

ORIGINAL

Incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra, 2009-2020. Evidencia de una estabilización



María José Goñi Iriarte^{a,b,*}, Antonio Brugos Larumbe^c,
Francisco Guillén Grima^{b,c,d,e}, Amaya Sainz de los Terreros Errea^{a,b},
María Jesús Chueca Guendulain^f y Luis Forga Llenas^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

^c Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Navarra, España

^d Departamento de Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^e CIBER-OBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^f Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 1 de agosto de 2022; aceptado el 30 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Epidemiología;
Cetoacidosis;
Registro;
Incidencia;
Navarra

Resumen

Introducción: La evolución de la incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) en todos los grupos de edad es controvertida. Nuestro objetivo es estudiar la incidencia del periodo 2009-2020 con base en el Registro de DM1 de Navarra, y analizar la presentación como cetoacidosis diabética (CAD) y la HbA1c al debut.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo de todos los casos diagnosticados de DM1 incluidos en el registro poblacional de DM1 de Navarra en el periodo del 1 de enero del 2009 al 31 del diciembre del 2020. Los datos se obtienen de fuentes primarias y secundarias con una exhaustividad del registro de 96%. Se estiman las tasas de incidencia expresadas por 100.000 personas-año de riesgo, por grupos de edad y sexo. Asimismo se realiza un análisis descriptivo del nivel de HbA1c y situación de CAD de cada paciente al diagnóstico.

Resultados: Se registran 627 nuevos casos, lo que supone una incidencia de 8,1 (10 en hombres y 6,3 en mujeres), no observándose diferencias a lo largo del tiempo analizado. El grupo de mayor incidencia es el de 10 a 14 años (27,8), seguido por el de cinco a nueve años (20,6). La incidencia en mayores de 15 años es de 5,8. El 26,5% presentan CAD al debut. La HbA1c media global es 11,6%, sin cambios a lo largo del periodo estudiado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.goni.iriarte@navarra.es (M.J. Goñi Iriarte).

Conclusiones: El registro poblacional de DM 1 de Navarra muestra una estabilización en la incidencia de DM1 en todas las edades en el periodo 2009-2020. El porcentaje de presentación en formas graves es elevado, incluso en edad adulta.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Epidemiology;
Ketoacidosis;
Registry;
Incidence;
Navarra

Incidence of type 1 diabetes in Navarra, 2009-2020. Evidence of a stabilization

Abstract

Introduction: The evolution of the incidence of type 1 diabetes (T1D) in all groups is controversial. Our objective is to study the incidence from 2009 to 2020, based on the Type 1 Diabetes Registry of Navarra, and to analyze the clinical presentation as diabetic ketoacidosis (DKA), and HbA1c at onset.

Materials and methods: Descriptive study of all cases diagnosed as T1D and included in the Population Registry of T1D of Navarra in the period 1/1/2009 to 12/31/2020. Data are obtained from primary and secondary sources with an ascertainment rate of 96%. Incidence rates are expressed per 100,000 person-years of risk, by age group and sex. Likewise, a descriptive analysis of the HbA1c and DKA at diagnosis of each patient is performed.

Results: 627 new cases are registered, which represents an incidence of 8.1 (10 in men, 6.3 in women), without differences throughout the analyzed period. The group with the highest incidence is the 10 to 14 years old children (27.8), followed by that of 5 to 9 years old (20.6). The incidence in people older than 15 years is 5.8. Twenty six percent of patients present DKA at onset. The global mean of HbA1c is 11.6%, without changes throughout the studied period.

Conclusions: The population registry of T1D of Navarra shows a stabilization in the incidence of T1D at all ages in the 2009-2020 period. The percentage of presentation as severe forms is high, even in adulthood.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El inicio de la diabetes tipo 1 (DM1) resulta de la interacción de factores genéticos predisponentes y factores ambientales que actúan como desencadenantes. Datos de incidencia de la enfermedad y de tendencia en la incidencia son importantes para avanzar en la identificación de esos factores y diseñar estrategias de prevención, así como para estimar los recursos necesarios para su correcta atención.

Aunque la incidencia es mayor en edad infantil, la DM1 no es, ni mucho menos, exclusiva de esta edad, ya que se considera que entre un tercio¹ y la mitad² de los nuevos casos de DM1 se dan en mayores de 18 años. Se observa un creciente interés por este tema, con un aumento de 40% en el número de publicaciones en los últimos 10 años. Sin embargo, la mayoría de estas publicaciones aportan datos de incidencia referidos a la edad pediátrica. Incluso los datos globales aportados bianualmente en el *Atlas de la diabetes de la International Diabetes Federation (IDF)*³ están limitados a ese grupo de edad. La mayor dificultad para disponer de datos epidemiológicos de DM1 en edad adulta es el problema que plantea su diferenciación con la diabetes tipo 2, que requiere insulina cuando no se disponen de parámetros de autoinmunidad, o con la diabetes tipo LADA. Quizá por ello son muy pocos los registros nacionales o regionales que incluyen la incidencia de la enfermedad en todos los grupos etarios.

Se considera que la incidencia está aumentando en las últimas décadas, pero este incremento es mayor en los países con baja incidencia, con una tendencia a la estabilización en países con incidencias más altas, como la de los países del norte de Europa⁴. En España disponemos de datos de incidencia, en edades entre 0-15 años de casi todas las comunidades autónomas, y en dos de ellos se incluyen pacientes hasta los 30⁵ y 40 años⁶. No obstante, estos registros regionales españoles que incluían incidencia en adultos no han aportado datos en los últimos 10 años.

Las formas más severas de presentación de la enfermedad, con cetoacidosis (CAD), ocurren en edades más jóvenes, alcanzando hasta 25-30% de los niños diagnosticados en Europa⁷⁻⁹ y hasta 80% en Emiratos Árabes¹⁰. En adultos son escasos los estudios publicados al respecto, aunque la frecuencia de CAD al debut parece reducirse, al menos, en un tercio^{2,10}. Antes del 2020, el porcentaje de pacientes que debutaban en CAD estaba en descenso^{11,12} o estabilizado¹³. No obstante, coincidiendo con la pandemia de COVID-19, el riesgo de debutar en CAD ha aumentado^{14,15} hasta, como mínimo, duplicarse^{9,16}.

El objetivo de este estudio es aportar datos de la evolución en la incidencia de DM1 en todos los grupos de edad, a lo largo del periodo 2009-2020, basado en los datos del Registro de diabetes tipo 1 de Navarra, así como estudiar el perfil clínico al debut y sus posibles diferencias, según la edad de los pacientes.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio descriptivo de los datos recogidos en el Registro poblacional de diabetes tipo 1 de Navarra, desde el año 2009 al 2020. El registro fue creado mediante la Orden Foral 10/2010, de 21 de enero, y en él se recogen prospectivamente todos los casos diagnosticados en Navarra, de pacientes con un tiempo mínimo de residencia en nuestra comunidad de seis meses. Las fuentes primarias de información son todos los hospitales públicos y privados de la comunidad, y las fuentes secundarias, los centros de atención primaria (a través del Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial) y la Asociación de Diabetes de Navarra (ANADI)

La exhaustividad del registro se evaluó mediante el método de captura y recaptura y fue de 96% (81% para la fuente primaria).

El gestor de datos del registro es el responsable de contactar con el investigador colaborador en cada centro sanitario, con atención primaria y con la ANADI.

Se han considerado criterios diagnósticos de diabetes tipo 1: a) anticuerpos anti-GAD y/o anti-IA2 positivos junto con la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo inferior a los seis meses tras el diagnóstico; o b) cuando los anticuerpos eran negativos: la determinación de un nivel bajo de péptido C, junto con las características del comienzo (clínicas y analíticas: cetosis o cetoacidosis) y la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo inferior a seis meses tras el diagnóstico. Dado que todos los pacientes afectados de DM1 se siguen en las consultas de endocrinología, si a lo largo de la evolución suspenden el tratamiento con insulina y pasan a considerarse pacientes con diabetes tipo 2, se retiran del registro a todos los efectos. Quedan también excluidos los pacientes con diabetes LADA.

Análisis estadístico

Para los cálculos de incidencia se utilizan los datos de población obtenidos a partir del censo y padrón recogidos por el Instituto Nacional de Estadística, que proporciona datos poblacionales totales y desagregados por sexo y grupos de edad. La incidencia se expresa por 100.000 personas-año de riesgo de todos los años estudiados.

Se estimaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%), a partir de la distribución de Poisson. Se compararon las incidencias por grupos de edad y género, y se estimó la razón de tasas de incidencia a partir de la regresión de Poisson. Se ha utilizado el *software* para estadísticas epidemiológicas para salud pública de código abierto OpenEpi versión 3.01 (Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, EE. UU.).

Para la comparación de medias entre sexos se ha utilizado la *t* de Student y cuando eran más de dos grupos ANOVA de un factor con prueba *a posteriori post hoc* de Tukey, ambos con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Para estos análisis se ha empleado el *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

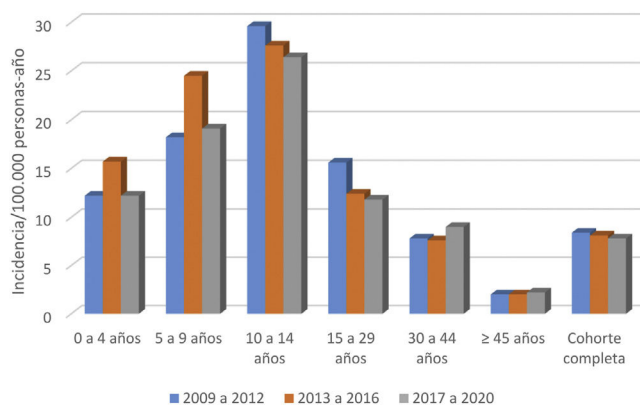


Figura 1 Incidencia DM1/100.000 personas-año de 2009 a 2020, según grupo de edad y cuatrienio.

Resultados

Se registraron 627 nuevos casos de DM1 (61,2% hombres), lo que supone una incidencia de 8,1/100.000 personas-año. Los centros públicos aportaron 602 casos y los centros privados 25 casos. La población media anual en el periodo 2009-2020 fue de 643.892 habitantes por año o (49,7% hombres).

Aunque la incidencia tiene ligeras variaciones anuales durante los 12 años de seguimiento, no se observan diferencias significativas en ese periodo (tabla 1).

La incidencia por grupos de edad, agrupada por cuatrienios, tampoco muestra diferencias significativas en su evolución a lo largo de estos 12 años (fig. 1).

La distribución por sexos fue de 384 hombres (61,2%) y 243 mujeres (38,8%), con una incidencia de 10 y 6,3 respectivamente (13,2 y 8,6, respectivamente ajustado a población mundial según la OMS). La razón de tasas muestra que los hombres tienen un 60% más de riesgo de presentar DM1. Por edades, la tasa de incidencia es superior en hombres, en los grupos de 10 a 14, 15 a 29 años y de 30 a 44 años, sin diferencias en el resto de grupos de edad (tabla 2).

En el análisis por grupos de edad, el grupo con mayor incidencia es el de 10 a 14 años: 27,8 (22,8-33,5), seguido por el cinco a nueve años: 20,6 (16,5-25,5). En la cohorte global y en varones, las diferencias entre el grupo de edad de 10 a 14 años y todos los demás grupos, excepto el de cinco a nueve años, son significativas. No obstante, en cuanto a las mujeres no hay diferencias significativas entre las menores de 14 años, aunque sí entre las niñas de 10 a 14 años y las mayores de esta edad (tabla 2).

La incidencia en menores de 15 años es de 20,6 (18,2-23,3), muy superior a la observada en edad igual o superior a 15 años: 5,8 (5,3-6,4). Esta diferencia se observa tanto en hombres 23,5 (19,9-27,5) vs. 7,4 (6,5-8,4), como en mujeres; 17,6 (14,5-21,4) vs. 4,2 (3,6-5,0).

En cuanto al cuadro clínico al debut, 26,5% (23,0-29,9) de los pacientes presentan CAD, no habiendo diferencias significativas por sexo. Por grupos de edad, los de 0 a cuatro años (43,4%) y los de 10 a 14 años (38,5%) presentan cifras superiores a los de 30 a 44 años (19,2%) y los de 45 y más años (12,3%) ($p < 0,05$) (tabla 3).

Tabla 1 Incidencia anual de DM1 de 2009 a 2020, global y por sexo

Incidencia anual/100.000 personas-año (IC 95%)						
Diabetes tipo 1 global y por sexo						
Años	Incidencia cruda			Incidencia ajustada población OMS		
	Global	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres
2009	7,5 (5,5-9,9)	9,2 (6,2-13,2)	5,7 (3,4-9,0)	10,2 (8,1-12,8)	12,5 (9,3-16,5)	7,8 (5,4-11,0)
2010	9,9 (7,6-12,7)	10 (6,9-14,2)	9,7 (6,6-13,8)	13,9 (11,4-16,9)	14,2 (10,8-18,6)	13,5 (10,0-17,5)
2011	8,6 (6,5-11,2)	11,5 (8,1-15,9)	5,6 (3,3-8,9)	10,4 (8,2-13,1)	13,6 (10,2-17,7)	7,0 (4,8-10,0)
2012	7,8 (5,8-10,2)	10,9 (7,6-15,1)	4,6 (2,6-7,7)	10,7 (8,6-13,4)	14,9 (11,3-19,3)	6,3 (4,3-9,2)
2013	7,4 (5,5-9,9)	9,0 (6,1-13,0)	5,9 (3,4-9,2)	10,7 (8,5-13,2)	12,9 (9,7-17,0)	8,4 (6,0-11,8)
2014	8,3 (6,2-10,8)	11,9 (8,4-16,4)	4,7 (2,6-7,7)	11,1 (8,9-13,8)	14,1 (10,6-18,2)	7,0 (4,8-10,0)
2015	8,1 (6,1-10,7)	10,7 (7,4-15,0)	5,6 (3,3-8,8)	11,1 (8,8-13,6)	13,6 (10,3-17,9)	8,5 (6,0-11,8)
2016	8,6 (6,5-11,2)	10,4 (7,1-14,6)	6,8 (4,3-10,3)	11,7 (9,3-14,3)	14,1 (10,6-18,2)	9,1 (6,5-12,5)
2017	6,2 (4,4-8,5)	8,2 (5,3-12,0)	4,0 (2,1-6,9)	8,1 (6,3-10,4)	10,6 (7,7-14,2)	5,2 (3,3-7,6)
2018	6,3 (4,5-8,6)	7,5 (4,8-11,1)	5,2 (3,0-8,3)	8,4 (6,5-10,7)	9,6 (6,8-13,0)	7,0 (4,9-10,2)
2019	8,7 (6,6-11,3)	10,5 (7,3-14,7)	7,0 (4,4-10,4)	12,0 (9,7-14,7)	13,6 (10,3-17,8)	10,2 (7,4-13,7)
2020	10,0 (7,7-12,7)	9,8 (6,7-13,8)	10,2 (7,0-14,2)	13,4 (10,9-16,2)	13,7 (10,3-17,7)	12,9 (9,8-17,0)
Total	8,1 (7,5-8,8)	10,0 (9,0-11,0)	6,3 (5,5-7,1)	11,0 (8,7-13,6)	13,2 (10,0-17,4)	8,6 (6,0-11,8)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OMS: Organización Mundial de la Salud.

El nivel medio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el momento del diagnóstico fue de 11,6% (11,0-12,0). En varones fue de 11,7% (11,4-11,9) y en mujeres 11% (10,7-11,3), resultando esta diferencia significativa ($p < 0,05$). Por grupos de edad, el grupo de 0 a cuatro años presenta una HbA1c de 10,2% (9,7-10,7), significativamente inferior a todos los grupos a partir de los 10 años. Se detectan igualmente diferencias entre el grupo de cinco a nueve años y el de 15 a 29 años (tabla 3).

El porcentaje de pacientes que debutan en CAD ha ido variando sin diferencias significativas a lo largo del seguimiento, aunque cabe destacar el incremento en el año 2020 en menores de 15 años alcanzando la mayor cifra de la serie histórica: 50% (fig. 2a). Tampoco la HbA1c al debut ha cambiado entre 2009 y 2020 (fig. 2b).

Discusión

Nuestros datos muestran una estabilización de la incidencia de DM1 en la Comunidad de Navarra, en el periodo 2009-2020. Se observan diferencias anuales que no alcanzan la significación estadística. Este último análisis completa y confirma lo comunicado previamente referido al periodo de

tiempo 2009-2016¹⁷. En cuanto a la forma de presentación, la CAD sigue suponiendo un porcentaje elevado, tanto en niños como en adultos.

En la última edición (10.^a) del atlas de la Federación Internacional de Diabetes, que incluye pacientes de 0 a 19 años, se dispone de datos de 45% de los países del mundo, aportando datos 74,6% de los países europeos³. A nivel mundial, la incidencia más baja se da en América del Sur y Centroamérica (12,3) y en países del Pacífico oeste (11,6). En Europa se calcula una tasa de incidencia de 31. La mayoría de las publicaciones no son recientes, solo 28% de los países tiene datos después de 2010¹⁸. En el grupo de edad de 0 a 14 años, Finlandia (52,2) y Suecia (44,1) tienen las tasas más elevadas, seguidos por Noruega (33,6) y Reino Unido (28,1). España se sitúa en el grupo de países de incidencia baja (10-20 casos)³. En Navarra, en cambio, según nuestros datos, la incidencia en menores de 15 años es alta (20,6). Por otra parte, se dispone de datos de incidencia en edades de 20 a 40 años de 32 países de todo el mundo, entre 1973 y 2019. Nuestro país es uno de los que aporta datos en este rango de edad y se sitúa, con una incidencia de 9,9, dentro del grupo de países de incidencia baja (datos del periodo 1987-1990)³. Únicamente se han publicado ocho estudios con datos de incidencia en personas con edades superiores

Tabla 2 Incidencia anual de DM1 de 2009 a 2020, por grupo etario y sexo

		Incidencia anual/100.000 personas-año según grupo etario (IC 95%)					
		Global	Hombres		Mujeres		Razón de tasas (hombres vs. mujeres)
Edad	n		n		n		
0 a 4 años	53	13,4 (10,1-17,6)	28	13,9 (9,2-20,0)	25	13,0 (8,4-19,2)	1,1 (0,6-1,8)
5 a 9 años	85	20,6 (16,5-25,5)	47	22,3 (16,4-29,6)	38	18,9 (13,4-26,0)	1,2 (0,8-1,8)
10 a 14 años	109	27,8 (22,8-33,5)	69	34,3 (26,7-43,5)	40	20,9 (14,9-28,4)	1,6 (1,1-2,4)
15 a 29 años	161	13,3 (11,4-15,6)	107	17,4 (14,2-21,0)*	54	9,1 (6,9-11,9)*	1,9 (1,4-2,6)
30 a 44 años	146	8,1 (6,8-9,5)	97	10,3 (8,3-12,6)*	49	5,6 (4,1-7,4)*	1,8 (1,3-2,6)
≥ 45 años	73	2,1 (1,6-2,6)	36	2,1 (1,5-3,0)	37	2,0 (1,4-2,8)	1,1 (0,7-1,7)
Total	627	8,1 (7,5-8,8)	384	10,0 (9,0-11,0)*	243	6,3 (5,5-7,1)*	1,6 (2,4-5,0)

* p < 0,05 entre hombres y mujeres.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; DM1: diabetes mellitus tipo 1.

a 60 años, entre los que se encuentran los resultados del Registro de diabetes tipo 1 de Navarra^{1,13,19}.

En recientes artículos se recogen aquellas publicaciones que estudian la tendencia a lo largo del tiempo. Incluyen un total de 15 estudios^{1,13,20}, entre los que también figuran publicaciones previas de nuestro registro de Navarra¹⁷. Las tendencias son variables, con una mayoría que muestran descenso (Serbia, Suecia, Corea, Taiwán, y EE. UU.)²⁰ o estabilización, como nuestro estudio, Reino Unido, Islandia y Hong Kong^{1,20} y solo en dos estudios referentes a Mali²⁰ y China¹³ muestran incremento. Estas tendencias son similares en todos los grupos de edad.

En otros grupos españoles, las publicaciones más recientes muestran estabilización (Asturias)⁶ o incremento (Gran Canaria²¹, Comunidad de Madrid²²). Pero, en este último caso, se debe probablemente más a un sesgo en la metodología que a un verdadero aumento.

En nuestro análisis no se observan diferencias significativas en la evolución de la incidencia por grupos de edad, manteniéndose el pico de incidencia en el grupo de 10 a 14 años, con una tasa de 27,8, seguido por el grupo de cinco a nueve años (tasa de 20,6) El predominio en estas edades es constante a lo largo del seguimiento. Se confirma que la incidencia disminuye con la edad, siendo de 2,1 en edades superiores a 45 años. Gran Canaria, con la mayor incidencia de España en población pediátrica (30,5), no encuentra diferencias significativas por grupos de edad ni por sexo²¹. En cambio, en comunidades con incidencia inferior, más similar a la nuestra, como Asturias o Madrid, también se aprecia un

Tabla 3 Características bioquímicas al debut

Características al debut		
	Cetoacidosis, % (IC 95%)	HbA1c, % (IC 95%)
Global	26,5 (23,0-29,9)	11,6 (12,0-11,0)
Hombre	26,6 (22,1-31,0)	11,7 (11,4-11,9)∫
Mujer	26,3 (20,8-31,9)	11,0 (10,7-11,3)∫
Edad		
0 a 4 años	43,4 (29,6-57,2)*	10,2 (9,7-10,7)‡
5 a 9 años	25,9 (16,4-35,4)	10,7 (10,3-11,2)¶
10 a 14 años	38,5 (29,2-47,8)†	11,6 (11,2-12,0)‡
15 a 29 años	26,1 (19,2-32,9)	11,8 (11,5-12,2)‡ ¶
30 a 44 años	19,2 (12,7-25,6)* †	11,5 (11,1-12,0)‡
≥ 45 años	12,3 (4,6-20,1)* †	11,7 (11,0-12,3)‡

* p < 0,05: 0 a 4 años vs. 30 a 44 años y ≥ 45 años.

† p < 0,05: 10 a 14 años vs. 30 a 44 años y ≥ 45 años.

∫ p < 0,05: hombres respecto a mujeres.

‡ p < 0,05: 0 a 4 años vs. 10 a 14 años, 15 a 29 años, 30 a 44 años y ≥ 45 años.

¶ p < 0,05: 5 a 9 años vs. 15 a 29 años.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

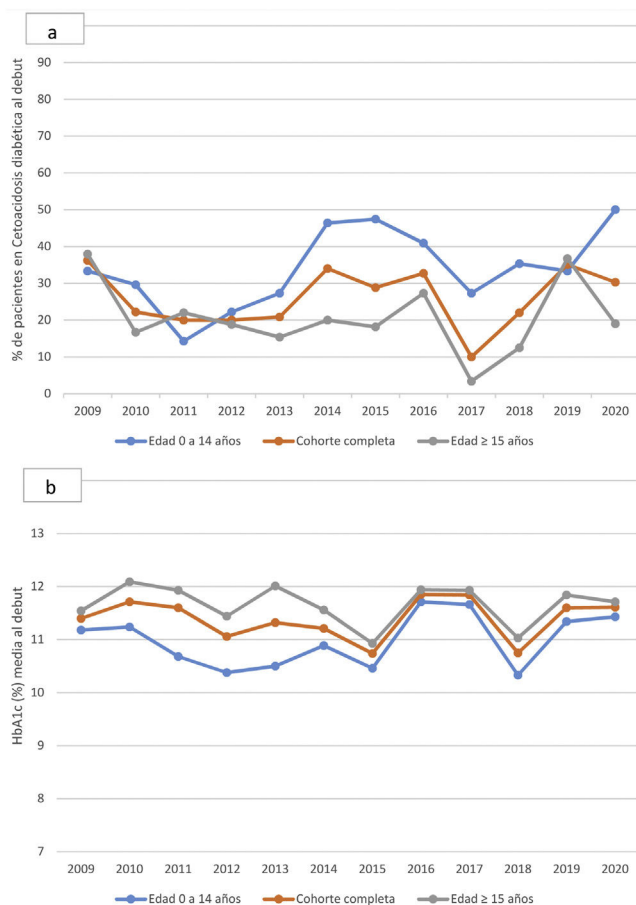


Figura 2 a; porcentaje anual de pacientes en cetoadicidosis al debut de DM1 de 2009 a 2020, en edad pediátrica y en edad adulta. Diferencias no estadísticamente significativas a lo largo del periodo estudiado. b; media de HbA1c anual al debut de DM1 de 2009 a 2020, en edad pediátrica y en edad adulta. Diferencias no estadísticamente significativas a lo largo del periodo estudiado.

predominio global en el grupo de 10 a 14 años, aunque en Madrid, como en nuestra anterior publicación¹⁷, en niñas, el grupo de edad de mayor incidencia es el de cinco a nueve años²².

En el registro de Navarra se confirma la mayor incidencia en varones al analizar el total de los pacientes (razón de tasas 1,6), a expensas de los grupos de 10 a 14 años (razón de tasas 1,6) y 15 a 29 años (razón de tasas 1,8). Este hallazgo está en la línea de lo reportado en la literatura, que muestra mayor incidencia en varones en 81% de los estudios publicados, aunque nuestra tasa es mayor que la descrita en otra revisión (razón de tasas 1,47)¹⁹.

Por otro lado, en los menores de 10 años y mayores de 45 años de nuestra cohorte, la diferencia encontrada entre hombres y mujeres no resultó significativa, al igual que lo descrito en otras revisiones¹⁹.

Este predominio confirmado en varones podría relacionarse con una posible influencia hormonal en la resistencia insulínica, diferentes estilos de vida, y/o susceptibilidad genética²³. Son necesarios más estudios en este sentido para poder determinar su causa.

La edad es un factor que influye en la tasa de descenso de la función beta pancreática y, por ello, en la velocidad de progresión de la enfermedad¹³. Se sabe que la presentación durante los primeros años se debe a una mayor susceptibilidad genética y a una mayor respuesta humoral, y esto podría condicionar una mayor severidad en la presentación, con mayor frecuencia de CAD^{2,9,10,13} y/o niveles más elevados de HbA1c². Hemos analizado ambas variables en nuestro registro. La tasa de CAD global es de 26,5%, confirmando que, a menor edad de diagnóstico, mayor incidencia de CAD. En cualquier caso, el porcentaje de presentación en edad superior a 14 años sigue siendo importante.

Estos resultados plantean la necesidad de insistir en campañas para su detección precoz, tanto dirigidas a la población general como también a los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes en las fases más iniciales. Con ello se podría evitar la evolución a formas de presentación graves como la CAD.

En cuanto a la evolución de la CAD al debut, en Navarra hemos observado amplias oscilaciones en los 12 años de seguimiento, pero, de forma similar a China¹³ y a diferencia de Croacia¹¹ e Italia¹², sin variaciones significativas. En el último año, 2020, año de la pandemia, nuestra cifra global se ha situado dentro del rango de los años anteriores. Con ello diferimos de lo publicado^{8,9,15,16}. No obstante, llama la atención el incremento en menores de 15 años (CAD al debut en 2020 en 50% de los casos), siendo el mayor de la serie. Estos datos sí coinciden con lo descrito en la literatura^{8,9}.

Por otra parte, nuestros resultados muestran que los menores niveles de HbA1c al debut se dan en los niños, en el grupo de edad de 0 a 4 años. La aparente contradicción entre menores niveles de HbA1c y mayor porcentaje de CAD, se debe, probablemente a la menor reserva de los niveles de insulina en niños que en adultos, lo que haría que, aún con niveles similares de HbA1c, se produjera CAD. A partir de los cuatro años, los valores de HbA1c se van incrementando hasta alcanzar cifras parecidas a las descritas en diversas series^{2,8}. En el conjunto de la cohorte, los hombres muestran valores de HbA1c significativamente mayores que las mujeres. En la literatura no hemos encontrado referencias de estudios parecidos con los que comparar nuestros resultados.

En el análisis de la evolución de los niveles de HbA1c en nuestra serie, entre 2009 y 2020, no apreciamos diferencias significativas a lo largo de los años, ni tan siquiera en 2020. En ello coincidimos con datos de Portugal⁸ y diferimos de lo hallado en Reino Unido⁹.

Limitaciones de este estudio son el tratarse de un registro regional y la limitación del seguimiento a 12 años. No obstante, son muy pocos los estudios que aporten datos evolutivos de incidencia, incluyendo población de todas las edades.

Como fortalezas, resaltamos la exhaustividad del registro mediante el método de captura-recaptura, con seguimiento de los casos incluidos y confirmación diagnóstica en este seguimiento en los casos dudosos. También la inclusión de todos los pacientes diagnosticados sin límite de edad. Además, en todos los pacientes el diagnóstico se ha hecho con base en parámetros tanto clínicos como analíticos, como son la determinación de anticuerpos pancreáticos y nivel de péptido C. Solo 20% de los artículos referentes a incidencia de

la enfermedad en edades adultas incluyen estos parámetros como criterio diagnóstico²⁰.

Conclusiones

El Registro poblacional de diabetes tipo 1 en Navarra muestra una estabilización en la incidencia de DM1, en todas las edades, en el periodo 2009-2020. El grupo con mayor incidencia es el de 10 a 14 años seguido por el de cinco a nueve años, y se confirma el predominio en varones. Los porcentajes de presentación en formas graves son elevados, incluso en edad adulta, sin diferencias significativas en el nivel de HbA1c al diagnóstico en edades superiores a 10 años. Esta forma de presentación no se modifica en los años de seguimiento del registro.

Asimismo aportamos datos sobre la evolución de la incidencia de la enfermedad, sobre todo en edad adulta, donde la información proporcionada por los distintos registros y estudios poblacionales de DM1 es más limitada.

Contribución de los autores

M.J. Goñi participó en la concepción y diseño del estudio, la interpretación de los datos y la redacción del artículo.

A. Brugos-Larumbe y F. Guillén-Grima llevaron a cabo el análisis estadístico de los datos y la redacción de los resultados.

A. Sainz de los Terreros participó en la interpretación de los datos y elaboró las tablas y figuras del artículo.

M. Chueca participó en la adquisición de datos en edad pediátrica y en su interpretación.

L. Forga llevó a cabo la adquisición de datos en edad adulta y participó en su interpretación, así como en la redacción del artículo.

Todos ellos realizaron la revisión crítica del artículo y aprobaron su versión definitiva.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI10/02715), el Gobierno de Navarra (53/2008) y la Fundación CAN/La Caixa (Pyto 28/2014). Además, cabe destacar la colaboración, no condicionada, de Sanofi-Aventis SA (2018) y Lilly SAU (2019) para este proyecto. No ha existido ningún tipo de participación de estas fuentes de financiación en la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los demás componentes del Grupo de estudio de diabetes tipo 1 de Navarra, que se citan a continuación, su colaboración en este trabajo: Emma Anda, Marta García, Ana Iriarte, Francisco Javier Pineda, Juan Pablo Martínez de Esteban, Marta Toni, Patricia Munárriz, Francisco Javier Basterra, Ander Ernaga, Nerea Eguilaz (Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario

de Navarra, Pamplona), Sara Berrade (Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Navarra, Pamplona), María Dolores Ollero y Ana Irigaray (Endocrinología, Hospital García Orcoyen, Estella), José Jorge Ortez (Endocrinología, Hospital Reina Sofía, Tudela) Francisco Javier Escalada y Marta García (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra), Darío Carrillo (Clínica San Miguel, Pamplona), Óscar Lecea (en representación del Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial de Atención Primaria del Departamento de Salud) y Juan José Remón (en representación de ANADI).

Bibliografía

1. Thordardottir TH, Hreidarsson AB, Benediktsson R. The number of adults with incident type 1 diabetes phenotype in Iceland is half the number in children - A population based study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:224-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.023>.
2. Yang L, Yang G, Li X. Clinical and demographic features among patients with type 1 diabetes mellitus in Henan, China. *BMC Endocr Disord.* 2021;21:131, <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-021-00799-2>.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 10 th edition [consultado 1 May 2022]. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
4. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical Variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62:408-17.
5. 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.
6. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Álvarez R, Díaz Naya L, Menéndez Torre E. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en Asturias: 2002-2011. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:68-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.013>.
7. Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. What do we know about the trends in incidence of childhood-onset type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2019;62(3.):370-2.
8. Botelho TA, Santos JMN, Pinho CMS, Martins AIBR, Formiga AIS, Serra-Caetano J, et al. Ketoacidosis in new-onset type 1 diabetes: did the severity increase during the COVID-19 pandemic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35:73-7, <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0449>.
9. 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;38:e14640, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.14640>.
10. Dhatariya KK. Defining and characterizing diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107797, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107797>.
11. Stipancic G, Pozgaj Sepec M, La Grasta Sabolic L, Radica A, Skrabic V, Severinski S, et al. Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24:665-70.
12. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care.* 1999;22:7-9, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.1.7>.
13. Liu C, Yuan YC, Guo MN, Xin Z, Chen GJ, Bentley AR, et al. Incidence of Type 1 Diabetes May Be Underestimated

- in the Chinese Population: Evidence From 21.7 Million People Between 2007 and 2017. *Diabetes Care*. 2021;44:2503–9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-0342>.
14. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44:1573–8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0389>.
 15. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Pappa A, Reschke F, Tilman R, et al. Incidence of COVID-19 and Risk of Diabetic Ketoacidosis in New-Onset Type 1 Diabetes. *Pediatrics*. 2021;148(3.), e2021050856.
 16. Qeadan F, Tingey B, Egbert J, Pezzolesi MG, Burge MR, Peterson KA, et al. The associations between COVID-19 diagnosis, type 1 diabetes, and the risk of diabetic ketoacidosis: A nationwide cohort from the US using the Cerner Real-World Data. *PLoS One*. 2022;17(4.):e0266809, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0266809>.
 17. Forga L, Tamayo I, Chueca M, Ibañez B, Sainz de los Terreros A, Goñi MJ. La incidencia de diabetes tipo 1, en Navarra, se ha estabilizado en los últimos 8 años. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):274–9.
 18. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimate of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>.
 19. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255.
 20. Harding JL, Wander P, Zang X, Li X, Karuranga S, Chen H, et al. The incidence of adult onset type 1 diabetes: a systematic review from 32 countries and regions. *Diabetes Care*. 2022;45(4.):994–1006.
 21. Nóvoa-Medina Y, Pavlovic-Nesic S, González-Martín JM, Hernández Betancor A, López S, Domínguez-García A. et al. Role of the SARS-CoV-2 virus in the appearance of new onset type 1 diabetes mellitus in children in Gran Canaria, Spain. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35:393-7, <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0727>.
 22. Ortiz-Marrón H, del Pino Valero V, Esteban-Vasallo M, Zorrilla Torras B, Ordobás Gavín M. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (0-14 años) en la Comunidad de Madrid, 1997-2016. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95:253–9.
 23. Kyvik KO, Nyström 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.