

## Incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009-2016): mayor en la zona sur de la comunidad

### *Incidence of type 1 diabetes in Navarre (2009-2016): higher in the southern regions of the autonomous community*

doi.org/10.23938/ASSN.0124

L. Forga<sup>1,2</sup>, I. Tamayo<sup>1,3</sup>, S. Berrade<sup>4</sup>, B. Ibáñez<sup>3,5</sup>, R. M. Rodríguez Erdozain<sup>1,2</sup>, M. J. Goñi<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Las variaciones geográficas y estacionales en la incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) son útiles para intentar conocer la etiopatogenia de la enfermedad. El objetivo de este estudio consiste en conocer los datos de incidencia de DM1 en Navarra durante el periodo 2009-2016, su distribución geográfica y su variación en cuanto a la estación del año en la que tiene lugar tanto el nacimiento como el diagnóstico de las personas afectadas.

**Métodos.** Estudio prospectivo, con una fuente primaria y tres secundarias. La exhaustividad del registro se evaluó mediante el método de captura-recaptura y fue del 96,08%. La estimación de las tasas e intervalos de confianza al 95% por zonas y estaciones al debut se realizó asumiendo una distribución subyacente de Poisson. La influencia independiente de las variables edad al debut, sexo, zonas y estaciones del año, se estudió mediante la regresión de Poisson. Para la comparación de la incidencia interregional, los valores obtenidos se ajustaron por el método de estandarización indirecta.

**Resultados.** Se detectaron 428 casos (incidencia= 8,36/100.000 habitantes-año; IC95%: 7,58-9,19). La enfermedad predomina en hombres (63%). La incidencia en menores de 15 años fue mayor que en los adultos (21,54; IC95%: 18,43-25,02 vs. 5,94; IC95%: 5,23-6,71; p<0,001). Se observa mayor incidencia en las cuatro regiones del sur de la Comunidad Foral, y en invierno y primavera como estaciones al debut. No hay diferencias en la estación al nacimiento.

**Conclusión.** Navarra mantiene una alta incidencia de DM1 en la infancia que va disminuyendo progresivamente con la edad. Se detectan diferencias por sexo, edad, zona geográfica y estación al diagnóstico.

**Palabras clave.** Diabetes tipo 1. Incidencia. Distribución geográfica. Estacionalidad.

#### ABSTRACT

**Background.** Geographical and seasonal variations of type 1 diabetes (T1D) are useful for establishing the key etiopathogenic factors of the disease. The present work seeks to analyze the incidence rates of T1D in Navarre for the 2009-2016 period, its geographical distribution and seasonal variations in birth and diagnosis in affected persons.

**Methods.** Prospective study with one primary and three secondary sources. The completeness of the registry, determined using the capture-recapture method, was 96.08%. The confidence intervals of zone and onset season incidence rates were determined assuming an underlying Poisson distribution. Adjusted effect of onset age, sex, onset season and geographical area over changes in incidence rates were analyzed using a Poisson regression model. Comparison among areas was carried out after the corresponding adjustments of incidence by the indirect standardization method.

**Results.** Four hundred and twenty-eight new cases were detected (incidence= 8.36/100,000 inhabitants per year, CI95%: 7.58-9.19). The disease is predominant in males (63% of patients). The incidence in children under 15 years was higher than in adults (21.54, CI95%: 18.43-25.02 vs. 5.94, CI95%: 5.23-6.71; p<0.001). Incidence was highest in the four southern regions of Navarre, most of the cases being in winter and spring. No differences were found regarding birth season over incidence.

**Conclusion.** Navarre maintains a high T1D incidence in childhood that decreases progressively with age. Sex, age group, geographical zone and onset season are independently associated with the incidence rates observed in the study.

**Keywords.** Type 1 diabetes. Incidence. Geographical distribution. Seasonality.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (1): 69-74*

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona.
3. Navarrabiomed. Fundación Miguel Servet. Pamplona.
4. Sección de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
5. Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Recepción: 07/11/2017  
Aceptación provisional: 11/12/2017  
Aceptación definitiva: 14/12/2017

#### Correspondencia:

Luis Forga  
Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Complejo Hospitalario de Navarra  
c/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona. Navarra  
E-mail: lforvall@cfnavarra.es

#### Financiación:

Este estudio se ha llevado a cabo merced a sendas ayudas a proyectos de investigación proporcionadas por el Instituto de Salud Carlos III (PI10/02715), el Gobierno de Navarra (53/2008) y la Fundación CAN/La Caixa (Pyto 28/2014).

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es, hoy por hoy, una enfermedad crónica. No conocemos bien los factores genéticos y ambientales que condicionan la respuesta autoinmune contra la célula  $\beta$  pancreática, llevándola a su destrucción<sup>1</sup>. Este desconocimiento constituye la causa principal por la que no podemos prevenir la enfermedad.

Hasta ahora se han considerado múltiples factores ambientales relacionados con la dieta, déficit de vitamina D, desarrollo estatura-ponderal, toxinas, estrés, higiene, polución, infecciones virales o microbiota intestinal<sup>1,2</sup>, pero ninguno de los estudios de intervención basados en estas teorías, han dado resultados positivos<sup>3</sup>.

Por tanto, seguimos necesitando datos epidemiológicos que nos ayuden a delimitar el problema. La distribución geográfica y la incidencia estacional son dos de los aspectos importantes para este fin.

En cuanto a la distribución geográfica, los resultados aportados en menores de 15 años por la IDF<sup>4</sup>, el grupo EURODIAB<sup>5</sup>, y los distintos grupos españoles<sup>3</sup> indican una variación de más de 350 veces en la incidencia entre la población mundial, más de seis veces en la europea y más del doble en la española. En adultos, hay mucha menor variación en la incidencia entre países<sup>6</sup>. Por otra parte, en Europa se observa un gradiente norte-sur<sup>7</sup>, mientras que en España son precisamente las comunidades del norte las que muestran menor incidencia<sup>3</sup>. En Navarra, en nuestro análisis del período 2009-2012, observamos una alta incidencia de DM1, con predominio en las regiones del sur de la comunidad<sup>8</sup>.

En lo que respecta a la estación del año en que suele debutar la DM1, la opinión más extendida señala que la enfermedad suele aparecer en los meses fríos, entre octubre y enero<sup>9</sup>. No se ha demostrado variación en cuanto a la estación de nacimiento de los niños afectados de DM1<sup>9</sup>.

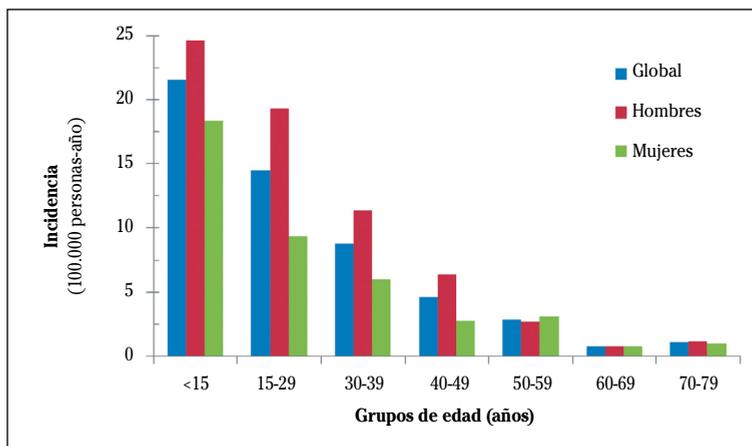
En este artículo presentamos los datos del Registro de DM1 de Navarra (RDM1N), durante el período 2009-2016, en cuanto a incidencia de DM1, variación por zonas y

estacionalidad, a fin de contribuir al conocimiento de las características epidemiológicas de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el cual la información se recogió 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 inferior a seis meses. Constituyen las fuentes primarias de información todos los hospitales públicos (tres) y privados (dos) de la Comunidad Foral de Navarra. Son fuentes secundarias: los centros de Atención Primaria (AP), a través del Servicio de Planificación y Gestión Clínica; la Historia Clínica Informatizada compartida entre AP y atención especializada; y la Asociación de Diabéticos de Navarra (ANADI). Estas fuentes secundarias aportaron treinta casos nuevos. La exhaustividad del RDM1N 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 realizó por vía telefónica y por correo electrónico entre el gestor de datos del estudio y los responsables de este en cada hospital, en AP 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. La exhaustividad del RDM1N fue valorada mediante el método captura-recaptura, lo que demostró la fiabilidad de la recogida de datos.

Se han considerado criterios diagnósticos de DM1: la positividad de los anticuerpos anti GAD y/o antiIA2, junto con la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo inferior a los seis meses tras el diagnóstico o, cuando los anticuerpos eran negativos, las carac-



**Figura 1.** Incidencia de DM1 en Navarra por grupo de edad y sexo.

terísticas del debut (síntomatología florida y rápida evolución, con presencia de cetosis o cetoacidosis) junto con la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo inferior a seis meses tras el diagnóstico.

Para el cálculo de las tasas de incidencia (en unidades de 100.000 personas en riesgo por año) se utilizaron los datos del Instituto Nacional de Estadística sobre el censo y los padrones de la Comunidad Foral de Navarra. La estimación de las tasas e intervalos de confianza al 95% (IC95%) por zonas y estaciones al debut, se realizó asumiendo una distribución subyacente de Poisson. La influencia independiente de las variables zonas y estaciones del año se estudió mediante la regresión de Poisson.

Las diferentes regiones objeto del análisis se establecieron conforme a la zonificación oficial del año 2000: Pamplona, Tudela, Noroeste, Pirineos, Tierra Estella, Ribera Alta y Navarra Media Oriental. Para la comparación de la incidencia interregional, los valores obtenidos se ajustaron por el método de estandarización indirecta. Posteriormente se calculó la razón de morbilidad estandarizada (RME), que es la razón entre los casos observados y los casos esperados, por el método de estandarización indirecta, expresada en porcentaje. El análisis se realizó mediante SPSS 20.0 y R 3.4.0.

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de la Comunidad Foral de Navarra.

## RESULTADOS

Durante los ocho años se registraron 428 nuevos casos de DM1, lo que supone una incidencia de 8,36/100.000 habitantes-año. El 63,1% fueron hombres y el 36,9% mujeres. La mayor incidencia se dio en menores de 15 años (21,54; IC95%: 18,43-25,02), siendo significativamente mayor que en adultos (5,94; IC95%: 5,23-6,71;  $p < 0,001$ ). Entre los 15 y 29 años debutaron el mayor número de pacientes en términos absolutos, 117 casos (incidencia=14,46; IC95%: 11,96-17,33). Entre los 10 y los 50 años de edad, la enfermedad predominó en varones (Fig. 1).

En cuanto a la distribución geográfica, las tasas de incidencia, mostraron un gradiente sur-norte. En efecto, mientras los casos observados en el noroeste fueron significativamente menores a los esperados ( $p=0,03$ ), en las cuatro regiones del sur de la Comunidad Foral (Tierra Estella, Navarra Media Oriental, Ribera Alta y Tudela) tendieron a ser superiores a la media autonómica y al resto de regiones de la Comunidad

**Tabla 1.** Incidencia de DM1 por regiones de Navarra

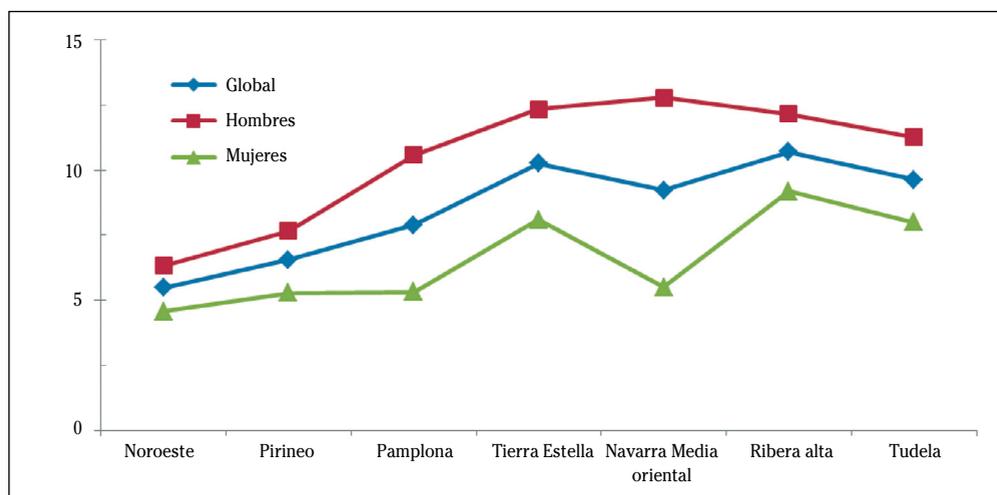
Región	Incidencia <sup>a</sup>	IC95%	Casos esperados	RME	IC95%	p
Noroeste	5,50	3,56-8,12	37,99	65,80	42,58-97,15	0,03
Pirineo	6,57	2,83-12,95	10,17	78,64	33,87-155,00	0,52
Pamplona	7,90	6,89-9,01	234,90	94,51	82,48-107,80	0,42
Tierra Estella	10,27	6,98-14,57	25,24	122,84	83,44-174,30	0,26
Navarra MO	9,22	5,91-13,73	21,75	110,36	70,68-164,60	0,61
Ribera Alta	10,71	7,94-14,11	39,04	128,08	95,05-158,90	0,09
Tudela	9,65	7,49-12,23	58,91	115,43	89,63-146,30	0,24

<sup>a</sup>: por 100.000 habitantes-año; RME: Razón de morbilidad estandarizada; Navarra MO: Navarra Media Oriental.

(Tabla 1). Estos resultados se confirmaron cuando se estandarizó por el método indirecto. Así, al compararlas con la zona noroeste, en un modelo de regresión de Poisson ajustado por sexo, estación de debut y grupo de edad, la razón de tasas fue de 1,69 en Tudela (IC95%: 1,07-2,67;  $p=0,025$ ), 1,92 en Ribera alta; (IC95%: 1,19-3,10;  $p=0,008$ ), 1,71 en Navarra Media Oriental; (IC95%: 0,98-3,00;  $p=0,06$ ), y 1,97 en Estella; (IC95%: 1,17-3,34;  $p=0,011$ ). Como puede verse en la figura 2, estas diferencias fueron particularmente evidentes en hombres, disminuyen-

do la diferencia en mujeres en la zona de Navarra Media Oriental.

Con respecto a la estacionalidad, si bien no se encontró ningún efecto de la estación al nacer sobre la incidencia de la DM1, sí se observó una estacionalidad al debut. Al compararla con el verano, las razones de tasas de primavera e invierno, ajustadas por las demás variables a estudio, fueron significativamente mayores que las de verano, siendo de 1,57 (IC95%: 1,19-2,07;  $p=0,001$ ) para invierno y de 1,40 (IC95%: 1,05-1,86;  $p=0,019$ ) para primavera.

**Figura 2.** Incidencia de DM1 en Navarra. Diferencias por región y sexo.

## DISCUSIÓN

Navarra mantiene una alta incidencia de DM1 en la infancia. En nuestra anterior publicación<sup>8</sup> la incidencia en menores de 15 años en el período 2009-2012, fue de 19,4. En el conjunto del período 2009-2016 fue de 21,5, similar a la anterior y en línea con los datos del atlas de la Federación Internacional de Diabetes para España (20,6)<sup>10</sup>.

En cuanto a la incidencia en adultos en los últimos 20 años, sólo conocemos otra publicación que haya incluido pacientes con debut hasta con 80 años de edad<sup>11</sup>. Nuestros datos son inferiores a los de la población sueca objeto de aquel estudio ya que, en adultos, la incidencia en Navarra es baja, mientras que en Kronoberg era muy alta. Esta disparidad no es sorprendente puesto que Suecia se sitúa entre los países con mayor incidencia de DM1 del mundo. De modo similar, todos los estudios publicados en pacientes que debutan con DM1 por encima de los 45 años, aunque no incluyan hasta los que debutan en la octava década de la vida, obtienen una incidencia mayor que la de Navarra<sup>12</sup>.

Con respecto a la distribución geográfica, Europa muestra un gradiente de más a menos, norte-sur y oeste-este en la incidencia de DM1<sup>7</sup>. En España, la DM1 predomina en las comunidades del sur y, en Navarra, en el período 2009-2012, ya observábamos también un predominio en la zona sur<sup>8</sup>. Esa tendencia se ha confirmado al ampliar el estudio a ocho años.

La DM1 suele debutar en los meses fríos, en las estaciones de otoño e invierno, incluso al inicio de la primavera<sup>13</sup>. Weets y col<sup>14</sup> limitaban la influencia estacional en el debut, con predominio entre noviembre y febrero, a los varones mayores de 10 años, *HLA-DQ2/DQ8* negativos, mientras que en Australia no observan diferencias estacionales en el momento del diagnóstico<sup>15</sup>. Nosotros observamos una mayor incidencia en invierno y primavera, con lo que coincidimos con la mayoría de datos publicados<sup>13</sup>, si bien en nuestro estudio esta dife-

rencia es independiente del grupo de edad y demás variables analizadas.

En general, al igual que en Navarra, no se encuentran diferencias en la estación de nacimiento entre las personas que debutan con DM1<sup>9</sup>. No obstante, algunos autores han comunicado que los casos incidentes nacen más frecuentemente en primavera y verano<sup>9</sup>. Se ha propuesto que las infecciones virales y la exposición a la vitamina D de los niños, o de sus madres durante el embarazo, estarían detrás de esta variación estacional. La variabilidad geográfica (cuando en un hemisferio es verano, en el otro es invierno), la duración del período de estudio y la edad al debut, son los probables responsables de la disparidad de resultados<sup>3</sup>.

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. 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 debut; el seguimiento actual inferior a 10 años, y el pequeño número de casos con respecto a registros nacionales de grandes países. En Navarra, la existencia del RDM1N, conocido por los médicos de AP, así como la recaptura de posibles casos de DM1 desde los sistemas de información de AP, minimiza la primera limitación. Con respecto a la amplitud del periodo de seguimiento, la duración de ocho años es igual o superior a la que se muestra en bastantes de los artículos publicados<sup>6,7</sup> y, aunque el número de debuts no es elevado en términos absolutos, al tratarse de una comunidad pequeña no implica falta de precisión.

En conclusión, Navarra mantiene una alta incidencia de DM1 que va disminuyendo con la edad. Se observa variación estacional (mayor incidencia de debut en primavera e invierno) y geográfica (mayor incidencia en las cuatro regiones del sur de la comunidad). Es necesario investigar las causas y mecanismos que subyacen en estas variaciones a fin de poder influir en la aparición de la enfermedad.

## 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, María Dolores Ollero, Francisco Javier Pineda y Amaya Sainz de los Terreros (Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona), María Chueca (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 Bastera y Patricia Munárriz (Endocrinología, Hospital Reina Sofía, Tudela) y Francisco Javier Escalada (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra).

## BIBLIOGRAFÍA

1. LEVET S, MEDINA J, JOANOU J, DEMOLDER A, QUE-  
RUEL N, RÉANT K et al. An ancestral retroviral  
protein identified as a therapeutic target in  
type-1 diabetes. *JCI Insight* 2017; 2: e94387.  
doi: 10.1172/jci.insight.94387.
2. 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.
3. FORGA L, GOÑI MJ. Luces y sombras en la epi-  
demiología de la diabetes de tipo 1. *Av Dia-  
betol* 2014; 30: 27-33.
4. PATTERSON C, GUARIGUATA L, DAHLQUIST G, SOL-  
TESZ G, OGLE G, SILINK M. IDF Diabetes Atlas.  
Diabetes in the young – a global view and  
worldwide estimates of numbers of children  
with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*  
2013; 103: 161-175.
5. 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: 2141-2147.
6. KYVIK KO, NYSTROM L, GORUS F, SONGINI M, OES-  
TMAN 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: 377-384.
7. BENDAS A, ROTHE U, KIESS W, KAPPELLEN TM, STAN-  
GE 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. doi: 10.1371/  
journal.pone.0132716.
8. FORGA L, GOÑI 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: 241-247.
9. STANESCU DE, LORD K, LIPMAN TH. The epidemi-  
ology of type 1 diabetes in children. *Endocri-  
nol Metab Clin N Am* 2012; 41: 679-694.
10. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes  
atlas. 6<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International  
Diabetes Federation; 2013.
11. THUNANDER M, PETERSSON C, JONZON K, FORNANDER  
J, OSSIANSSON B, TORN C et al. Incidence of type  
1 and type 2 diabetes in adults and children  
in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin  
Prac* 2008; 82: 247-255.
12. SAINZ DE LOS TERREROS A. Programas de educa-  
ción en diabetes tipo 1 e incidencia de dia-  
betes tipo 1 en Navarra (2009-2012). *An Sist  
Sanit Navar* 2015; 38: 315-320.
13. MAAHS DM, WEST NA, LAWRENCE JM, MAYER-DAVIS  
EJ. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endo-  
crinol Metab Clin N Am* 2010; 39: 481-497.
14. 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) be-  
tween 1989 and 2000. Evidence for earlier di-  
sease manifestation. *Diabetes Care* 2002; 25;  
840-846.
15. HAYNES A, BULSARA MK, BOWER C, JONES TW, DA-  
VIS EA. Cyclical variation in the incidence of  
childhood type 1 diabetes in western Austra-  
lia (1985-2010). *Diabetes Care* 2012; 35: 2300-  
2302.