todos los pacientes diagnosticados de DM1 en Asturias y que llevarán al menos 12 meses viviendo en esta comunidad.

Se consideraron criterios diagnósticos de DM1: que se cumplieran las características clínicas para diagnóstico de diabetes establecidas en la ADA, la positividad de anticuerpos anti-GAD y/o Ac anti-IA2 y/o Ac antiislotos (ICA) y la necesidad del tratamiento con insulina de forma mantenida al menos antes de 6 meses tras el diagnóstico. En el caso de que no se hubieran determinado los anticuerpos, o estos fueran negativos, se valoraron las características clínicas del diagnóstico, así como la necesidad de tratamiento insulínico mantenido en un plazo inferior a 6 meses tras el diagnóstico, así como el criterio del profesional que atiende al paciente.

Para calcular las tasas de incidencia (TI) se utilizaron los datos del Instituto Nacional de Estadística con respecto a la comunidad del Principado de Asturias y de cada una de sus 8 áreas sanitarias en cada año. Se estimaron las tasas anuales y las tasas por 100.000 habitantes en año de riesgo, por grupos de edad y sexo y por área sanitaria. Los intervalos de confianza se estimaron al 95% (IC95%) siguiendo la distribución de Poisson. Para ver si existía una tendencia/cambio en el periodo estudiado se construyó un modelo de regresión de Poisson. El programa informático utilizado fue el Excel de Microsoft y el SPSS v24 de IBM. Este estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Resultados

En total fueron diagnosticados de DM1, durante la década de 2002 a 2011, 436 pacientes menores de 40 años, de los que 260 eran hombres (59,63%). Eran menores de 15 años 169 pacientes, un 56,8% de ellos hombres; 320 pacientes eran menores de 30 años, de los cuales 180 eran hombres (56,25%). En 358 casos se disponía de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2, siendo positivo alguno de ellos en 324 (90,5%).

La TI global ajustada por edad en Asturias para las personas con diabetes diagnosticadas antes de los 40 años durante este periodo fue de 9,45/100.000 habitantes/año (IC95%: 8,58-10,38); para los hombres fue de 11,07 (IC95%: 9,77-12,50) y para las mujeres, de 7,77 (IC95%: 6,66-9,00).

En los menores de 30 años la TI fue de 10,82 (IC95%: 9,67-12,07); en los hombres fue de 11,91 (IC95%: 10,23-13,78) y en las mujeres de 7,61 (IC95%: 6,25-9,17). Para los menores de 15 años la TI fue de 15,60 (IC95%: 13,33-18,13), 17,24/100.000 habitantes/año (IC95%: 13,97-21,06) en hombres y 13,86 (IC95%: 10,86-17,42) en mujeres (tabla 1).

Si estimamos la TI ajustada por grupos de edad, en los menores de 15 años observamos que entre 0 y 4 años de edad la TI es de 9,58 (IC95%: 6,64-13,39), entre 5 y 9 años es de 18,25 (IC95%: 14,06-23,31), y entre 10 y 14 años es de 18,78 (IC95%: 14,67-23,69).

Observando la incidencia de año en año (tabla 2) ajustada por edad durante este periodo, la TI varió entre el 7,96 y el 10,82/100.000/año de 0 a 40 años de edad. En menores de 15 años la menor incidencia se produjo en el año 2003, que fue de 7,60/100.000 habitantes/año, y la mayor en 2009, que fue de 18,84. El modelo de regresión de Poisson mostró que no existió una variación significativa de la incidencia en este periodo ($p=0,601$) para toda la población estudiada, con un cambio medio de -0,90% (IC95%: -4,1 a 2,4%), y tampoco para los menores de 15 años. Analizando la muestra por grupos de edad, sí que encontramos un aumento significativo

Tabla 1 Tasas de incidencia por 100.00 habitantes/año y grupos de edad y sexo

Grupo de edad y sexo	n casos	Tasa de incidencia	Intervalo de confianza 95%
0-4 años	34	9,58	6,64-13,39
Hombre	19	10,42	6,27-16,26
Mujer	15	8,70	4,87-14,35
5-9 años	64	18,25	14,06-23,31
Hombre	36	19,92	13,95-27,58
Mujer	28	16,47	10,95-23,81
10-14 años	71	18,78	14,67-23,39
Hombre	41	21,18	15,20-28,73
Mujer	30	16,27	10,97-23,22
< 15 años	169	15,60	13,33-18,13
15-30 años	151	8,06	6,82-9,45
Hombre	84	8,80	7,02-10,89
Mujer	67	7,29	5,65-9,26
< 30 años	320	10,82	9,67-12,07
30-40 años	116	7,00	6,99-7,01
Hombre	80	9,57	7,59-11,91
Mujer	36	4,39	3,07-6,07
< 40 años	436	9,45	8,58-10,38

Tabla 2 Tasas de incidencia anuales/100.000 habitantes/año por grupos de edad

< 40 años	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
n casos	40	50	47	48	45	42	41	49	39	35
TI	8,25	10,43	9,96	10,27	9,74	9,22	9,04	10,82	8,72	7,96
IC-	5,89	7,74	7,32	7,57	7,11	6,65	6,49	8,00	6,2	5,54
IC+	11,23	13,75	13,24	13,62	13,04	12,47	12,26	14,3	11,92	11,07
< 15 años	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
n casos	20	8	15	15	19	15	15	21	21	20
TI	18,81	7,60	14,36	14,17	17,84	14,00	13,83	18,84	18,54	17,42
IC-	11,49	3,28	8,04	7,93	10,74	7,84	7,74	11,66	11,47	10,64
IC+	29,05	14,97	23,69	23,37	27,86	23,1	22,81	28,79	28,34	26,91

de la incidencia en el grupo de niñas de 0 a 4 años de edad (tabla 3).

Analizando la TI por zonas geográficas, tomando como base las 8 áreas sanitarias de Asturias, encontramos importantes diferencias entre las áreas centrales y las periféricas, como vemos en la tabla 4, ya que para los menores de 15 años de edad varía entre el 8/100.000/año de Mieres y el 25,6 de Jarrío, diferencias que se observan, aunque menos acentuadas, en otros grupos de edad.

Discusión

En Asturias hemos observado, durante el periodo estudiado de 2002 a 2011, una TI global de DM1 en los menores de 15 años de 15,59/100.000/año, incidencia que se encuentra por debajo de la media encontrada en España¹³, que es de 17,69/100.000/año, considerada alta según la OMS, pero en consonancia con las de las comunidades del norte del país como Galicia¹⁴ con 17,2; Navarra¹⁵ con 16,48; Cantabria¹⁶ con 13,8, y País Vasco¹¹ con 11,6. Aunque las cifras en España muestran una gran variabilidad, y los estudios no son

Tabla 3 Razón de la tasa de incidencia en menores de 15 años

	IRR	IC95%	Valor p
<i>Total periodo</i>	0,991	0,959-1,024	0,601
<i>0 a 4 años</i>	1,201	1,064-1,366	0,004
<i>5 a 9 años</i>	1,043	0,959-1,136	0,326
<i>10 a 14 años</i>	0,989	0,913-1,073	0,806
<i>Niños</i>			
0 a 4 años	1,083	0,928-1,273	0,317
5 a 9 años	1,065	0,951-1,195	0,275
10 a 14 años	0,952	0,855-1,058	0,363
<i>Niñas</i>			
0 a 4 años	1,335	1,100-1,669	0,006
5 a 9 años	1,016	0,894-1,155	0,804
10 a 14 años	1,045	0,923-1,186	0,492

En negrita grupos de edad con tasa de incidencia significativamente mayor.

Tabla 4 Tasa de incidencia por áreas geográficas

	Menores de 15 años	Menores de 30 años	Menores de 40 años
Área I Jarrío	25,604	18,050	13,358
Área II Cangas del Narcea	22,638	14,704	11,417
Área III Avilés	17,891	12,125	9,896
Área IV Oviedo	13,695	11,091	10,298
Área V Gijón	14,452	8,271	7,428
Área VI Arriondas	24,451	18,634	15,277
Área VII Mieres	8,011	6,329	5,183
Área VIII Langreo	15,626	9,472	9,405

todos ellos comparables¹³, históricamente, la incidencia en el norte de España es inferior a la del sur, y el gradiente norte-sur que se observa en otros estudios¹ no se cumple en nuestro país, hecho que se confirma con los resultados hallados en nuestro estudio.

Al igual que en la mayoría de los estudios, la incidencia más alta la encontramos entre los 10 y 14 años de edad¹⁵, aunque es prácticamente la misma que la encontrada entre los 5 y 9 años de edad, a diferencia de lo hallado en Navarra donde es sustancialmente mayor entre los 10 y los 14 años.

La incidencia entre los 15 y los 30 años de edad es ligeramente superior a la mitad de la encontrada en menores de 15 años (8,06/100.000/año), y esta incidencia disminuye ligeramente entre los 30 y 40 años (7,00/100.000/año). Existen pocos datos en la literatura para estos grupos de edad en España, pero esta incidencia es claramente inferior a la encontrada en Navarra¹⁰ y también inferior a la de otros países europeos^{17,18}. De los 30 a los 40 años, la incidencia se mantiene en niveles similares a la de los 15 a 30 años de edad, como ocurre en Italia¹⁹, mientras que en otros estudios como el de Navarra¹⁰ disminuye de una forma significativa.

Con respecto al estudio realizado en nuestra comunidad en 1998 (TI: 11,5/100.000/año)⁸, se observa un claro aumento de la incidencia, muy significativa ($p < 0,001$), si bien la metodología de ambos estudios no es totalmente comparable. De acuerdo con el estudio previo realizado en Asturias en 1998, el número de nuevos casos esperados al año sería de 13 en la población menor de 15 años, sin embargo, si lo calculamos con arreglo a la incidencia hallada en el periodo 2002-2011, el número de nuevos casos pasa a ser de 17, la mayoría de ellos en el grupo de 10-14 años, y podemos por tanto decir que existe un incremento significativo en el número de pacientes que iniciaron con DM1 en este periodo.

En nuestro estudio, la TI de DM1 es mayor en hombres (11,07/100.000 habitantes/año) que en mujeres (6,44/100.000 habitantes/año) de una forma estadísticamente significativa y, como vemos en la [tabla 1](#), esta diferencia ocurre en todos los grupos de edad. Esta misma diferencia favorable a los hombres la podemos encontrar en otros estudios, realizados tanto en nuestro país²⁰ como en Europa^{2,3}.

La evolución de la incidencia anual durante el periodo analizado (2002-2011) se ha mantenido sin cambios significativos en la totalidad del decenio, con la menor TI en el año 2003 (7,60/100.000/año) y la mayor en el año 2009 (18,84/100.000/año) siendo las diferencias no

estadísticamente significativas. Como se puede apreciar en la [tabla 2](#), aunque existe un leve incremento durante los años 2005-2007 en los hombres y una leve disminución en las mujeres, las TI globales apenas se modifican. Analizando los grupos de edad solo hemos observado un leve aumento en las niñas menores de 4 años de edad, tendencia en concordancia con la encontrada en otros estudios europeos²¹.

En estos últimos años la incidencia en otras comunidades del norte de España como Galicia¹², Cantabria¹⁶, País Vasco¹¹ y Cataluña²² también ha permanecido estable de modo similar a lo que ocurre en nuestra comunidad. En otras zonas de España como la Comunidad Foral de Navarra se incrementó claramente la incidencia, sobre todo en el grupo de edad más joven²³. También se ha observado aumento de la incidencia en Málaga²⁴, Valencia y más modestamente en Aragón²⁵. En otros países como el Reino Unido se ha comprobado un aumento sostenido de la incidencia en todos los grupos de edad en estos últimos años¹⁸.

La incidencia de DM1 en niños está en aumento en muchos países, en mayor medida entre los menores de 15 años. Hay claros indicios de diferencias geográficas en las tendencias, pero el aumento anual total se estima en torno al 3%³. Además, varios estudios europeos han sugerido que, en términos relativos, el aumento es mayor entre los niños más pequeños¹. Sin embargo, según los resultados de nuestro estudio, al igual que los más recientes de otras comunidades del norte de España, la incidencia en las 2 últimas décadas permanece estable siendo el grupo con mayor incidencia el de 10-14 años tanto en hombres como en mujeres^{10,12,26}.

Al analizar la incidencia de DM1 en las diferentes áreas de Asturias resultan llamativas las grandes diferencias entre ellas. El área central de Asturias, predominantemente urbana, tiene una incidencia claramente inferior al resto de las áreas periféricas, que son predominantemente rurales. Estas diferencias geográficas han sido documentadas también tanto en nuestro país (Navarra, Cataluña)^{10,22,27} como en otros países europeos como Suecia²⁸. Si bien no podemos compararlas con datos previos, estas diferencias podrían explicarse por razones genéticas o bien por factores ambientales, como pueden ser el tipo de alimentación²⁹, los metales³⁰, el pH del agua³¹ o la presencia de pesticidas³². Esta marcada variabilidad geográfica de la incidencia de la DM1 en Asturias requiere la formulación de hipótesis etiológicas y nuevos estudios.

En resumen, podemos decir que en Asturias la incidencia de DM1 en niños y jóvenes es comparable a la de las comunidades de nuestro entorno, aunque por debajo de la media de España. Permanece estable en los últimos años y

presenta una gran variabilidad geográfica entre el centro de la región y la periferia. Creemos necesario que a partir de ahora se instaure un registro de esta enfermedad en el Principado de Asturias que facilite el estudio epidemiológico de la misma.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Queremos agradecer el trabajo realizado en el diagnóstico y las aportaciones de datos a todos los endocrinólogos y pediatras de Asturias, tanto de centros públicos como privados, así como al personal de documentación y archivos de todos los hospitales de Asturias, y también a Tania Iglesias de la consultoría estadística de la Universidad de Oviedo.

Bibliografía

- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027-33.
- DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23:857-66.
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55:2142-7.
- Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, d'Agostino RB, Lawrence JM, Linder B, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: Prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl. 2:S102-11.
- Bermejo M, Montero MR, Caimari M, de Sotto D, Yeste S, Beinbrech B, et al. Estudio multicéntrico retrospectivo de epidemiología de la DM1 en menores de 15 años en Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6:123.
- Novoa Y, de la Cuesta A, Caballero E, Quinteiro A, Domínguez A, Howards A, et al. Epidemiology and characterization of type 1 diabetes in children in Gran Canaria. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl. 24:95-6.
- Belinchón BM, Hernández Bayo JA, Cabrera Rodríguez R. Incidence of childhood type 1 diabetes (0-14yrs) in La Palma Island. *Diabetologia*. 2009;51 Suppl. 1:S5-64.
- Rivas MF, del Real SG, Díaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J. Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr*. 1998;63:11.
- EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355:873-6.
- Forga L, Goni MJ, Ibáñez B, Cambra K, Mozas D, Chueca M. Incidencia de la diabetes tipo 1 en Navarra, 2009-2012. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37:241-7.
- Fernández-Ramos C, Arana-Arri E, Jiménez-Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:71-6.
- Giralt P, Ballester MJ, Palomo E, Angulo JJ, Sánchez G, Santillana L, et al. Epidemiological study of type 1 diabetes in children under 15 years-old in Castilla-La Mancha (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:83-91.
- Conde S, Rodríguez M, Bueno G, López JP, González B, Rodrigo MP, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:189.e1-12.
- Pereiro S, Chamorro JL, Rey CL, Caride L, González D, Fernández JR. Estudio epidemiológico del inicio de la diabetes tipo 1 en nuestra área sanitaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4 Suppl. 1:178-9.
- Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Chueca M, Berrade S. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain). *Gac Sanit*. 2015;29:51-4.
- Betholt ML, Luzuriaga MC, Romero G, Andrés JM, Palenzuela I. Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en nuestra Comunidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4 Supl. 1:189-90.
- Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004;47:377-84.
- Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med*. 2011;28:811-4.
- Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: The population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 2005;28:2613-9.
- Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M, et al. Differences by age and gender in the incidence of type 1 diabetes in Navarre, Spain (2009-2011). *Gac Sanit*. 2013;27:537-40.
- Group EAS. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355:873-6.
- Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Geographical variability of the incidence of type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:454-8.
- Forga L, Goñi M, Cambra K, Ibáñez L, Mozas D, Chueca M. Changes of age at onset in patients with type 1 diabetes during the last two decades. *Gac Sanit*. 2013;27:566-7.
- López Sigüero JP, Gomez-Gila AL, Espigares-Martin R, the Andalusian Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes mellitus (less than 14 years) in the south of Spain (Andalucía). *Pediatr Res*. 2001;49:92A.
- Conde S, Rodríguez-Rigual M, Bueno G, Rodrigo MP, Compés ML, González B, et al. Registro de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4:1-9.
- Gimeno A, Luengo LM, Suero P, Suero S, Sanchez-Vega J. Incidencia de la diabetes tipo 1 infantil en Extremadura, 2003-2007. *Semergen*. 2014;40:177-82.
- Compés ML, Feja C, Niño E, Aguilar I, Conde S, Alonso JP, et al. Bayesian analysis of the geographical variation of type 1 diabetes mellitus in under 15 yr olds in northeast Spain, 1991-2009. *Pediatr Diabetes*. 2012;14:66-76.
- Samuelsson U, Löfman O. Geographical mapping of type 1 diabetes in children and adolescents in south east Sweden. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:388-92.
- Muntoni S, Mereu R, Atzori L, Mereu A, Galassi S, Corda S, et al. High meat consumption is associated with type 1 diabetes mellitus in a Sardinian case-control study. *Acta Diabetol*. 2012;50:713-9.
- Valera P, Zavattari P, Sanna A, Pretti S, Marcello A, Mannu C, et al. Zinc and other metals deficiencies and risk of type 1 diabetes: An ecological study in the high risk Sardinia island. *PLoS One*. 2015;10:e0141262.
- Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: Facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol*. 2017;54:9-17.
- Cetkovic-Cvrlje M, Olson M, Schindler B, Gong HK. Exposure to DDT metabolite p,p'-DDE increases autoimmune type 1 diabetes incidence in NOD mouse model. *J Immunotoxicol*. 2016;13:108-18.