

ORIGINAL

La incidencia de diabetes tipo 1, en Navarra, se ha estabilizado en los últimos 8 años



Luis Forga^{a,*}, Ibai Tamayo^b, María Chueca^c, Berta Ibáñez^d, Amaya Sainz de los Terreros^a y María José Goñi^a, en representación del Grupo de Estudio de Diabetes tipo 1 de Navarra

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Navarrabiomed, Fundación Miguel Servet, Pamplona, Navarra, España

^c Sección de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Navarrabiomed, Fundación Miguel Servet, Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Pamplona, Navarra, España

Recibido el 26 de octubre de 2017; aceptado el 4 de enero de 2018

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Epidemiología;
Edad al comienzo;
Registro

Resumen

Objetivo: La incidencia de diabetes tipo 1 plantea diversas controversias. Nuestro objetivo consiste en contribuir a responder a las siguientes preguntas: ¿Está aumentando la incidencia? ¿Se adelanta la edad al comienzo? ¿Cuáles son las diferencias entre sexos? y ¿Cuáles son las características en adultos?

Métodos: Estudio transversal descriptivo, con los datos obtenidos de una fuente primaria y 3 secundarias, entre el 01/01/2009 y el 31/12/2016, en Navarra. Se estimaron las tasas anuales y la tasa de incidencia, expresada por 100.000 personas-año de riesgo, en el período estudiado, por grupos de edad y sexo. La comparación de la incidencia por sexo y edad se ha realizado estimando la razón de incidencia a partir de métodos de regresión de Poisson. La exhaustividad del Registro fue del 96,08%.

Resultados: Durante estos 8 años, se registraron 428 nuevos casos (incidencia: 8,4/100.000 habitantes-año; IC95%: 7,6-9,2). La incidencia ha permanecido estable y en menores de 15 años (21,5) es mayor que en adultos (5,9). El grupo de edad con mayor incidencia es el de 10 a 14 años en varones y el de 5 a 9 años en mujeres. A partir de aquí, disminuye con la edad. Predomina en hombres entre los 10 y 45 años y, separando por cuatrienios, no hay cambios en la edad al comienzo.

Conclusiones: Navarra muestra muy alta incidencia de diabetes tipo 1 en la infancia y baja incidencia en adultos. El pico de incidencia se da antes en las niñas, pero la enfermedad predomina en varones. Ni la incidencia ni la edad al comienzo se han modificado.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia..

Correo electrónico: lforgall@cfnavarra.es (L. Forga).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Epidemiology;
Age at onset;
Register

Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarra stabilized in the last eight years**Abstract**

Objectives: Incidence of type 1 diabetes mellitus raises a number of controversies. Our study aim was to contribute to answer the following questions: Is incidence of T1DM increasing? Is age at onset of type 1 diabetes mellitus decreasing? Which are the sex differences? Which are the characteristics in adults?

Methods: A cross-sectional descriptive study using data from a primary source and 3 secondary sources from Navarra collected between 01/01/2009 and 12/31/2016. Annual incidence rates and incidence rate expressed as 100,000 person-years were estimated in the study period by age and sex group. The comparison of the sex and age incidence was made estimating the incidence rate using Poisson's regression methods. The completeness of the register was 96.08%.

Results: During the 8 years analyzed, 428 new cases of type 1 diabetes mellitus were reported (incidence: 8.4/100,000 person-years, 95% CI: 7.6-9.2). Incidence has remained stable and is higher in the group under 15 years old (21.5) than in adults (5.9). Males aged 10-14 years and females aged 5-9 years were the groups with the highest incidence. Incidence then decreased with increasing age. Type 1 diabetes mellitus predominates in males aged 10-45 years, and no changes were seen in age at onset when analyzed by four-year periods.

Conclusion: Navarra shows a very high incidence of type 1 diabetes mellitus in childhood and a low incidence in adulthood. Peak incidence is seen earlier in girls, but the disease predominates in males. Neither incidence nor age at onset have changed.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es, hoy por hoy, una enfermedad crónica, con importante repercusión socioeconómica y sanitaria. Es esencial disponer de información, lo más precisa posible, sobre su epidemiología, para tratar de identificar la etiopatogenia y orientar adecuadamente los recursos sanitarios disponibles.

La mayor parte de los estudios conocidos sobre la epidemiología de la DM1 se refieren al período infantojuvenil. Las publicaciones en adultos son escasas y los datos sobre incidencia de DM1 sin límite de edad, excepcionales^{1,2}. Los resultados aportados en menores de 15 años por el DIAMOND Project Group³, el grupo EURODIAB⁴, la IDF⁵ y los distintos grupos españoles^{6,7} indican una variación de más de 350 veces en la incidencia entre la población mundial, más de 6 veces en la europea y más del doble en la española. En adultos, la dificultad de distinguir la DM1 de la diabetes tipo 2 insulinoпрiva y de la diabetes tipo LADA, así como los diferentes límites de edad de los distintos estudios, impiden extraer conclusiones inequívocas^{1,2}.

En cualquier caso, se considera que la incidencia de DM1 ha aumentado desde el final de los años 80 del siglo pasado^{3,4,8-10}, pero no de forma lineal ni con igual intensidad en los distintos países^{4,11}, y parece haberse estabilizado en la última década^{12,13}. Por otra parte, existen variaciones temporales y geográficas en la distribución por grupos de edad y por sexo, que impulsan la aparición de diversas teorías sobre cuáles son los factores desencadenantes en el comienzo de la DM1 (adolescencia, peso corporal, hábitos de vida moderna, factores medioambientales, etc.)¹⁴⁻¹⁶.

En cuanto a los grupos de edad, en la mayoría de los registros, la mayor incidencia se da entre los 10 y 14 años^{17,18},

pero se discute si el comportamiento es el mismo en ambos sexos y si se está adelantando la edad al diagnóstico^{14,19,20}. En adultos, la incidencia es menor que en niños, pero el descenso en la incidencia a medida que avanza la edad, según algunos autores, es progresivo², mientras que, en los trabajos más antiguos, se observan diversos picos a lo largo de la vida^{21,22}.

A diferencia de lo que habitualmente observamos en las enfermedades autoinmunes, la DM predomina en varones en la edad adulta²³ y muestra una incidencia similar en ambos sexos en menores de 14 años¹⁶, aunque se ha señalado que, en países de elevada incidencia, la DM1 predominaría en niños mientras que, en los de baja incidencia, lo haría en niñas²⁴.

Por tanto, persisten distintos puntos de controversia: ¿La incidencia de DM1 sigue aumentando o se ha estabilizado? La edad al comienzo ¿se ha adelantado? ¿Cuáles son las diferencias entre sexos? ¿Cuál es el comportamiento de la incidencia de DM1 en adultos? Con objeto de contribuir a responder a estas preguntas, en este estudio, presentamos los datos sobre la evolución de la incidencia de DM1 en Navarra, durante 8 años, en el período 2009-2016, sin límites de edad al diagnóstico. Asimismo, describimos las características de estos pacientes al comienzo, con respecto a la edad y sexo.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el cual la información se recoge de manera prospectiva. Se incluyeron todos los casos diagnosticados de DM1 en Navarra desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2016, excluyendo aquellos con un tiempo de residencia en la Comunidad inferior a 6 meses. Constituyen las fuentes primarias de

información todos los hospitales públicos (3) y privados (2) de la Comunidad Foral de Navarra. Son fuentes secundarias: 1) los centros de atención primaria, a través del Servicio de Planificación y Gestión Clínica, 2) la historia clínica Informatizada compartida entre atención primaria y especializada, y 3) la Asociación de Diabéticos de Navarra (ANADI). Estas fuentes secundarias aportaron 30 casos nuevos, 10 menores de 15 años (3 entre 0 y 4 años; 5 entre 5 y 9 años; 2 entre 10 y 14 años), 6 entre 15 y 29 años, 7 entre 30 y 44, y 7 mayores de 45. La exhaustividad del registro se evaluó mediante el método de captura y recaptura y fue del 96,08% (81,37% para la fuente primaria). A nivel metodológico, el contacto con los diferentes centros se realiza por vía telefónica y por correo electrónico entre el gestor de datos del estudio y los responsables de este en cada hospital, en atención primaria y en ANADI. La fiabilidad de las fuentes se reforzó mediante la Orden Foral 10/2010, de 21 de enero, por la que se creó un fichero informatizado bajo la denominación de Registro de Diabetes tipo 1 de Navarra, que incluía la declaración de todos los centros sanitarios en los que se diagnostiquen casos de diabetes o se tenga información sobre su diagnóstico.

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 6 meses tras el diagnóstico, o b) cuando los anticuerpos eran negativos, las características del comienzo (clínicas y analíticas: cetosis o cetoacidosis) y también la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo inferior a 6 meses tras el diagnóstico. Puesto que los pacientes afectados de DM1 se siguen en las consultas de Endocrinología, si a lo largo de la evolución pueden suspender de forma definitiva el tratamiento con insulina y pasan a considerarse afectados de diabetes tipo 2, se retiran del Registro a todos los efectos.

Análisis estadístico

Para calcular las tasas de incidencia, se utilizaron los datos del censo y los padrones de la Comunidad Foral de Navarra (Fuente: Instituto Nacional de Estadística). Se estimaron las tasas anuales y la tasa de incidencia, expresada por 100.000 personas-año de riesgo, en el período estudiado, por grupos de edad y sexo. Los intervalos de confianza se han estimado al 95% (IC95%) asumiendo una distribución subyacente de Poisson. La comparación de la incidencia entre los diferentes grupos de género y edad se ha realizado estimando la razón de incidencia a partir de métodos de regresión de Poisson. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación de Navarra.

Resultados

En total se registraron 428 nuevos casos de DM1, lo que supone una incidencia de 8,4/100.000 habitantes-año. La población media anual de Navarra en el período 2009-2016 fue de 640.063 habitantes por año.

La mayor incidencia se observó en el año 2010 (10,2; IC95%: 7,9-13) y la menor en 2009 y 2013 (7,6; IC95%: 5,6-10,1). A lo largo de los 8 años de seguimiento, la incidencia oscila, pero permanece estable, tanto en hombres como en mujeres (tabla 1 y fig. 1). La distribución por sexo fue de

Tabla 1 Incidencia anual (2009-2016) global y por sexos

	Global (IC95%)	Hombres (IC95%)	Mujeres (IC95%)
2009	7,6 (5,6-10,1)	9,5 (6,4-13,6)	5,7 (3,4-9)
2010	10,2 (7,9-13)	10,4 (7,1-14,6)	10,1 (6,9-14,2)
2011	9 (6,9-11,7)	11,9 (8,4-16,3)	6,2 (3,8-9,6)
2012	7,8 (5,8-10,2)	10,9 (7,6-15,1)	4,6 (2,6-7,7)
2013	7,6 (5,6-10,1)	9,3 (6,3-13,3)	5,9 (3,5-9,2)
2014	8,7 (6,6-11,4)	12,6 (9-17,1)	5 (2,8-8,1)
2015	8,1 (6,1-10,7)	10,7 (7,4-15)	5,6 (3,3-8,8)
2016	7,8 (5,8-10,3)	9,4 (6,4-13,5)	6,2 (3,8-9,6)
Total	8,4 (7,6-9,2)	10,6 (9,4-11,9)	6,1 (5,2-7,2)

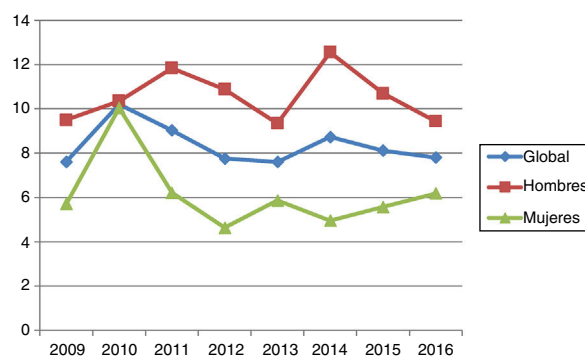


Figura 1 Incidencia anual (2009-2016) global y por sexos.

270 hombres (63,1%) y 158 mujeres (36,9%). La distribución por grupos de edad fue de 171 menores de 15 años (39,9%) y 257 mayores de 15 años (60,1%). La incidencia en menores de 15 años (tasa de incidencia: 21,5; IC95%: 18,4-25) fue mayor que en los adultos (5,9; IC95%: 5,2-6,7; $p < 0,001$). No obstante, en términos absolutos, el mayor número de comienzos se produjo entre los 15 y los 29 años.

El grupo de edad con mayor incidencia fue el de 10 a 14 años en varones y de 5 a 9 años en mujeres. La incidencia global en varones fue mayor que en mujeres, a expensas de los grupos de edad entre los 10 y 45 años (p valor: 0,008-0,001) (tabla 2). En adultos, en ambos sexos, la incidencia disminuye con la edad (fig. 2). No hemos observado un adelanto en la edad al diagnóstico, separando por bloques de 4 años (tabla 3).

Discusión

En Navarra confirmamos que la incidencia de DM1 en niños entre 5 y 14 años es muy alta. La incidencia global, sin límite de edad, no se ha modificado en los 8 últimos años, ni en hombres ni en mujeres. El pico de incidencia se produce a los 10-14 años en varones y a los 5-9 años en mujeres. A partir de esas edades, va disminuyendo. No apreciamos adelanto de la edad al comienzo.

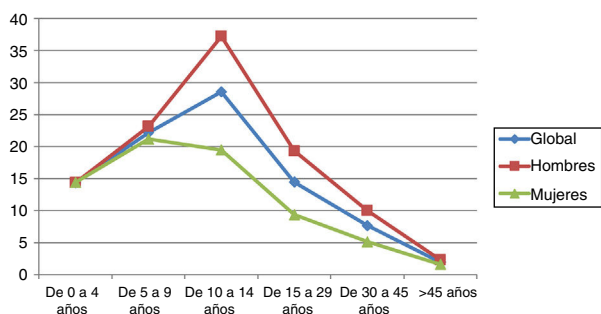
¿La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 sigue aumentando o se ha estabilizado?

En el conjunto de las últimas 4 décadas, la incidencia de DM1 en Navarra, en menores de 15 años, ha aumentado claramente, se ha cuadruplicado⁸. Ello nos ha llevado a pasar

Tabla 2 Incidencia por edad y sexo (2009-2016)

	Global IC95%	Hombres IC95%	Mujeres IC95%	p-valor*
De 0 a 4 años	14,3 (10,2-19,6)	14,3 (8,7-22,1)	14,4 (8,6-22,5)	0,987
De 5 a 9 años	22,1 (16,9-28,5)	23,1 (15,8-32,6)	21,1 (14-30,6)	0,737
De 10 a 14 años	28,5 (22,3-35,9)	37,2 (27,4-49,3)	19,4 (12,4-29)	0,008
De 15 a 29 años	14,4 (11,9-17,3)	19,3 (15,3-24)	9,3 (6,5-12,8)	<0,001
De 30 a 45 años	7,6 (6,2-9,3)	10 (7,7-12,7)	5,1 (3,5-7,3)	0,002
> 45 años	1,9 (1,4-2,6)	2,3 (1,5-3,4)	1,6 (0,9-2,5)	0,232
Total	8,4 (7,6-9,2)	10,6 (9,4-11,9)	6,1 (5,2-7,2)	<0,001

* Comparación entre hombres y mujeres.
Se resaltan en negrita las diferencias estadísticamente significativas.

**Figura 2** Incidencia por edad y sexo (2009-2016).**Tabla 3** Comparación incidencia cuatrienal por grupos de edad

	2009-2012 IC95%	2013-2016 IC95%	p-valor
De 0 a 4 años	12,3 (7,1-19,7)	16,4 (10,3-24,9)	0,372
De 5 a 9 años	19,7 (12,9-28,9)	24,4 (16,9-34,1)	0,415
De 10 a 14 años	29,5 (20,7-40,9)	27,6 (19,3-38,2)	0,769
De 15 a 29 años	16,3 (12,7-20,6)	12,4 (9,1-16,4)	0,145
De 30 a 45 años	7,9 (5,8-10,4)	7,4 (5,4-9,9)	0,747
> 45 años	2 (1,2-3)	1,8 (1,1-2,8)	0,830

de la décima a la quinta posición en el «ranking» nacional⁶, que encabeza Canarias²⁵, y a situarnos en cifras superiores a la media española⁷ y parecidas a las del Registro alemán (22,8)⁹. No obstante, la incidencia permanece estable desde el año 2000⁸. Esta estabilidad coincide con la observada en los países nórdicos^{12,13} y también, en nuestro país, en Vizcaya²⁶, y puede deberse a fluctuaciones periódicas en la incidencia, pero también pueden indicar una depleción de individuos genéticamente susceptibles en las áreas de mayor riesgo y/o una reducción en los determinantes ambientales². En cambio, en Italia¹⁷, Australia¹¹ y EE. UU.¹⁰, la incidencia ha seguido aumentando en la última década en los grupos de edad por debajo de los 15 años. Entre 15 y 29 años, la incidencia en Navarra (14,46) es la mayor observada en España (mayor que en Cataluña, Canarias o Badajoz)¹, es parecida a la de West Yorkshire (14,8), y se sitúa entre la de Suecia (13,8) y la de Leicester (15,3)²³, pero tampoco se ha modificado en los últimos 8 años, a diferencia de lo observado en EE. UU.¹⁰. A partir de los 30 años de edad, nuestros datos son inferiores a los de Dinamarca²¹ y, como en el resto de edades, hemos observado estabilización en los

8 últimos años. En Finlandia, en cambio, la incidencia entre 15 y 39 años ha seguido aumentando¹⁹. No hemos encontrado publicaciones para establecer comparaciones con el resto de comunidades españolas a partir de los 30 años de edad.

La edad al comienzo ¿se ha adelantado?

A principios del presente milenio hubo una corriente de opinión, sobre todo en Suecia¹² y Bélgica²⁴ en favor de un adelanto en la edad al comienzo de la DM1, de tal modo que no se estaría produciendo un auténtico incremento en la incidencia, sino solo un desplazamiento a edades más precoces. Otros países, como Finlandia, Reino Unido e Italia, defendían un verdadero incremento en la incidencia². Nosotros, al comparar la incidencia en los distintos grupos de edad entre los 2 cuatrienios objeto de estudio, hemos observado que no se ha producido ni un incremento ni un adelanto en la edad al diagnóstico de la DM1. El pico de incidencia conjunto de niños y niñas sigue estando en el grupo de 10 a 14 años, como en la mayoría de los estudios publicados^{5,8,17}, aunque no todos, ya que en Finlandia¹⁹ y en Vizcaya²⁶ el pico de incidencia se da entre los 5 y 9 años. En EE. UU. tampoco se ha encontrado adelanto en la edad al comienzo¹⁰ y el propio registro sueco muestra que el adelanto de la edad al comienzo ya ha cedido¹².

¿Cuáles son las diferencias entre sexos?

La opinión más extendida señala que, en menores de 15 años, la incidencia por sexos es similar¹⁶, no obstante, a partir de esa edad, y contrariamente a lo que ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, predomina en varones²³. También se ha apuntado que, en países de alta incidencia, en menores de 15 años predomina en niños y en los de baja incidencia, en niñas²⁴. En concordancia con este supuesto, nosotros observamos ya mayor incidencia en varones entre los 10 y 14 años, al igual que los húngaros¹⁸ y finlandeses¹⁹. El pico de incidencia en Navarra se produce antes en niñas (5-9 años) que en niños (10-14 años), con lo que coincidimos con Suecia, Israel y Australia¹⁴, aunque diferimos de Vizcaya²⁶. Entre los 10 y 45 años, y de acuerdo con la literatura², hemos obtenido una incidencia significativamente mayor en hombres que en mujeres.

¿Cuál es el comportamiento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en adultos?

La incidencia de DM1 en adultos va disminuyendo con la edad, de forma más abrupta en áreas de alta incidencia y más gradual en las de baja incidencia². Nuestros resultados coinciden con esta apreciación y en Navarra el descenso es brusco, como corresponde a una región de alta incidencia de DM1 en la infancia. No hemos observado picos de incidencia a partir de los 50 años, a diferencia de lo que se ha descrito en 4 de los estudios publicados sobre incidencia de DM1 en adultos^{1,22}. Existen diversos obstáculos para conocer con precisión la incidencia de DM1 en adultos. Entre ellos cabe destacar la escasez de registros que promuevan la detección de tales pacientes, datos clínicos atípicos en la presentación de la DM1, la clasificación errónea de DM1 como diabetes tipo 2 y el poco uso de los marcadores autoinmunes contra la célula beta para el diagnóstico etiológico en los nuevos casos de DM1².

Hemos excluido de este estudio de incidencia a los pacientes diabéticos considerados como tipo LADA según los 3 criterios de Furlan et al.²⁷ (edad al diagnóstico > 30 años, presencia de algún anticuerpo antiisloté positivo y ausencia de necesidad de tratamiento con insulina durante, al menos, los 6 primeros meses tras el diagnóstico) ya que, aunque se trata de un tema controvertido, consideramos que sus características son distintas y pretendemos que sean objeto de publicaciones posteriores.

Como fortalezas de este estudio cabe destacar que se trata de un Registro de incidencia de DM1 sin límite de edad y con un sistema de recogida de datos fiable, tal como se ha demostrado tras la evaluación de la exhaustividad del Registro mediante el método de captura-recaptura

Como limitaciones del estudio podemos considerar: la posibilidad de no diagnosticar adultos con DM1, por estar considerados como tipo 2 debido a la edad al comienzo; el seguimiento actual inferior a 10 años y el pequeño número de casos con respecto a Registros nacionales de grandes países. En Navarra comienzan con diabetes tipo 2 unas 440 personas por 100.000 habitantes y año. La existencia del Registro de DM1, conocido por los médicos de atención primaria, así como la recaptura de posibles casos de DM1 desde los sistemas de información de atención primaria, minimizan la primera limitación. Con respecto a la amplitud del período de seguimiento, la duración de 8 años es igual o superior a la que se muestra en bastantes de los artículos publicados^{10,14,17,20,21,24}, y, aunque el número de comienzos, en términos absolutos, no es elevado, al tratarse de una comunidad pequeña, son más precisos.

En conclusión, la incidencia de DM1 y la edad al comienzo se han estabilizado en Navarra en los últimos 8 años. Se confirma el predominio en varones entre los 10 y 45 años. El pico de incidencia se produce alrededor de la pubertad y, posteriormente, disminuye de forma progresiva conforme avanza la edad, sin apreciarse un adelanto en la edad al comienzo ni detectarse otros picos posteriores. Son necesarios registros de DM1 amplios, de carácter nacional, y seguidos durante períodos prolongados para conocer mejor la epidemiología de la enfermedad y los factores desencadenantes, a fin de poder actuar para tratar de frenar su aparición.

Autoría y contribución

L. Forga participó en la concepción y diseño del estudio, la interpretación de los datos y la redacción del borrador del artículo.

Ibai Tamayo llevó a cabo la recogida de datos y el análisis de los mismos junto con su interpretación.

María Chueca contribuyó al aporte e interpretación de los datos.

Berta Ibáñez contribuyó al planteamiento y análisis estadístico de los datos.

Amaya Sainz de los Terreros contribuyó al aporte e interpretación de los datos.

María José Goñi participó en la concepción y diseño del estudio, así como en la interpretación de los datos y la redacción del borrador del artículo.

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

Financiación

Este estudio se ha llevado a cabo merced a sendas ayudas a proyectos de investigación proporcionadas por: el Instituto de Salud Carlos III (PI10/O2715), Gobierno de Navarra (53/2008) y la Fundación CAN/La Caixa (Pyto 28/2014)

Conflicto de intereses

Los autores no tienen 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: Ema Anda, Marta García-Mouriz, Ana Iriarte, Francisco Javier Lafita Tejedor, María Dolores Ollero, Francisco Javier Pineda y Rosa Rodríguez-Erdozain (Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona), Sara Berrade (Sección de Endocrinología Pediátrica del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona), Juan Pablo Martínez de Esteban y Marta Toni (Endocrinología, Hospital García Orcoyen, Estella), Francisco Javier Basterra y Patricia Munárriz (Endocrinología, Hospital Reina Sofía, Tudela) y Francisco Javier Escalada (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra).

Bibliografía

1. Díaz-Valencia P, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255–69.
2. Bruno G, Gruden G, Songini M. Incidence of type 1 diabetes in age groups above 15 years: Facts, hypothesis and prospects for future epidemiologic research. *Acta Diabetol*. 2016;53:339–47.
3. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23:857–66.
4. Patterson C, 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;55:2141-7.
5. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;103:161-75.
 6. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, López JP, González B, Rodrigo MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:e1-12, 189.
 7. Forga L, Goñi MJ. Luces y sombras en la epidemiología de la diabetes de tipo 1. *Av Diabetol*. 2014;30:27-33.
 8. 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.
 9. Bendas A, Rothe U, Kiess W, Kapellen TM, Stange T, Manuwald U, et al. Trends in incidence rates during 1999-2008 and prevalence in 2008 of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany – Model Based National Estimates. *PLoS One*. 2015;10:e0132716, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132716>. eCollection 2015.
 10. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, Mayer-Davies EJ, Linder B, Saydah S, et al., SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic white youth in the U.S., 2002-2009. *Diabetes*. 2014;63:3938-45.
 11. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in western Australia (1985-2010). *Diabetes Care*. 2012;35:2300-2.
 12. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, for the Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes. The accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60:577-81.
 13. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: Has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Register. *Diabetologia*. 2014;57:57-62.
 14. Sella T, Shoshan A, Goren I, Shalev V, Blumenfeld O, Laron Z, et al. A retrospective study of the incidence of diagnosed type 1 diabetes among children and adolescents in a large health organization in Israel, 2000-2008. *Diabet Med*. 2011;28:48-53.
 15. Di Ciaula A. Type 1 diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;111:36-43.
 16. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1319-24.
 17. Valent F, Candido R, Faleschini E, Tonutti L, Tortul C, Zanatta M, et al. The incidence rate and prevalence of pediatric type 1 diabetes mellitus (age 0-18) in the Italian region Friuli Venezia Giulia: Population-based estimates through the analysis of health administrative databases. *Acta Diabetol*. 2016;53:629-35.
 18. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G, and the Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – The rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatric Diabetes*. 2012;13:21-5.
 19. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: A cohort study. *Lancet*. 2008;371:1777-82.
 20. 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.
 21. Molbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Med*. 1994;11:650-5.
 22. Landin-Olson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cells antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33:561-8.
 23. 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.
 24. Weets I, de Leeuw IH, du Caju MVL, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000. Evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002;25:840-6.
 25. Santana del Pino A, Medina-Rodríguez N, Hernández-García M, Nóvoa-Mogollón FJ, Wägner AM, for the Spanish type 1 Diabetes Genetics Network, T1DGC. Is HLA the cause of the high incidence of type 1 diabetes in the Canary Islands? Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:146-51.
 26. 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. *Pediatric Diabetes*. 2017;18:71-6.
 27. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206-12.