



Universidad de Oviedo

Tesis doctoral:

“Incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1
en Asturias entre 2011 y 2020
y características al diagnóstico”

Raúl Rodríguez Escobedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

2023



Universidad de Oviedo

Tesis doctoral:

“Incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1
en Asturias entre 2011 y 2020
y características al diagnóstico”

Raúl Rodríguez Escobedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

2023



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en Asturias entre 2011 y 2020 y características al diagnóstico.	Inglés: Incidence of type 1 diabetes and characteristics of newly diagnoses in Asturias: 2011-2020
2.- Autor	
Nombre: Raúl Rodríguez Escobedo	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica con importante repercusión sociosanitaria ante la que se requiere de información epidemiológica para una correcta gestión sanitaria.

El objetivo principal del estudio es conocer la incidencia de DM1 en Asturias entre 2011-2020. Como objetivos secundarios se quiere estudiar el estado de la autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la DM1, la prevalencia de cetoacidosis diabética (CAD) al diagnóstico de la DM1 en menores de 19 años y la reclasificación diagnóstica a DM1 desde diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y métodos

Estudio descriptivo en el que se han incluido los diagnósticos de DM1 en Asturias entre los años 2011-2020 utilizando como fuentes de datos el registro de autoinmunidad pancreática del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), el registro del Servicio de Salud del Principado de Asturias de ingresos hospitalarios en relación con DM1 y el registro de los servicios de Pediatría y de Endocrinología y Nutrición del HUCA.

Se han estimado las tasas de incidencia (TI), expresadas en número de casos por cada 100.000 habitantes-año de riesgo ($c/10^5h-a$) por grupos de edad, sexo y área sanitaria. En el análisis de la autoinmunidad pancreática se han incluido los diagnósticos desde abril 2017, fecha de introducción en Asturias del anticuerpo anti-ZnT8. En el estudio de la prevalencia de CAD se ha diferenciado según edad y año de diagnóstico y se han evaluado otras características como hemoglobina glicosilada (HbA1c), sintomatología y pérdida de peso al diagnóstico. Se ha considerado reclasificación desde DM2 cuando el diagnóstico de DM1 se produce tras al menos 12 meses de diagnóstico de DM2.

Resultados

Se han diagnosticado 815 pacientes con DM1, una media de 81,5 pacientes al año, siendo el 53,13% hombres. El 55,34% de los diagnósticos se produjo a edad superior a los 30 años.

La TI de DM1 fue de 7,82 $c/10^5h-a$ (7,29-8,37); 19,65 (17,17-22,39) en menores de 15 años y 12,84 (11,73-14,03) en menores de 40. No se aprecian cambios en la incidencia de DM1 en menores de 15 años ni en menores de 40 años.

El 94,41% de los pacientes presentaban autoinmunidad pancreática, siendo el anticuerpo anti-GAD el más frecuente (74,01%). El 5,59% de los pacientes presentó como único anticuerpo anti-ZnT8.

El 38,63% de los pacientes menores de 19 años debutaron en CAD. Por grupos de edad la mayor prevalencia se dio en menores de 5 años (54,05%). La duración de los síntomas hasta el diagnóstico fue de $4,57 \pm 7,64$ semanas y la pérdida de peso del $7,56 \pm 7,26\%$. Existe correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la duración de los síntomas y el porcentaje de peso perdido. Además, se observó una mayor prevalencia de CAD asociada al retraso diagnóstico.

El 45,30% de los pacientes diagnosticados de DM1 en edad superior a 30 años había sido



considerado previamente como DM2. El 95,5% presentaban autoinmunidad pancreática, siendo anti-GAD el más frecuente (82,6%). A los 6 meses de la reclasificación diagnóstica la HbA1c disminuyó de manera significativa, $9,2\pm 2.0\%$ vs $7,7\pm 1.2\%$; $p < 0,0001$.

Conclusiones

Asturias presenta una incidencia alta de DM1. No se aprecia un aumento de la incidencia sino una mejora en la captura de los pacientes. La mayoría de los diagnósticos se producen en edad superior a los 30 años.

Anti-GAD es el anticuerpo con mayor prevalencia y anti-ZnT8 no aporta información adicional en la mayoría de los nuevos diagnósticos.

Más de un tercio de los diagnósticos de DM1 en menores de 19 años se producen en CAD, siendo más de la mitad en menores de 5 años. El retraso diagnóstico se relaciona con mayor prevalencia de CAD y pérdida de peso.

Casi la mitad de los pacientes diagnosticados de DM1 por encima de los 30 años fueron considerados previamente como DM2. El estudio de la autoinmunidad pancreática es útil en la distinción entre ambas enfermedades. La reclasificación diagnóstica consigue una mejora del control metabólico.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic disease with important socio-health impact for which epidemiological information is required for proper health management.

The main objective of the study is to determine the incidence of T1D in Asturias between 2011-2020. Secondary objectives are to study the state of pancreatic autoimmunity in the diagnosis of T1D, the prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) at diagnosis of T1D in children under 19 years of age and the diagnostic reclassification to T1D from type 2 diabetes mellitus (T2D).

Methods

Descriptive study including diagnoses of T1D in Asturias between 2011-2020 using as data sources the pancreatic autoimmunity register of the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), the register of the Servicio de Salud del Principado de Asturias of hospital admissions related to T1D and the register of the Pediatrics and Endocrinology and Nutrition services of the HUCA.

Incidence was estimated, expressed as number of diagnoses per 100,000 population-years at risk ($d/10^5h-a$) by age group, gender and health area. The analysis of pancreatic autoimmunity included diagnoses since April 2017, when the anti-ZnT8 antibody was available in Asturias. In the study of the prevalence of DKA, we differentiated according to age and year of diagnosis and evaluated other characteristics such as glycosylated haemoglobin (HbA1c), symptomatology and weight loss at diagnosis. Reclassification from T2D was considered when the diagnosis of T1D occurred after at least 12 months of diagnosis of T2D.

Results

A total of 815 patients were diagnosed with T1D, an average of 81.5 patients per year, 53.13% of them male. Of all diagnoses, 55.34% were made over the age of 30 years.

The incidence was $7.82 d/10^5h-a$ (7.29-8.37); 19.65 (17.17-22.39) in people under 15 years and 12.84 (11.73-14.03) in people under 40 years. No change in the incidence of T1D in people under 15 and under 40 years was observed.

Pancreatic autoimmunity was present in 94.41% of patients, with anti-GAD antibody being the most frequent (74.01%). Anti-ZnT8 antibody was the only antibody present in 5.59% of patients. DKA was present in 38.63% of patients under 19 years old. By age group, the highest prevalence was found in children under 5 years old (54.05%). Duration of symptoms until diagnosis was 4.57 ± 7.64 weeks and weight loss was $7.56\pm 7.26\%$. There was a statistically significant correlation ($p < 0.001$) between the duration of symptoms and the percentage of weight lost. In addition, a higher prevalence of DKA associated with delayed diagnosis was observed.

Of the patients diagnosed with T1D over 30 years of age, 45.30% had previously been considered as DM2. Pancreatic autoimmunity was present in 95.5%, with anti-GAD being the most frequent (82.6%). At 6 months after diagnostic reclassification HbA1c decreased significantly, $9,2\pm 2.0\%$ vs. $7,7\pm 1.2\%$; $p < 0.0001$.



Universidad de Oviedo

Conclusions

Asturias has a high incidence of T1D. There is no increase in incidence but an improvement in patient capture. Most diagnoses occur at an age above 30 years.

Anti-GAD is the most prevalent antibody and anti-ZnT8 does not provide additional information in most new diagnoses.

More than one third of T1D diagnoses in children under 19 years of age occur in DKA, with more than half occurring in children under 5 years of age. Delayed diagnosis is associated with a higher prevalence of DKA and weight loss.

Almost half of the patients diagnosed with T1D over 30 years old were previously considered to have T2D. The study of pancreatic autoimmunity is useful in distinguishing between the two diseases. Diagnostic reclassification leads to improved metabolic control.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____**

“A veces, solo es cuestión de hacer lo básico, bien hecho”

Anónimo

Agradecimientos

Por todos es conocido y entendido el proverbio africano: si quieres ir rápido ve solo, si quieres llegar lejos ve acompañado. Y la verdad es que cuando comenzó este proyecto de tesis doctoral el camino se antojaba largo y empinado. Haber llegado al momento de escribir estas líneas no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas durante el trayecto, a quienes quiero expresar mi agradecimiento.

Edelmiro Menéndez Torre y Elías Delgado Álvarez, mis directores de tesis, por animarme a emprender esta aventura, proponerme la idea inicial y acompañarme y aconsejarme durante el recorrido.

Lourdes Mozo Avellaned, del Laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Central de Asturias, por facilitarme los datos de autoinmunidad pancreática.

Tania Iglesias Cabo, de la unidad de consultoría estadística de la Universidad de Oviedo, por su contribución en el análisis de los datos, y a la propia Universidad de Oviedo por facilitar el acceso a esta ayuda.

Rebeca García García por sus datos de pediatría en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Los compañeros de las distintas áreas sanitarias que me han facilitado la realización del proceso de revisión de historias clínicas.

Y, por supuesto, los amigos que la endocrinología ha traído a mi vida, porque día tras día durante ya muchos años me han permitido mantener a la vista el faro que guíe mi camino.

Dedicatoria

A mi abuelo Ángel, porque aunque prácticamente no tuvimos oportunidad de conocernos me dejaste el mejor regalo posible, a mi madre.

A mi abuela Pilar, porque soy consciente de que gran parte de la bondad que pueda haber en mi tuvo en ti una fuente inagotable.

A mi abuelo Agapito, porque espero mantener en ti ese orgullo que mi mente infantil me hace recordar que sentiste aquella última semana.

A mi abuela Francisca, porque el más chiquitín de la familia cada día es menos joven y, sin embargo, no pasa un día sin que deseara poder tirarse encima de ti y jugar juntos.

A mis padres, Joaquín y Ángela, porque sois un ejemplo desde tantos puntos de vista que hacéis que lo excepcional parezca lo cotidiano, eternamente agradecido de que hayáis construido esta maravillosa normalidad.

A mi hermano David, porque te tengo presente en mi vida mucho más de lo que puedes llegar a imaginar. Y por traernos a Sara, quien me hizo sentir cariño cuando más lo necesitaba.

A Silvia, para que sigamos llenando los días de momentos favoritos.

Y a mi sobrina Julia, porque si esto va de hacer un mundo mejor, tú eres el impulso para nunca dejar de intentarlo.

Índice

1. Introducción.....	14
1.1 Definición de la diabetes mellitus tipo 1.....	15
1.2 Reseña histórica de la diabetes mellitus tipo 1.....	17
1.3 Patogenia y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1.....	24
1.4 Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1.....	31
1.5 Cetoacidosis diabética al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.....	38
1.6 Reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1.....	44
2. Justificación.....	50
3. Objetivos.....	52
3.1 Objetivo principal.....	53
3.2 Objetivos secundarios.....	53
4. Material y métodos.....	54
4.1 Diseño y ámbito del estudio.....	55
4.2 Criterios de inclusión.....	55
4.3 Definición de diabetes mellitus tipo 1.....	55
4.4 Fuentes de datos.....	56
4.5 Variables estudiadas.....	56
4.6 Análisis de datos.....	57
4.7 Análisis estadístico.....	59
5. Resultados.....	61
5.1 Estudio de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1.....	64
5.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.....	69
5.3 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años.....	72

5.4 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1.....	81
6. Discusión	88
6.1 Estudio de incidencia de la diabetes mellitus tipo 1.....	90
6.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.....	93
6.3 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años.....	95
6.4 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1.....	98
7. Conclusiones.....	102
Abreviaturas.....	105
Bibliografía.....	106

Introducción

1. Introducción

1.1. Definición de la diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la hiperglucemia a consecuencia de déficit de insulina por destrucción de las células beta pancreáticas¹.

La American Diabetes Association (ADA) establece los siguientes criterios diagnósticos de diabetes mellitus (DM)²:

- Síntomas de DM y glucemia \geq a 200 mg/dl
- Glucemia en ayunas \geq a 126 mg/dl*
- Glucemia a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa \geq 200 mg/dl*
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) \geq 6.5%*

*En caso de ausencia de hiperglucemia sintomática se precisan para el diagnóstico dos alteraciones en la misma analítica o en dos muestras diferentes.

Además, se clasifica la DM en cuatro categorías:

- DM1. Debido a destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, habitualmente con déficit absoluto de insulina, incluyendo la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA).
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Debido a una pérdida progresiva no autoinmune de la adecuada secreción de la insulina frecuentemente en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
- Otros tipos específicos de DM. Debido a diversas causas como diabetes monogénicas, enfermedades de la porción exocrina pancreática e inducida por fármacos o químicos
- DM gestacional. DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de gestación que no provenga de DM previa a la gestación.

Sin embargo, actualmente no existen unos criterios diagnósticos claros en la diferenciación entre los diversos tipos de DM. La falta de estos criterios genera que en determinadas ocasiones alcanzar un correcto diagnóstico pueda ser un verdadero reto, como, por ejemplo, en la distinción de DM1 y DM2 en edad adulta.

1.2. Reseña histórica de la diabetes mellitus tipo 1

1.2.1 Reconocimiento de la clínica cardinal

La primera referencia histórica a la DM data de 1550 a.C., en época del Antiguo Egipto, a través del Papiro de Ebers (Figura 1). Este documento de más de 20 metros de largo y 25 centímetros de ancho fue encontrado por el egiptólogo alemán George Ebers en 1873 cerca de las ruinas de Luxor y actualmente se conserva en la biblioteca de la Universidad de Leipzig, Alemania. Se trata de un compendio de conocimiento en medicina. En él se describe una enfermedad que provoca que “los enfermos adelgacen, tengan hambre continuamente, orinen en abundancia y se sientan atormentados por una enorme sed”. Como remedio a esta enfermedad se propone “un vaso medidor lleno de agua del estanque del pájaro, baya de sauco, fibras de la planta de asit, leche fresca, tragos de cerveza, flor de pepino y dátiles verdes”.

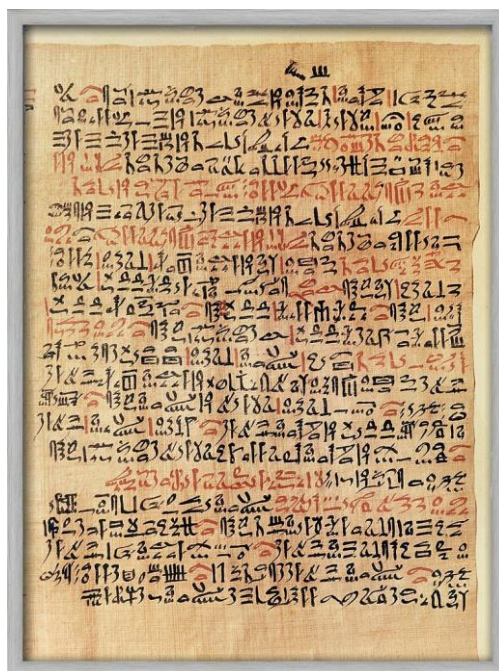


Figura 1. Fragmento del Papiro de Ebers. Primera referencia histórica conocida de la diabetes mellitus, 1550 a.C.

En la medicina hindú, en torno al año 1000 a.C., se describe una enfermedad clasificada dentro de los desórdenes urinarios que generaba una orina pegajosa y de olor dulce, por

lo que se le dio el nombre de madhumeha; en la cual “madhu” significa dulce o miel y “meha” exceso de orina. El médico Caraka describió que el paciente expresaba orina astringente, especialmente dulce y concentrada mientras que el médico ayurveda Vagbhata agregó que lo dulce estaba presente en todo el cuerpo, no solo en la orina. Se explicaba además que esta enfermedad habitualmente afectaba a varios miembros de la misma familia. Posiblemente se trate de la primera descripción de la DM2. Incluso se llegó a diferenciar dos enfermedades diferentes, una en niños y adolescentes que conduce a la muerte y otra en personas de mayor edad.

El término diabetes fue acuñado entre los siglos III a.C. y I d.C. según las diversas fuentes que identifican a Demetrio de Apamea, Apolonio de Menfis o Areteo de Capadocia como su autor. En cualquier caso, la palabra diabetes en griego significa sifón y hace referencia a “discurrir a través de” en relación con el síntoma por el que “los enfermos nunca dejan de orinar” y pierden peso por lo que “la carne del cuerpo se elimina por la orina”. Se describe por lo tanto la diabetes como una “misteriosa, rara enfermedad en humanos, en la que las carnes se funden por la orina, los pacientes no paran de beber, su vida es corta y dolorosa, padecen náuseas, inquietud, sed ardiente y no tardan mucho en expirar”. En otro texto se da la siguiente explicación fisiopatológica: “a estos enfermos se les deshace su cuerpo poco a poco y como los productos de deshecho tienen que eliminarse disueltos en agua necesitan orinar mucho. Esta agua perdida tiene que ser repuesta bebiendo mucho. Como la grasa se funde poco a poco se pierde peso y como los músculos también van deshaciéndose el enfermo se queda sin fuerza.” Quedaba, por lo tanto, establecida la clínica cardinal de la enfermedad: poliuria, polidipsia y adelgazamiento.

1.2.2 Identificación de la importancia del páncreas en la diabetes mellitus

Durante el Imperio Romano, Galeno interpretó que la enfermedad era consecuencia de un fallo renal, que no era capaz de retener la orina, mientras que Celso fue el primero en aconsejar dieta y ejercicio físico.

En la Edad Media, Avicena evaporó la orina de una persona con DM y apreció que dejaba residuos con sabor a miel mientras que Feliche descubrió que el páncreas era una víscera, aunque se desconociera su función.

En 1493 nació cerca de Zurich Theophrastus Bombastus von Hohenheim, conocido posteriormente como Paracelso, nombre que adoptó en memoria del médico romano Celso. Paracelso, revolucionario de la universidad y de las ideas establecidas, afirmó que la diabetes no era una enfermedad del riñón, sino que era una enfermedad de la sangre. Además, se enfrentó a la idea de “incurable” y afirmó que “jamás ha creado Dios ninguna enfermedad para la que, al mismo tiempo, no haya creado también la medicina apropiada y el remedio adecuado”.

En 1679, el médico Thomas Willis diferenció personas cuya orina tenía sabor dulce de otros cuya orina no tenía sabor, diferenciando de este modo entre diabetes mellitus y diabetes insípida. El término “mellitus” se atribuye a William Cullen gracias a su obra *Sinopsis Nosologicae Methodicae*, publicada en 1769. Johan Meter Frank en 1752 diferenció definitivamente ambas entidades: “en la mellitus hay azúcar, en la insípida no. En la diabetes mellitus no tratada se orina mucho pero en la insípida se orina mucho más, pudiéndose llegar a los 20 litros diarios.” Desarrolló una prueba diagnóstica consistente en la fermentación alcohólica del azúcar urinario. Continuando con la valoración del azúcar en la orina, en 1775 Mathew Dobson calentó orina hasta su evaporación y describió los residuos como “de color blancuzco, con forma granulada, se desmenuzan fácilmente con los dedos y tienen un olor dulce como el azúcar”.

John Conrad Brunner publicó en 1683 que la extracción del páncreas en un perro producía sed extrema y poliuria pero no llegó a cerrar la conexión teórica entre el páncreas y la DM. Sin embargo, en 1778 Thomas Cawley apreció en la autopsia de un paciente con DM que el páncreas estaba atrófico y que tenía múltiples cálculos implantados en el tejido pancreático, confirmando la relación entre la DM y el páncreas.

En 1869, Paul Langerhans describió en su tesis doctoral “Contribuciones a la anatomía microscópica del páncreas” unas acumulaciones celulares que formaban islotes en el

tejido pancreático y que se distinguían de las glándulas excretoras; aunque sin descubrir la función de las mismas.

Adolf Kusmmaul publicó en 1874 su trabajo “Para el conocimiento de la diabetes” en el que interpreta el coma diabético como consecuencia de una disfunción metabólica, concretamente a la acumulación de cetona en la sangre.

En 1889 Joseph Von Mering y Oscar Minkowsky durante la investigación de los jugos pancreáticos en la digestión extirparon totalmente el páncreas de un mono y observaron aumento de la sed y de la orina y exitus a las semanas. Con el estudio de este hallazgo relacionan definitivamente el páncreas y la diabetes mellitus al interpretar que el páncreas produce alguna sustancia inhibidora de la diabetes.

1.2.3 La búsqueda de la cura

George Ludwig Zuelzer publicó en 1908 sus resultados con el primer tratamiento para la DM basado en el páncreas, denominado Acomatol, preparado a base de páncreas de ternera. Indicaba que era un tratamiento eficaz para el tratamiento del coma diabético pero que producía efectos secundarios como vómitos, fiebre alta o convulsiones.

El fisiólogo Sir Edward Albert Sharpey-Schafer descubrió a inicios del siglo XX que en el páncreas se producía una sustancia que denominó “insulina”.

En 1921 el fisiólogo rumano Nicolae Paulesco publicó reducción de los niveles de glucosa y acetona en orina tras la administración de una sustancia que aisló del páncreas a la que llamo pancreína, sin embargo, su trabajo fue ignorado por la Sociedad Rumana de Biología.

Un año antes, en 1920, el doctor Frederick Grant Banting, cirujano reconvertido a profesor de fisiología tras una lesión en la guerra, recibió el encargo de dar una charla sobre los hidratos de carbono. En la revisión de la literatura leyó un artículo que informaba de que tras la obstrucción de los conductos pancreáticos en perros los acinos se atrofian pero los islotes mantienen su secreción. El doctor Banting escribió en sus

memorias que esa noche se despertó sobresaltado y anotó “obstruir conductos pancreáticos, mantener vivos a los perros, esperar a que los acinos se destruyan, conseguir la secreción de los islotes” (Figura 2).

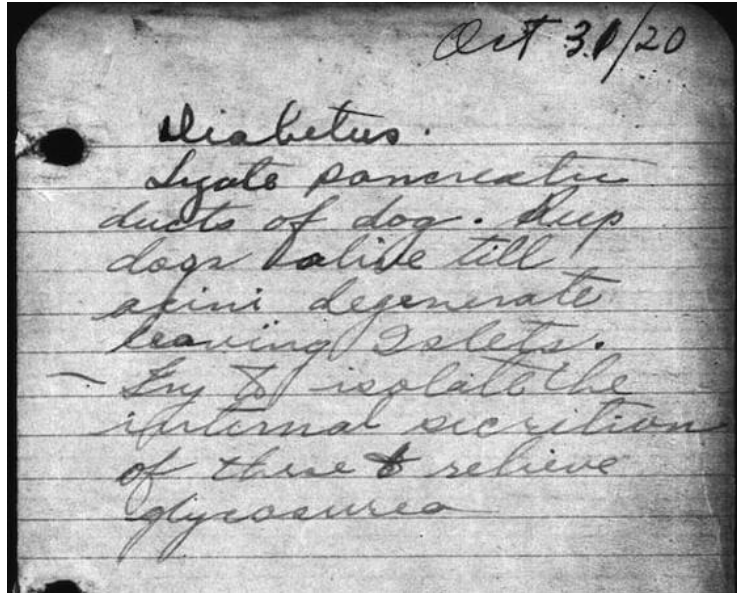


Figura 2. Nota manuscrita por el doctor Banting en la que describe lo que posteriormente sería la técnica para la obtención de insulina, octubre 1920.

La investigación se realizó en el laboratorio liderado por J. J. R. Macleod, que asignó al becario Charles Herbert Best a la ayuda del doctor Banting. Al ligar el conducto excretor pancreático en perros provocaron la destrucción de la parte exocrina de la glándula. La sustancia que extrajeron del tejido restante fue administrada a Marjorie, una perra a la que previamente habían extraído el páncreas. Apreciaron que los niveles de glucemia descendieron y Marjorie se convirtió en el primer animal en sobrevivir varias semanas tras habersele extraído el páncreas. Presentaron su descubrimiento en una conferencia en la Universidad de Toronto (Canadá) titulada “La secreción interna del páncreas”, publicando sus resultados posteriormente³ (Figura 3).

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine

VOL. VII

ST. LOUIS, FEBRUARY, 1922

No. 5

ORIGINAL ARTICLES

THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS*

BY F. G. BANTING, M.B., AND C. H. BEST, B.A.

THE hypothesis underlying this series of experiments was first formulated by one of us in November, 1920,† while reading an article dealing with the relation of the isles of Langerhans to diabetes.¹ From the passage in this article, which gives a résumé of degenerative changes in the acini of the pancreas following ligation of the ducts, the idea presented itself that since the acinous, but not the islet tissue, degenerates after this operation, advantage might be taken of this fact to prepare an active extract of islet

Figura 3. La secreción interna del páncreas, 1922. Los doctores Banting y Best publican los resultados de sus estudios en perros.

El 11 de enero de 1922 en el Hospital de Toronto se produjo la primera administración de insulina en humanos, recibida por un joven de 14 años llamado Leonard Thompson, con la que consiguió una mejora leve de la glucemia. En el lugar de la inyección se produjo un absceso por lo que se contactó con el bioquímico James Bertram Collip para que perfeccionara la fórmula. El 23 de enero se administró este nuevo extracto a Leonard Thompson consiguiendo una marcada mejora en la glucemia. Vivió 13 años más hasta que falleció a consecuencia de una neumonía.

Banting, Best y Collip patentaron el descubrimiento por la simbólica cantidad de 1 dólar, hecho por el cual se les atribuye la frase “La insulina no me pertenece, es del mundo”. La insulina fue comercializada por los laboratorios Connaught y Lilly. En 1923 Banting y MacLeod fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la insulina, distinción que decidieron compartir con Best y Collip.

En España, el doctor Rosendo Carrasco Formiguera en colaboración con el farmacéutico Pere González Juan intentó en 1922 obtener insulina aplicando en cerdos la técnica utilizada en el laboratorio de MacLeod. El 4 de octubre de 1922 administró insulina a Francesc Pons, de 20 años, convirtiéndose en el primer paciente en Europa tratado con esta sustancia.

Con el uso de la insulina la DM1 pasó de ser una enfermedad incurable que conducía irremediablemente a la muerte a ser una enfermedad crónica. En relación con el descubrimiento de la insulina, el doctor Joslin afirmó: “En la Navidad de 1922 había sido testigo de tantas resurrecciones que me di cuenta de que estaba viviendo representada ante mis ojos la visión de Ezequiel en el valle de los huesos secos”.

1.3. Patogenia y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1

En 1984, George Eisenbarth desarrolló el modelo conceptual de la patogenia de la DM1 aún vigente en la actualidad⁴ (Figura 4a). De acuerdo con este modelo, el individuo tiene predisposición genética a la DM1 y tras un evento precipitante que activa el sistema inmune comienza el descenso en la masa de células beta hasta que desarrolla DM1 y, finalmente, pierde toda la masa de células beta. Sin embargo, este modelo no refleja la complejidad y heterogeneidad existente en la enfermedad, que no se comporta como una línea a lo largo del tiempo. Han sido propuestas modificaciones al modelo anterior en las que se matiza la actuación de los factores precipitantes, el papel de la autoinmunidad, la evolución glucémica y la progresión de la pérdida de células beta^{5,6} (Figura 4b).

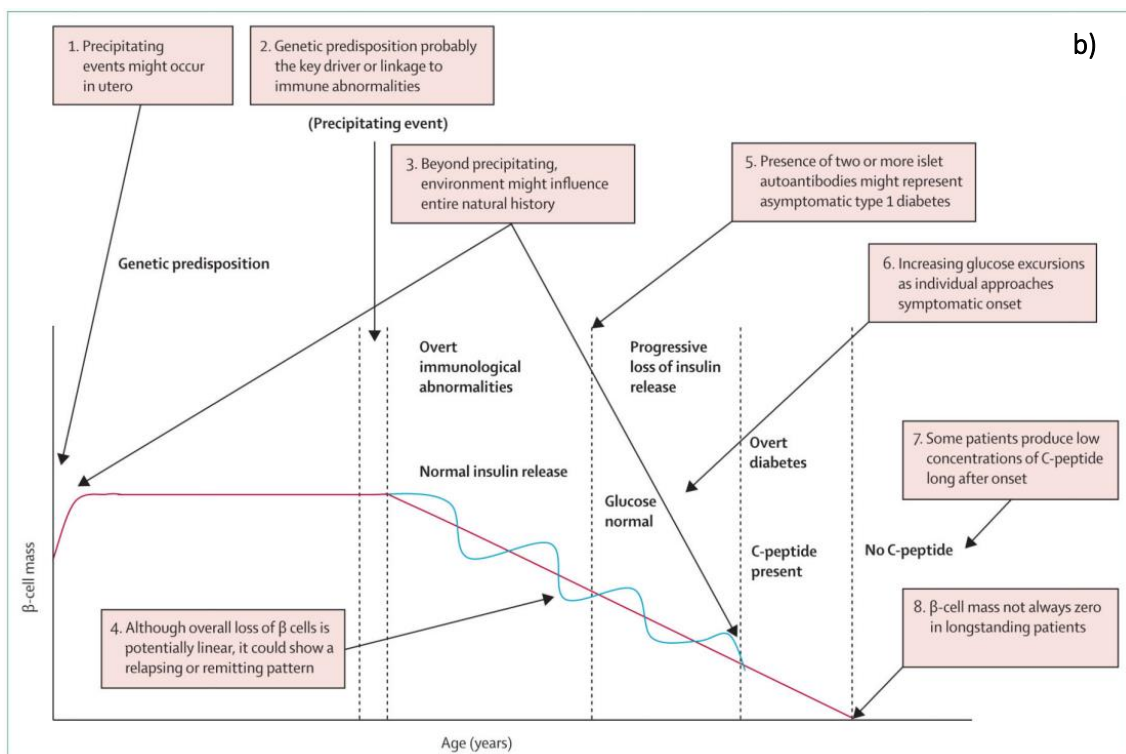
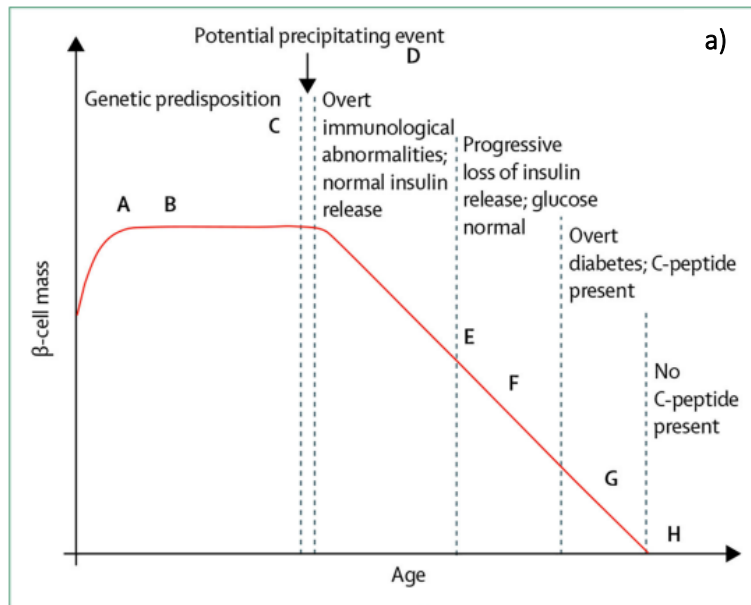


Figura 4. a) Modelo conceptual de la patogenia de la diabetes mellitus tipo 1 diseñado por George Eisenbarth en 1984. Tomado de DiMeglio et al, Lancet, 2018. b) Actualización del modelo conceptual de Eisenbarth. Tomado de Atkinson et al, Lancet, 2014.

1.3.1 Patogenia

La patogenia de la DM1 resulta de una compleja interacción de las células beta pancreáticas y el sistema inmune innato y adaptativo. Aún se desconoce cuál es el desencadenante del desarrollo de la autoinmunidad, pero en el proceso se han involucrado tanto factores genéticos como ambientales, entre ellos, perinatales, virus o nutrientes^{5,7}.

La activación del proceso inmune comienza con la captación de péptidos de la célula beta pancreática por las células presentadoras de antígenos (Figura 5). Estos péptidos son transportados a los nódulos linfáticos pancreáticos donde interaccionan con linfocitos T CD4+ que a su vez activan a linfocitos T CD8+. Los linfocitos T CD8+ ya activos retornan a los islotes pancreáticos y atacan a las células beta pancreáticas. La destrucción de las células beta pancreáticas se exagera por una reacción proinflamatoria de citoquinas y reacciones de oxígeno por parte de las células del sistema inmune innato como macrófagos, células natural killer y neutrófilos. Además, el ataque autoinmune no puede ser frenado dado que los linfocitos T reguladores también están alterados.

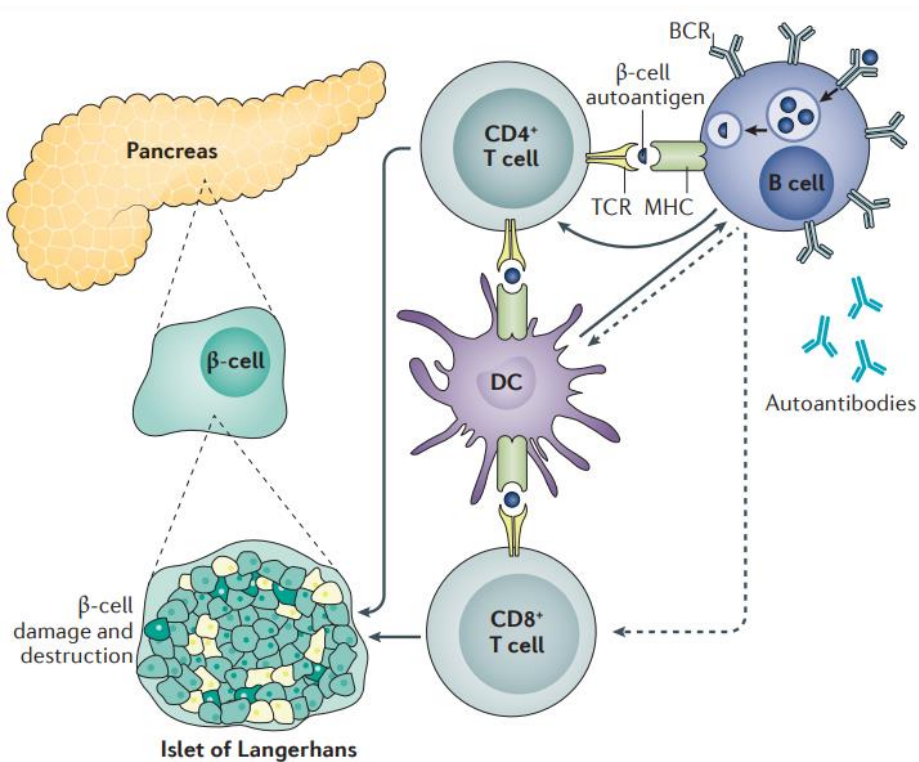


Figura 5. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1. Tomado de Katsarou et al, Nature Reviews, 2017.

Los linfocitos T activados estimulan a su vez los linfocitos B que generan anticuerpos contra las células beta pancreáticas. Estos anticuerpos pueden ser medidos en la circulación, siendo considerados un biomarcador de DM1. Los más usados en la actualidad son los siguientes (Figura 6)⁸:

- 1) Anti-insulina. Considerado en algunos estudios como la primera diana de la autoinmunidad⁹. Cuando se inicia tratamiento con insulina subcutánea la gran mayoría de los individuos desarrollan anticuerpos anti-insulina por lo que, tras dos semanas de uso, su medida no es útil como marcador de autoinmunidad¹⁰.
- 2) Anti-ácido glutámico decarboxilasa (anti-GAD). GAD es una enzima que cataliza la formación del neurotransmisor GABA a partir de ácido glutámico y está presente en las células beta pancreáticas, en el sistema nervioso central y en los testículos¹¹. Se demuestra positividad en el 70% de las personas con DM1 en el momento del diagnóstico¹².
- 3) Anti-tirosina fosfatasa IA-2 (anti-IA-2). IA-2 es una proteína reguladora en la transcripción de la insulina¹³. Se encuentra en el 58% de los individuos en el momento del diagnóstico de DM1¹⁴.
- 4) Anti-transportador 8 del zinc (anti-ZnT8). ZnT8 es el transportador de zinc más expresado en las células beta pancreáticas. Se localiza en los gránulos secretores de insulina y es fundamental para el almacenamiento y biosíntesis de insulina^{8,15}. Se estima que anti-ZnT8 presenta positividad en el 60-80% de nuevos diagnósticos¹⁶.

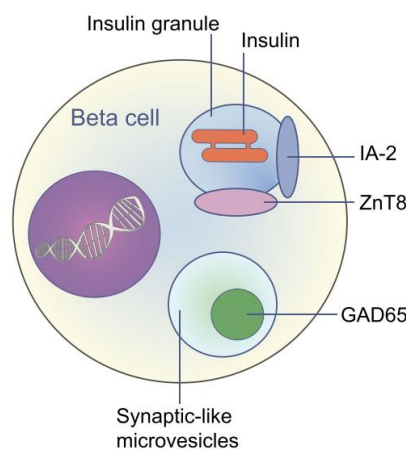


Figura 6. Esquema de la célula beta pancreática ilustrando la localización de los antígenos reconocidos por los anticuerpos. Tomado de Williams et al, Diabetologia, 2019.

1.3.2 Fisiopatología

La destrucción de las células beta pancreáticas genera un déficit de insulina que repercute en el metabolismo de las proteínas, las grasas y la glucosa, conduciendo a una situación caracterizada por el catabolismo tisular, la poliuria, la polidipsia y la polifagia¹⁷.

- Proteínas. Se produce proteólisis en el tejido muscular con degradación de las proteínas a aminoácidos, que se convierten en piruvato y lactato. Estos son transportados al hígado para su utilización como sustrato en la vía de producción de ATP.
- Grasas. Se catabolizan los depósitos de grasa, liberando ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos son transformados en los hepatocitos por la coenzima A a acil-CoA, que se introduce en las mitocondrias. En condiciones de déficit de insulina y exceso de glucagón la entrada del acil-CoA en el ciclo de Krebs está muy limitada por lo que es convertido a ácido acetoacético, considerado el primer cuerpo cetónico¹⁸.
- Glucosa. En ausencia de insulina la glucosa permanece en circulación y genera hiperglucemia. Además, el hígado, incapaz de metabolizar esa glucosa, inicia los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis, de modo que produce más glucosa a partir del glucógeno, los aminoácidos y el glicerol; contribuyendo al empeoramiento de la hiperglucemia. Esta hiperglucemia marcada incrementa la osmolaridad de la sangre con lo que aumenta la secreción de hormona antidiurética y la polidipsia.

A nivel cerebral se percibe la ausencia de insulina y la dificultad para la captación de glucosa como inanición por lo que se estimula la ingesta alimentaria, produciendo polifagia.

En el riñón la hiperglucemia ocasiona que la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal se sature y se produzca glucosuria. Esto ocasiona que en el túbulo colector se reabsorba menos agua, produciendo poliuria por diuresis osmótica que puede producir deshidratación.

Esta deshidratación disminuye el volumen circulante y la tensión arterial por lo que se activan mecanismos homeostáticos de compensación como la secreción de hormona antidiurética, la polidipsia y compensaciones cardiovasculares.

La ausencia de insulina puede conducir al desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD)¹⁹ (Figura 7). El déficit de insulina a consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas es la principal causa hormonal en el desarrollo de la CAD en DM1, pero no la única¹⁹. El exceso de glucagón a consecuencia de la disminución del efecto supresor que fisiológicamente ejerce la insulina también contribuye a su desarrollo²⁰. Sin embargo, el aumento del glucagón no es imprescindible para el desarrollo de la CAD. Barnes et al²¹ en 1977 apreciaron que pacientes con pancreatectomías totales, y por tanto sin insulina ni glucagón, presentaban igualmente CAD pero tardaban más en desarrollar la enfermedad que aquellos con DM1. Además del déficit de insulina y exceso de glucagón, el incremento en la secreción de hormonas contrainsulares como catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento contribuyen al aumento de la glucemia y desarrollo de la CAD²².

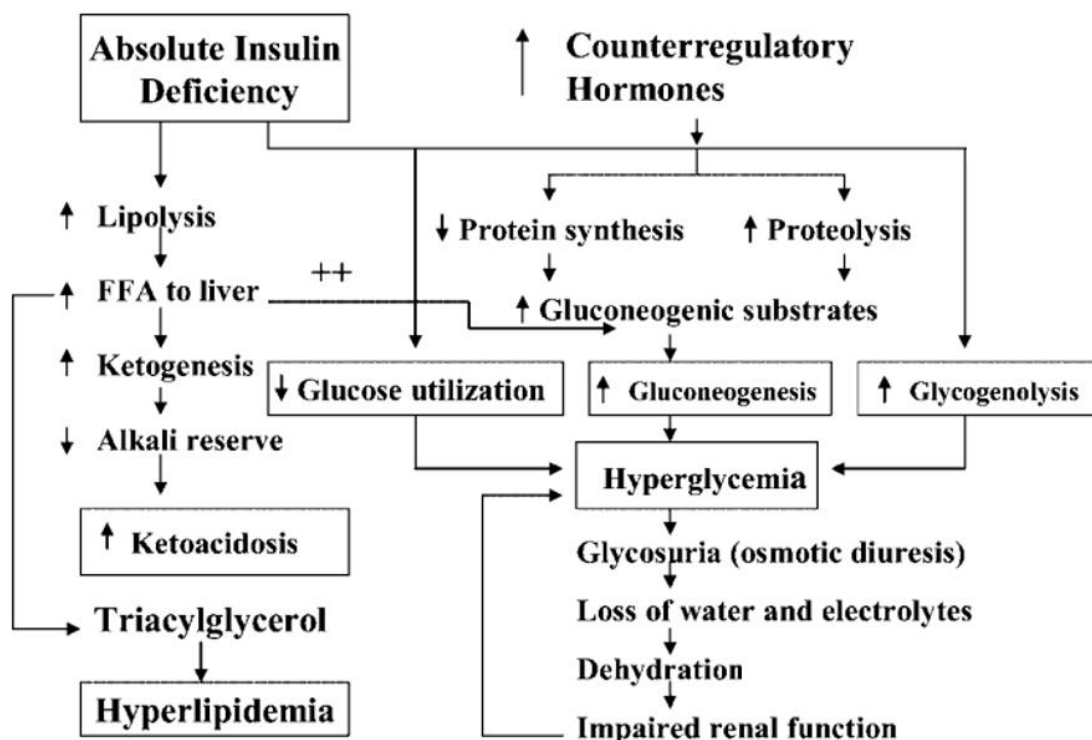


Figura 7. Patogenia de la cetoacidosis diabética. Modificado de Kitabchi et al, Diabetes care, 2006.

La producción de cuerpos cetónicos se inicia, como se ha comentado, con la lipólisis de los depósitos grasos. Las cetonas proporcionan una alternativa energética cuando la disponibilidad de glucosa es limitada como ocurre en este caso debido al déficit de insulina. Sin embargo, la cetogénesis conduce a una acidosis metabólica con elevación del anión gap a consecuencia del acumulo de beta-hidroxibutirato y ácido acetoacético²³. La acidosis metabólica provoca pérdida de sodio y potasio a nivel renal, que se suma a las alteraciones hidroelectrolíticas descritas anteriormente.

Si no se controla, la suma de acidosis metabólica y colapso circulatorio puede conducir al coma y a la muerte.

1.4. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es una enfermedad crónica con una importante repercusión sanitaria y socioeconómica por lo que es preciso disponer de información epidemiológica actualizada que ayude a planificar los recursos asistenciales destinados a su atención. En este sentido, sociedades internacionales como la International Diabetes Federation (IDF) y nacionales como la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Diabetes (SED) animan a realizar estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad.

En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS), basado en datos de 1990-1994²⁴, estableció categorías de incidencia según el número de casos por cada 100.000 habitantes/año (c/10⁵h-a) en menores de 15 años: incidencia muy baja: < 1, incidencia baja: 1-4,99, incidencia intermedia: 5-9,99, incidencia alta: 10-19,99 e incidencia muy alta: ≥ 20.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la DM1 ponen el foco en la infancia y la adolescencia. Por el contrario, existe falta de información sobre la incidencia en adultos. La interpretación tradicional de que la DM1 tiene su inicio en la infancia o adolescencia junto a que la diferenciación entre DM1 y otros tipos de DM en adultos puede ser compleja explican esta situación^{25,26}.

1.4.1 Incidencia en infancia y adolescencia

1.4.1.1 Datos a nivel mundial

La IDF publicó en 2019 el 10º Diabetes Atlas en el que se recoge la incidencia de la DM1 a nivel mundial²⁵. La incidencia en infancia y adolescencia es muy heterogénea en las diferentes áreas del planeta (Figura 8).

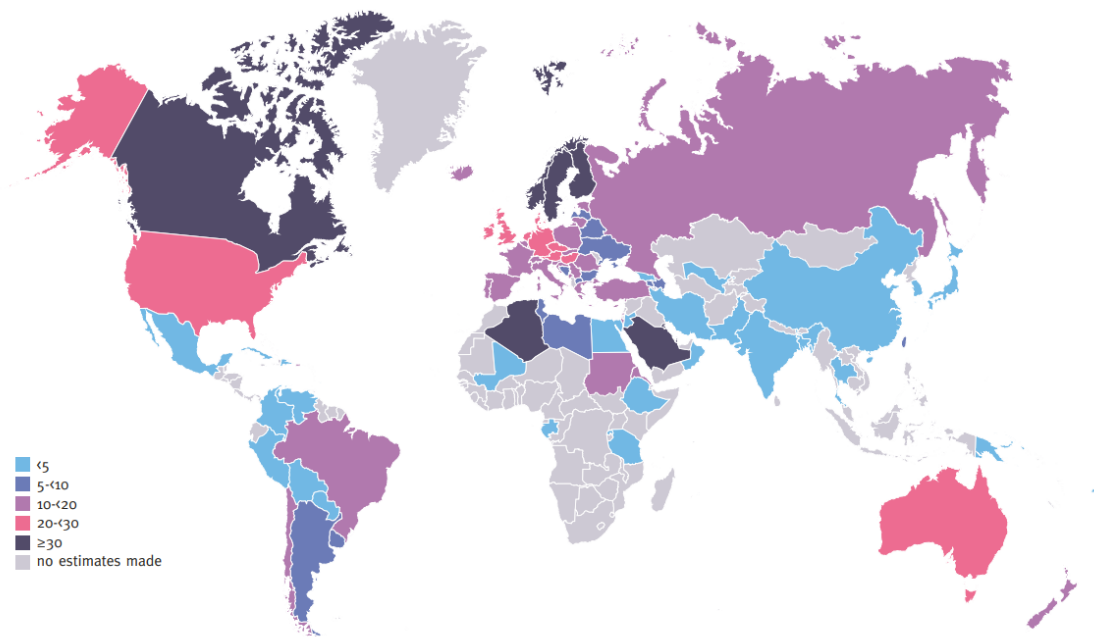


Figura 8. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en el mundo en menores de 15 años. Incidencia expresada en número de casos por cada 100.000 habitantes/año. Tomado de la 10ª edición de Diabetes Atlas de la International Diabetes Federation, 2019.

Europa es la región del mundo con una incidencia mayor en menores de 20 años, con 31 c/10⁵h-a, liderado por Finlandia y Suecia, con 52,2 y 44,1 c/10⁵h-a, respectivamente. Sin embargo, el país con mayor número de nuevos diagnósticos es India con 24.000 diagnósticos al año en menores de 19 años, a consecuencia de su enorme población, seguido de Estados Unidos con 18.200 diagnósticos al año. Las regiones del mundo con una incidencia menor son el Pacífico Oeste con 11 c/10⁵h-a y Centroamérica y Sudamérica con 12 c/10⁵h-a. Son numerosos los países en que no se dispone de datos, especialmente en el continente africano.

Diversos estudios realizados a finales del siglo XX y principios del siglo XXI mostraron un incremento de la incidencia de DM1. Entre otros, una actualización del proyecto DIAMOND publicada en 2006 con datos entre 1990 y 1999²⁷ indicaba un aumento mundial de la incidencia, alcanzando un incremento del 3,2% en Europa, 4,0% en Asia y 5,3% en Norte América; por el contrario, se apreció una reducción del 3,6% en Centro América. En 2009, Patterson et al publicaron datos del estudio EURODIAB que incluía 17 países europeos entre 1989 y 2003²⁸, mostrando un incremento anual de la incidencia

del 3,9%. En dicho trabajo, España era el país europeo con menor aumento de la incidencia, con un incremento del 0,6%.

Sin embargo, estudios más recientes no han demostrado este incremento progresivo. Berhan et al con datos de Suecia entre 1978-2007²⁹ o Skriverhaug et al en Noruega entre 1989-2012³⁰ muestran una estabilización de la incidencia. De modo que, de manera global, se aprecia una tendencia a la estabilización en zonas de alta incidencia y aumento en áreas con menor incidencia³¹.

1.4.1.2 Datos en España

En nuestro país, el último estudio a nivel nacional sobre la incidencia de la DM1 fue publicado en 2013 por Conde Barreiro et al³². Dicho análisis incluye pacientes con edad inferior a 15 años y recoge diversos estudios realizados en las diferentes comunidades autónomas. A nivel global se informa de una incidencia de 17,69 c/10⁵h-a, con incidencia desigual en las diversas regiones (Figura 9). Castilla la Mancha se situó como la comunidad española con una incidencia superior, con 27,6 c/10⁵h-a, seguida de Canarias con 23,2 c/10⁵h-a y Castilla y León con 22,22 c/10⁵h-a. Por el contrario, Cataluña, País Vasco y Asturias mostraron las menores incidencias, con 12,1, 11,6 y 11,5 c/10⁵h-a, respectivamente. Geográficamente, la distribución de la incidencia es contraria a la hallada en Europa, con valores superiores en comunidades meridionales con respecto a las septentrionales.

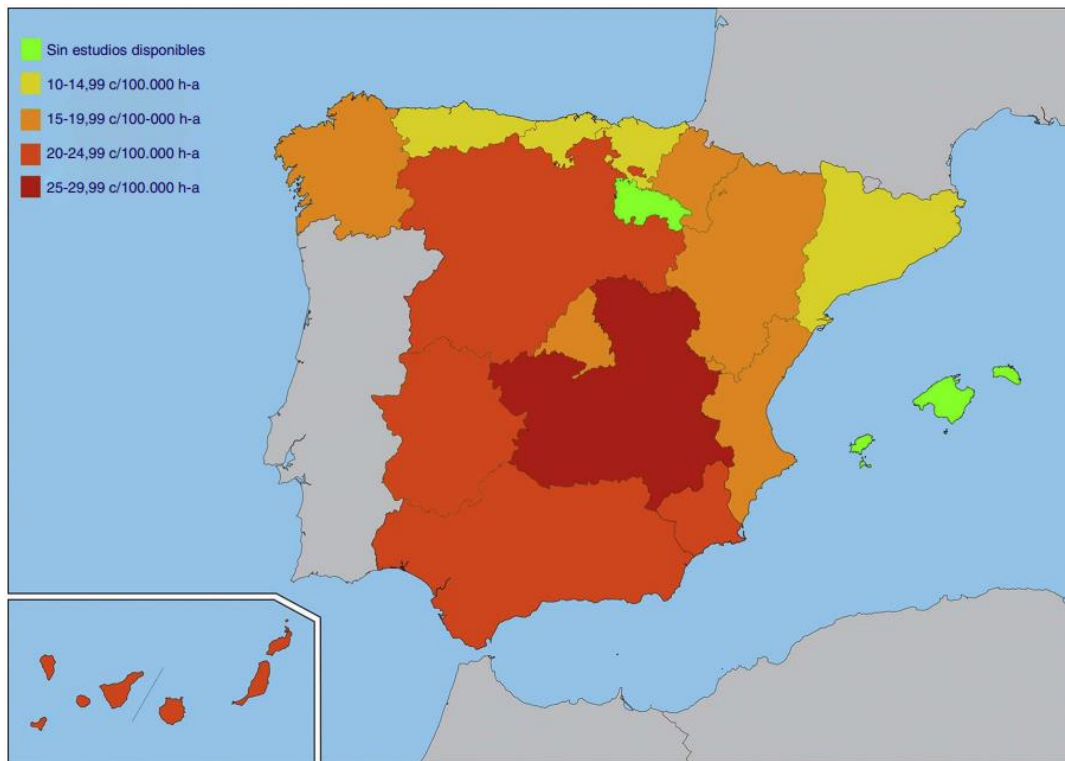


Figura 9. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en España en menores de 15 años. Incidencia expresada en número de casos por cada 100.000 habitantes/año. Tomado de Conde Barreiro et al, Anales de Pediatría, 2013.

Posteriormente al artículo de Conde Barreiro et al, se han publicado nuevos estudios en diversas comunidades. En 2018, Forga et al publicaron los datos de incidencia en Navarra entre 2009 y 2016³³. En este estudio se muestra una incidencia en menores de 15 años de 21,5 c/10⁵h-a y se indica una estabilización de la incidencia de la DM1. Novoa et al publicaron en 2020 datos sobre la incidencia en Gran Canaria en menores de 14 años entre 2006 y 2018³⁴, con una incidencia de 30,48 c/10⁵h-a. En dicho análisis se apreció una tendencia al aumento de la incidencia del 1,39%, sin alcanzar la significación estadística. También en 2020, Ortiz-Marrón et al dieron a conocer datos en la Comunidad de Madrid en menores de 15 años entre 2014-2016, con una incidencia de 20,0 c/10⁵h-a³⁵. Por último, en 2022 Goñi et al publicaron una actualización de los datos de Navarra, analizando diagnósticos entre 2009-2020³⁶. En este estudio, con una incidencia de 20,6 c/10⁵h-a en menores de 15 años, se insiste en una estabilización de la incidencia de DM1.

1.4.1.3 Datos en Asturias

Como se ha comentado, en la revisión de la incidencia a nivel nacional publicada en 2014, Asturias fue la comunidad con una menor incidencia³². En dicha revisión se utilizaron datos correspondientes a los años 1991-1995³⁷.

El último estudio sobre incidencia en Asturias, realizado por Mayoral et al, fue publicado en 2017 con datos entre 2002 y 2011³⁸. En dicho estudio se incluyeron los nuevos diagnósticos de DM1 en menores de 40 años. Se diagnosticaron 436 casos, siendo hombres el 59,63%. En el conjunto de la muestra, la incidencia fue de 9,45 c/10⁵h-a mientras que en menores de 15 años fue de 15,60 c/10⁵h-a.

En cuanto a la valoración de la variación de la incidencia en los años incluidos en el estudio, no se apreció variación significativa en el conjunto de la población, con un cambio medio de -0,90% (IC95%: -4.1 - 2,4%; p =0,601), ni en menores de 15 años. Con respecto al estudio previo se apreció un aumento significativo de la incidencia, sin embargo, se justifica en el propio artículo que los datos no son comparables por las diferencias en la metodología de los estudios.

1.4.2 Incidencia en edad adulta

1.4.2.1 Datos a nivel mundial

La información con respecto a la incidencia de la DM1 en adultos es deficitaria. La IDF muestra en su Diabetes Atlas información sobre la incidencia entre los 20-40 años²⁵, sin embargo, en la mayoría de los países no existen datos (Figura 10). Al igual que en la edad infantil y adolescencia, la incidencia en adultos es heterogénea, desde los menos de 1 c/10⁵h-a de China a los más de 30 c/10⁵h-a en países del norte de Europa y el este de África. De manera global, se aprecia que aquellos países con incidencias más altas en edad infanto-juvenil presentan incidencias elevadas en edad adulta.

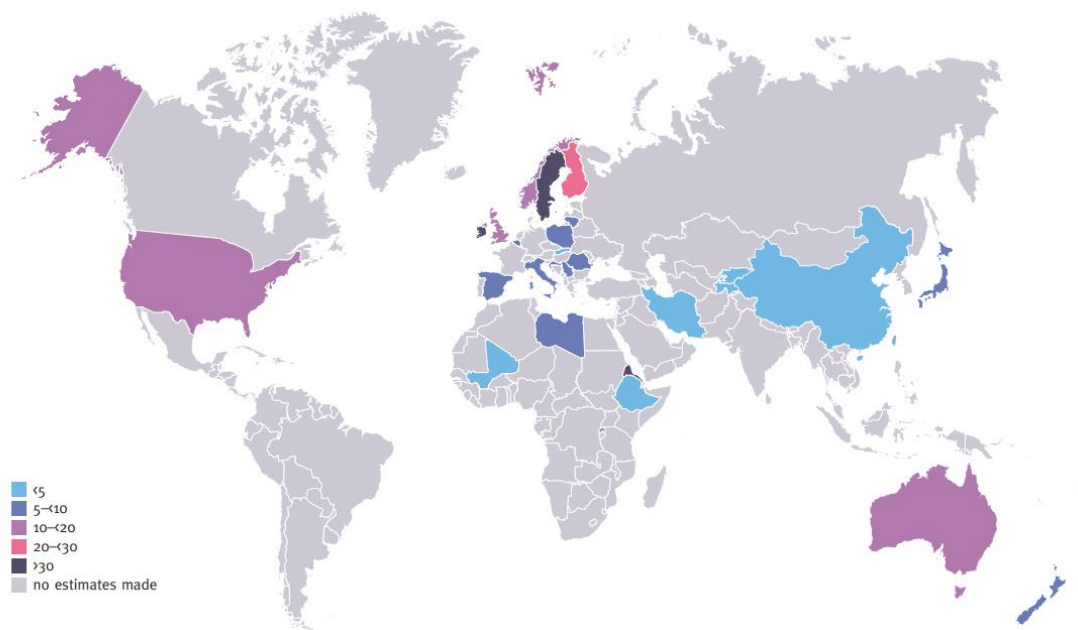


Figura 10. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en el mundo en adultos de 20-40 años. Incidencia expresada en número de casos por cada 100.000 habitantes/año. Tomado de la 10ª edición de Diabetes Atlas de la International Diabetes Federation, 2019.

En 2022, Harding et al publicaron una revisión sobre la DM1 de inicio por encima de los 19 años en los que recogieron datos de 32 países y regiones²⁶. Dicho estudio arroja entre sus conclusiones que los datos son escasos, que la incidencia es menor en Asia y mayor en el norte de Europa, que la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, que es dudoso que la incidencia caiga conforme avanza la edad y que la incidencia no parece haber cambiado a lo largo de los años. Además, se comenta que posiblemente la incidencia de DM1 este subestimada ante posibles errores diagnósticos como DM2.

1.4.2.2 Datos en España

El informe de la IDF sitúa a España en el décimo puesto a nivel mundial, con una incidencia de 9,9 c/10⁵h-a, con datos correspondientes a 1987-1990.

La revisión de Harding et al²⁶ recoge datos de Goday et al en Cataluña en 1987-1990³⁹, Morales-Pérez et al en Badajoz en 1992-1996⁴⁰ y los datos en adultos del ya mencionado

estudio de Forga et al entre 2009-2016³³. Estos estudios sitúan a España con una incidencia levemente superior a 10 c/10⁵h-a entre los 20-40 años.

Los datos más actuales corresponden al estudio en Navarra de Goñi et al³⁶ que muestra una incidencia entre los 15-29 años de 13,3, entre 30-44 años de 8,1 y en mayores de 44 años de 2,1 c/10⁵h-a.

No existe ningún estudio a nivel nacional sobre la incidencia en adultos en los diferentes territorios.

1.4.2.3 Datos en Asturias

En el análisis por grupos de edad del estudio de Mayoral et al, en edad adulta se halló una incidencia de 8,06 c/10⁵h-a entre los 15-30 años y de 7 c/10⁵h-a entre los 30-40 años³⁸.

1.5. Cetoacidosis diabética al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

La CAD es una complicación aguda de la DM1 caracterizada por hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. Síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal son los más frecuentemente asociados a la CAD, que puede evolucionar a edema cerebral, coma y muerte.

La International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) define la CAD como hiperglucemia, pH <7,3 o bicarbonato sérico <18 mmol/l y presencia de cetonemia o cetonuria; y la gravedad de esta en leve, moderado o grave según pH o bicarbonato en <7,30 o <18 mmol/l, <7,20 o <10 mmol/l o 7,10 o <5 mmol/l, respectivamente⁴¹. La valoración de la gravedad en adultos se categoriza atendiendo a valores de pH o bicarbonato en leve si <7,30 o <18 mmol/l, moderado ante <7,25 o <15 mmol/l y grave en caso de <7,00 o <10 mmol/l¹⁹.

1.5.1 Prevalencia

La prevalencia de CAD al diagnóstico de la DM1 es heterogénea. Usher-Smith et al publicaron en 2021 una revisión con datos de 31 países en distintas regiones del mundo en la que mostraron una prevalencia de CAD en menores de 15 años que oscilaba desde el 12,8 al 80%⁴². Los países con menor prevalencia fueron Suecia, República Checa y Canadá mientras que las cifras más elevadas se registraron en Emiratos Árabes Unidos, Arabia Saudí y Rumania. En 2020, Cherubini et al⁴³ publicaron un estudio en el que se incluyeron 13 países con características similares a España, con una prevalencia media del 29,9% en menores de 15 años.

En España, Oyarzabal et al⁴⁴ publicaron en 2012 un estudio con datos entre 2004-2008 con participación de 11 unidades de diabetes pediátrica repartidas por la geografía nacional. Se informó de una prevalencia de CAD del 39,5%. El estudio de Conde Barreiro et al³² de 2013 recogió la prevalencia de CAD en 8 comunidades. La región con una prevalencia mayor fue la Comunidad Valenciana con un 77%, seguida de Cantabria con

un 39%. La menor prevalencia se dio en Extremadura y Galicia, con un 21 y 28,44%, respectivamente. En dicho estudio no se incluyeron datos de prevalencia en Asturias. En 2022, Leiva-Gea et al⁴⁵ publicaron datos sobre prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en menores de 15 años en 9 hospitales españoles. Sus datos mostraron una prevalencia del 36% entre 2015-2019 y del 48% en 2020-2021, que atribuyeron a la pandemia por la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). También en 2022, Goñi et al³⁶ aportaron datos de Navarra en 2009-2020. La prevalencia en el conjunto de la muestra fue del 26,5%, apreciándose una disminución por grupos de edad a partir de los 15 años.

1.5.2 Evolución de la prevalencia

En los últimos años diversos estudios han alertado de un incremento de la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1. La publicación de Cherubini et al⁴³ informa de un incremento estadísticamente significativo, con un porcentaje anual de cambio del 0,1% (Figura 11). Destaca la situación de Alemania, Australia y Estados Unidos con porcentaje anual de cambio del 1,2, 2,0, y 6,5% respectivamente. Por el contrario, Italia fue el único país con disminución de la prevalencia, con -1,6%. En 2020, Todd et al⁴⁶ publicaron datos de Colorado entre 2010-2017, con un aumento de la prevalencia del 41 al 59,3%. En 2021, Jensen et al⁴⁷ indicaron un aumento del 35,3% en 2010 al 40,6% en 2016 en diferentes regiones de Estados Unidos.

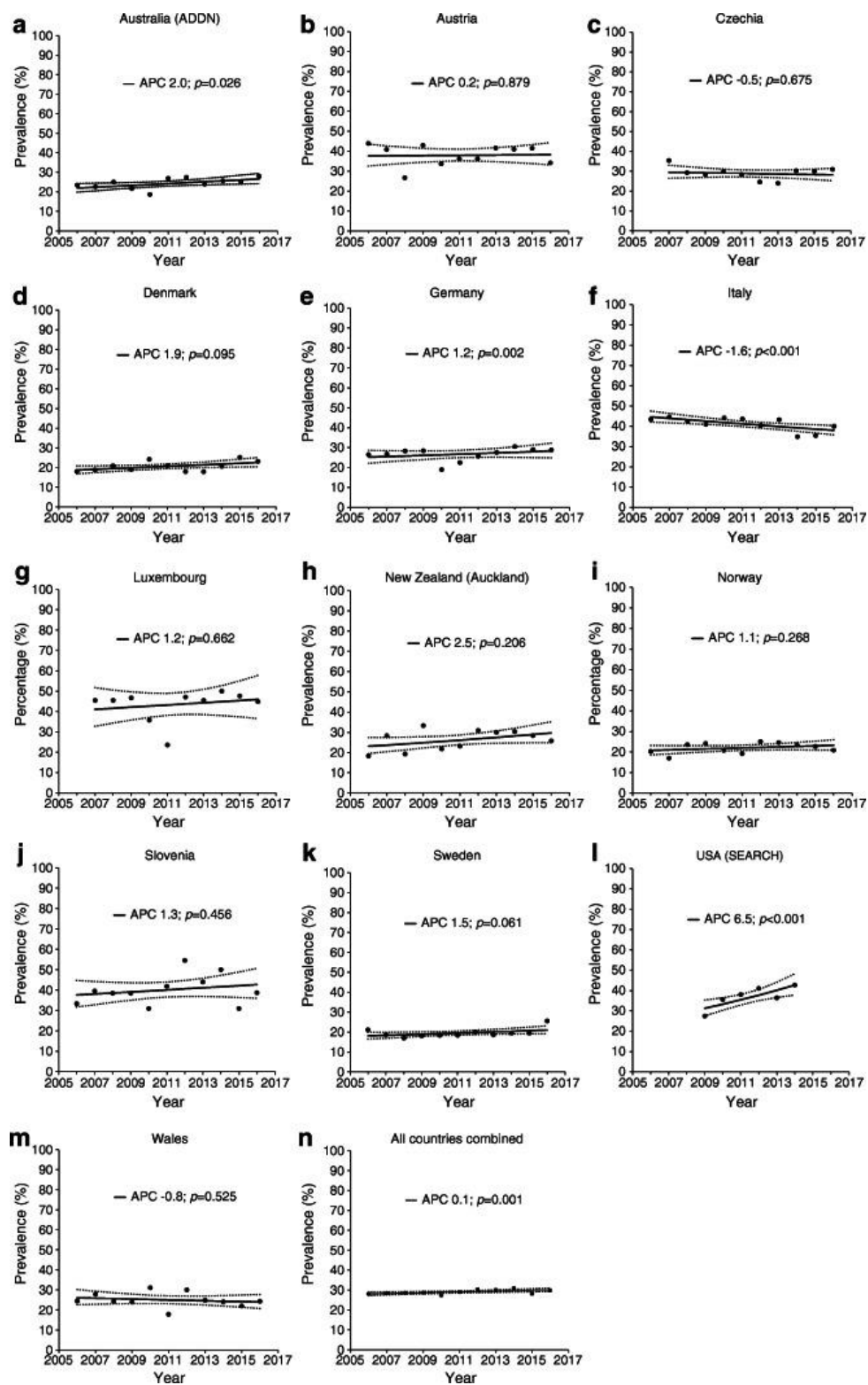


Figura 11. Prevalencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años y porcentaje anual de cambio en diferentes países y la combinación de todos ellos. Tomado de Cherubini et al, Diabetologia, 2020.

En nuestro país, estudios como los de Oyarzabal et al⁴⁴ y Goñi et al³⁶ no comunican cambios significativos en la prevalencia de la CAD al diagnóstico de DM1. Aunque sí se aprecia en Leiva-Gea et al⁴⁵, atribuido en este caso a la pandemia por COVID-19.

1.5.3 Factores que influyen en la prevalencia

Una menor edad al diagnóstico de DM1 supone un factor de riesgo de CAD^{48,49}, con una prevalencia del 43,4% entre los 0-4 años en Goñi et al³⁶ en Navarra o del 59.7% en el primer año de vida en Cherubini et al⁴³ (Figura 12). En esta revisión se observa un descenso de la prevalencia entre los 5-9 años hasta el 25,5% y un nuevo aumento en adolescentes hasta el 29,5%, mismo patrón que el observado en el estudio navarro.

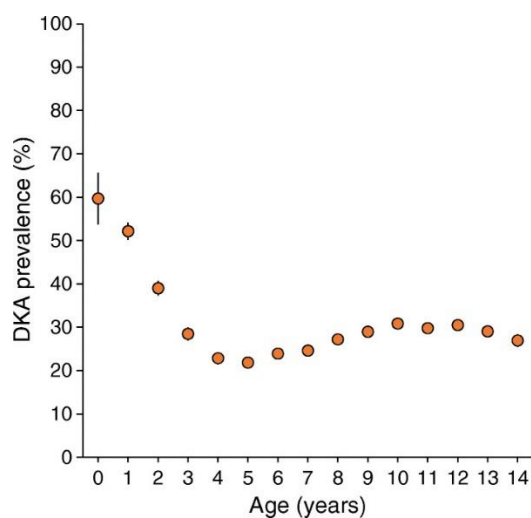


Figura 12. Prevalencia media de cetoadicidosis diabética al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 según edad. Tomado de Cherubini et al, Diabetologia, 2020.

Con respecto al sexo, Dabalea et al⁵⁰ encontraron mayor riesgo en varones, mientras que en la revisión de Cherubini et al⁴³ no se encontraron diferencias entre los 0-4 años ni entre los 10-15 años, pero sí mayor prevalencia en varones entre los 5-10 años.

Además de la edad y el sexo, son múltiples los factores que influyen en una mayor o menor prevalencia de CAD al diagnóstico de la DM1. Revisiones como la realizada por Große et al⁵¹ en 2018 indican que la latitud influye en dicha prevalencia, de tal modo que aquellos países más cercanos al Ecuador presentan una mayor prevalencia que aquellos más alejados. En este mismo estudio se concluye que un mayor índice de desarrollo humano repercute en una menor prevalencia de CAD. Rewers et al⁵², en una revisión del estudio Search for Diabetes in Youth Study, apreciaron un aumento de la prevalencia de CAD en familias con menores ingresos económicos, menor cobertura sanitaria y menor nivel educacional de los padres. En otro estudio del mismo autor, se encontró además que la historia familiar de primer grado de DM1 supone un elemento protector ante la CAD⁵³. De manera global, estos estudios confluyen en que un mayor conocimiento de la enfermedad supone un reconocimiento precoz y con ello una actuación más temprana que evita la CAD.

1.5.4 Influencia de la cetoacidosis diabética en el pronóstico de la enfermedad

La CAD, además de ser una complicación aguda de la DM1 potencialmente mortal, ensombrece el pronóstico de la enfermedad. Duca et al⁵⁴ en un estudio con seguimiento prospectivo a más de 3364 personas diagnosticadas antes de los 18 años indicaron que, independientemente de la raza y la cobertura sanitaria, aquellos pacientes sin CAD al diagnóstico de DM1 presentaban una HbA1c en la evolución posterior 1,4% inferior a aquellos con CAD grave y 0,9% inferior que aquellos con CAD leve o moderada (Figura 13). Ghetti et al⁵⁵ compararon la función cognitiva a los 2-6 meses del diagnóstico de DM1 en función del desarrollo de CAD. Encontraron puntuaciones menores en pruebas de memoria y asociación en aquellos pacientes que presentaron CAD. Además, el coeficiente intelectual en aquellos con CAD moderada o grave fue menor cuanto menor había sido el pH en la CAD.

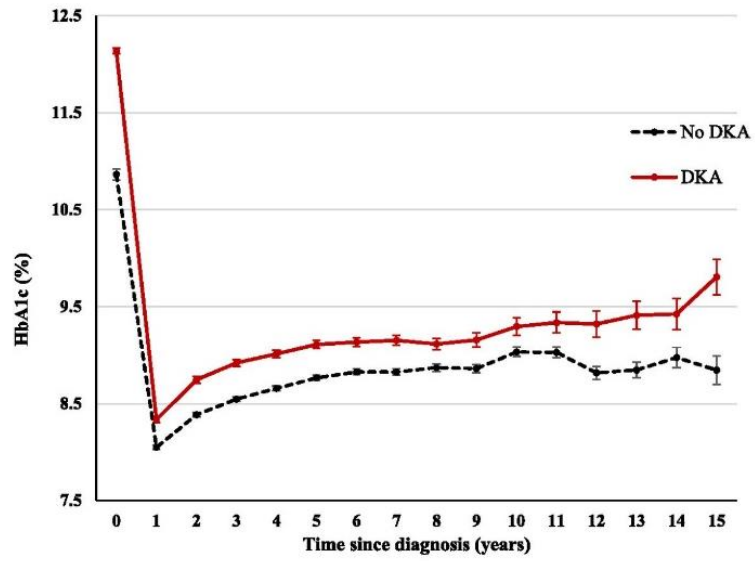


Figura 13. Evolución de la hemoglobina glicosilada en función de cetoacidosis diabética al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1. Tomado de Duca et al, Diabetes care, 2017.

1.6. Reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1

La DM1 y la DM2 son dos enfermedades caracterizadas por la hiperglucemia, pero presentan una fisiopatología y un manejo terapéutico distinto. Mientras que la DM1 se define por una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas que ocasiona un déficit de insulina, la DM2 se caracteriza por resistencia a la insulina, sin participación del sistema autoinmune.

1.6.1 Dificultad diagnóstica en adultos

A pesar de su diferente origen, la distinción entre ambas entidades puede ser difícil, particularmente en adultos. La clasificación de las diversas entidades de DM se basa en criterios etiológicos, lo que puede ser difícilmente aplicable en la práctica clínica habitual. De hecho, Thomas et al indican que el 40% de los adultos por encima de los 30 años que desarrollan DM1 son erróneamente diagnosticados, frecuentemente como DM2⁵⁶. Estudios como el realizado por Muñoz et al muestran que el error diagnóstico aumenta conforme lo hace la edad⁵⁷ (Figura 14). Esto tiene especial relevancia si se tiene en cuenta que el 40% de los diagnósticos de DM1 se producen por encima de los 30 años⁵⁸.

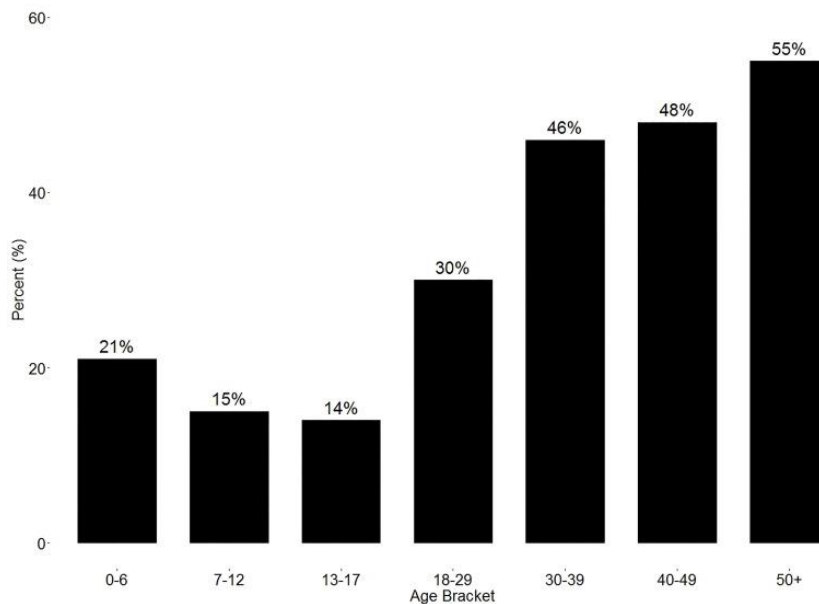


Figura 14. Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 inicialmente mal diagnosticados según grupo de edad. Tomado de Muñoz et al, Clinical diabetes, 2019.

En 2021, Leslie et al realizaron una revisión sobre el reto del diagnóstico de la DM1 en adultos⁵⁹. En ella enumeran las cinco causas principales del error diagnóstico en estos pacientes:

1. Falta de conocimiento de que la DM1 no se limita a la infancia y adolescencia.
2. La inmensa mayoría de las personas que desarrollan DM a edad adulta presentan DM2 lo que ejerce un sesgo de confirmación.
3. Los criterios clínicos clásicos de la DM1, como el índice de masa corporal (IMC) o el síndrome metabólico, pueden ser malos discriminadores, especialmente dado el incremento de la obesidad en la población general.
4. Las características clínicas del inicio de la DM1 en adultos como la lenta evolución metabólica pueden confundir con la DM2.
5. Falta de conocimiento y accesibilidad a biomarcadores de utilidad en la distinción entre DM1 y DM2.

Ante esta situación, se recomienda mantener un alto nivel de sospecha de DM1, especialmente en aquellos adultos menores de 35 años, IMC <25 kg/m², pérdida de peso no intencionada, mal control metabólico sin tratamiento con insulina, historia de CAD,

glucosa >360 mg/dl, historia personal de enfermedades autoinmunes y/o antecedentes familiares de DM1 u otras enfermedades autoinmunes^{2,60}.

Shields et al realizaron en 2015 una revisión de la literatura en busca de características clínicas útiles en la diferenciación entre DM1 y DM2⁶¹. Hallaron que la edad, el tiempo hasta la insulinización y el IMC son los elementos más discriminativos, pero ninguna es perfecta. La edad es la característica más distintiva, pero contribuye a identificar DM1 con edades tempranas y DM2 con edades más avanzadas. La necesidad de insulina en los primeros 3 años desde el diagnóstico es sugestivo de DM1, sin embargo, es dependiente de la atención sanitaria recibida y del deseo del paciente^{56,60}. Con respecto al IMC, la mayoría de los adultos con DM e IMC <25 kg/m² padecen DM2⁶².

En 2021, Holt et al presentaron el consenso de la ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) sobre el manejo de la DM1 en adultos⁶³. En dicho consenso se recomienda la valoración de la autoinmunidad pancreática ante sospecha de DM1 y ante positividad considerar la enfermedad como DM1 (Figura 15). En caso de negatividad se recomienda la valoración de otras características como la edad, los niveles de péptido-C, el IMC, la pérdida de peso o la complicación en forma de CAD.

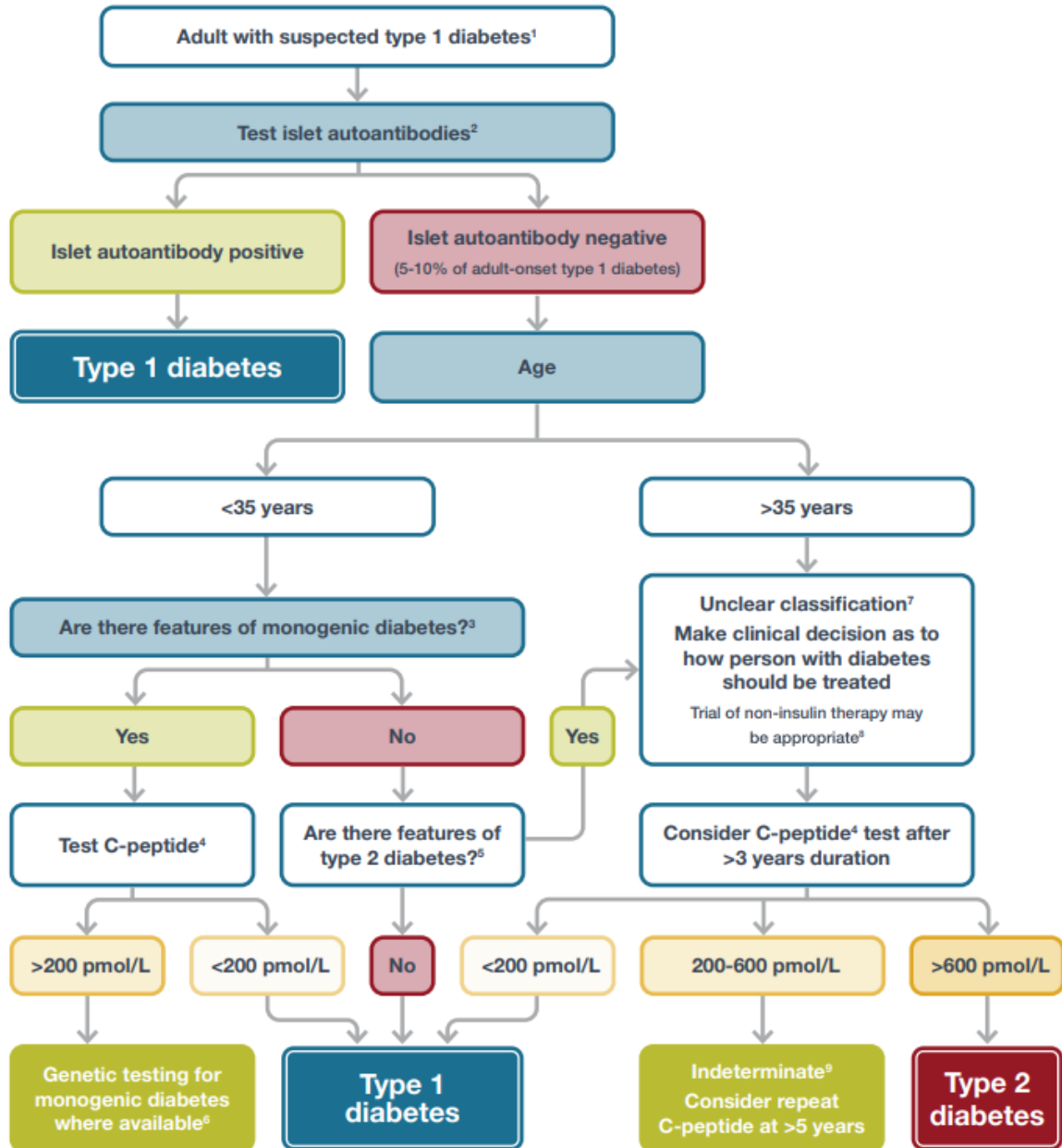


Figura 15. Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha de diabetes mellitus tipo 1 en adultos propuesto en consenso de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes. Tomado de Holt et al, Diabetologia, 2021.

1.6.2 Importancia del correcto diagnóstico

Un correcto diagnóstico desde el inicio de la enfermedad es esencial en el manejo de la DM1. La educación diabetológica y la adecuación de los hábitos de vida son fundamentales por lo que se precisa de mensajes claros y acertados desde el comienzo

de la enfermedad⁵⁹. El error diagnóstico contribuye a la confusión del paciente, en una situación ya de por sí estresante, lo que dificulta el correcto control glucémico⁶⁴. Además, conduce a un uso no adecuado del tratamiento⁵⁶, en este sentido, el error diagnóstico se correlaciona con la aparición de CAD⁶⁵. Además, fármacos utilizados de manera habitual en el manejo de la DM2 como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) pueden aumentar el riesgo de CAD en DM1, especialmente si se desconoce la situación de insulinopenia⁶⁶. Otras actuaciones sanitarias como el manejo de la DM1 en la hospitalización o en el perioperatorio requieren de un adecuado diagnóstico para evitar la discontinuación del tratamiento con insulina⁵⁷. Por último, ser diagnosticado de DM2 dificulta el acceso a tecnología en DM1 como la monitorización continua de la glucosa o la infusión continua de insulina, herramientas que favorecen el control de la enfermedad y aumentan la calidad de vida del paciente⁵⁶.

1.6.3 Distinción entre diabetes mellitus tipo 1 y diabetes autoinmune latente en adultos

La DM tipo LADA, denominada por la OMS como "Slowly evolving immune-mediated diabetes"⁶⁷, es un concepto clásicamente definido como DM en pacientes mayores de 35 años con características clínicas compatibles con DM2, pero con autoinmunidad positiva⁶⁸.

La distinción de la DM1 y la LADA es controvertida. La OMS separa esta entidad de la DM1 y la introduce en el grupo de formas híbridas de DM. Sin embargo, la guía anual de la ADA incluye en su clasificación a la LADA dentro de la categoría de DM1. Además, especifica que todas las formas de DM mediadas por destrucción autoinmune de la célula beta pancreática son consideradas como DM1². En el consenso realizado por la ADA y la EASD solo se hace referencia en una única ocasión a la LADA⁶³. Concretamente para indicar que sigue en discusión si es una forma más leve de DM1 o una mezcla de pacientes con DM1 o DM2. En esta línea se posiciona Jones et al en una revisión de 2021⁶⁸, indicando que se necesitan nuevos enfoques que permitan diagnósticos más próximos al pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

La confusión entre DM1 y LADA puede tener repercusión en el manejo de la enfermedad. El acceso de los pacientes etiquetados como LADA a tratamientos y herramientas

reservados para DM1, como los antes mencionados monitores de glucosa o infusores de insulina, puede verse entorpecida ya que los criterios de financiación especifican DM1.

Justificación

2. Justificación

La DM1 es una enfermedad crónica con una importante repercusión sanitaria y socioeconómica. Por ello, desde las principales sociedades científicas se recomienda una evaluación periódica de su epidemiología. En Asturias el último estudio sobre la incidencia de la DM1 fue publicado en 2017 con datos de 2002-2011 por lo que es necesario realizar un nuevo estudio que actualice estos datos. Solo conociendo la magnitud de la enfermedad se puede realizar una correcta planificación de su abordaje.

En abril de 2017 se incluyó en Asturias el análisis del anticuerpos anti-ZnT8 como parte del estudio autoinmune de la DM1. Es necesario realizar una valoración de la aportación de esta medida al diagnóstico de la enfermedad.

La CAD es una complicación grave potencialmente fatal y que empeora el pronóstico de la DM1. Se ha reportado un aumento de la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en países de nuestro entorno. No existe ningún estudio en Asturias que analice su prevalencia por lo que son necesarios datos en este sentido.

La distinción entre la DM1 y DM2 puede ser un reto diagnóstico mientras que el manejo terapéutico entre ambas entidades es muy diferente. Concretamente, existe un predominio a considerar como DM2 a personas con DM1 de inicio en edad adulta. Ante esta situación es necesario realizar estudios que muestren esta realidad y ayuden a la identificación de estos casos.

Objetivos

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal:

1. Conocer la incidencia de DM1 en Asturias entre 2011-2020

3.2. Objetivos secundarios:

1. Analizar la evolución de la incidencia de la DM1 en los años estudiados y con respecto a estudios previos.
2. Estudiar la distribución etaria de los nuevos diagnósticos de DM1.
3. Determinar el estado de autoinmunidad pancreática en los nuevos diagnósticos de DM1.
4. Evaluar la efectividad de la incorporación de anti-ZnT8 en el diagnóstico de DM1.
5. Valorar la utilidad de un estudio escalonado de la autoinmunidad pancreática.
6. Conocer la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en menores de 19 años.
7. Analizar si se han producido cambios en la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en menores de 19 años durante los años estudiados.
8. Investigar factores que pueden influir en la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1.
9. Determinar la frecuencia de pacientes diagnosticados de DM1 que anteriormente habían sido clasificados como DM2.
10. Definir las características de los pacientes erróneamente diagnosticados como DM2.
11. Valorar la repercusión en el control metabólico de la reclasificación diagnóstica de DM2 a DM1.

Material y métodos

4. Material y métodos

4.1 Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional descriptivo realizado en población del Principado de Asturias entre los años 2011-2020, ambos incluidos.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, número de proyecto 2020.323.

4.2 Criterios de inclusión

1. Residencia en el Principado de Asturias en el momento del diagnóstico de DM1.
2. Diagnóstico de DM1 conforme a la definición establecida para el estudio.
3. Diagnóstico entre los años 2011-2020, ambos incluidos.

4.3 Definición de diabetes mellitus tipo 1

Se ha considerado diagnóstico de DM1 según los siguientes criterios:

1. Cumplimiento de criterios para el diagnóstico de DM establecidos por la ADA.
2. Positividad de anticuerpos pancreáticos. Se ha considerado positividad si anti-GAD >10, anti-IA-2 >10 y/o anti-ZnT8 >20 unidades/ml, medido mediante ELISA de RSR (Cardiff, UK).
3. En caso de indeterminación de anticuerpos o negatividad de estos se han considerado las características clínicas como edad de inicio de la DM, IMC, necesidad de uso de insulina o péptido-C; en unión con el criterio del profesional sanitario responsable de cada caso.

4.4 Fuente de datos

Se ha obtenido el registro de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 y anti-ZnT8) del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Central de Asturias, que centraliza dicho análisis para todas las áreas sanitarias de Asturias, contando con datos registrados desde junio 2014. Se han estudiado todos los pacientes con positividad para alguno de los anticuerpos mencionados.

Además se ha obtenido el registro del Servicio de Salud del Principado de Asturias de ingresos hospitalarios en relación con DM1 y el registro de DM1 del Servicio de Endocrinología y Nutrición y del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se ha revisado la historia clínica de todos los pacientes para confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión y realizar la recogida de las variables del estudio.

4.5 Variables estudiadas

- a) En todos los pacientes:
 - a. Fecha de Nacimiento.
 - b. Sexo.
 - c. Fecha de diagnóstico.
 - d. Área sanitaria de residencia.
 - e. Antecedentes personales de enfermedad tiroidea autoinmune.
 - f. Antecedentes familiares de primer o segundo grado de DM1.
 - g. Peso y talla.
 - h. Autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA-2, anti-ZnT8).
 - i. Péptido-C.
- b) En aquellos con edad al diagnóstico inferior a 19 años:
 - a. CAD y gravedad de esta según los criterios ISPAD.
 - b. Poliuria y polidipsia y tiempo de evolución de los síntomas.

- c. Pérdida de peso.
- c) En aquellos que previamente al diagnóstico de DM1 hubieran sido considerados como DM2 durante al menos 12 meses:
 - a. Fecha del diagnóstico inicial de DM
 - b. Fecha de la reclasificación diagnóstica a DM1
 - c. HbA1c en el momento de la reclasificación y a los 6 meses.
 - d. Tratamiento antidiabético, hipolipemiante y antihipertensivo en el momento de la reclasificación y a los 6 meses.

4.6 Análisis de los datos

4.6.1 Estudio de la incidencia

Se ha realizado análisis de la incidencia en el conjunto de la muestra y en diferentes agrupaciones etarias con el objetivo de posibilitar la comparación con otros estudios y facilitar la inclusión de los datos en futuras revisiones nacionales o internacionales.

Debido a que solo hay registro de autoinmunidad pancreática desde junio del 2014 en el estudio de la evolución de la incidencia se han realizado dos análisis, uno incluyendo todos los años del estudio y otro entre los años 2015-2020.

4.6.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática

Se han incluido aquellos pacientes diagnosticados de DM1 desde la introducción de anti-ZnT8 en el protocolo de valoración de la autoinmunidad pancreática en Asturias en abril 2017.

Se ha estudiado el estado de autoinmunidad pancreática de estos pacientes en el momento del diagnóstico de DM1.

Para conocer la utilidad de anti-ZnT8 se ha analizado cuántos de estos nuevos diagnósticos presentaban como único elemento de autoinmunidad anti-ZnT8, anti-GAD

o anti-IA-2. Además, se han comparado las características clínicas de los pacientes con anti-ZnT8 con respecto a los negativos.

La propuesta de valoración escalonada se establece con valoración inicial de anti-GAD, estudio posterior de anti-IA-2 si anti-GAD negativo y análisis final de anti-ZnT8 si los dos anteriores son negativos.

4.6.3 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años

Se ha analizado la prevalencia de CAD al debut de DM1 según edad y año de diagnóstico.

Se ha comparado la prevalencia de CAD antes del confinamiento por COVID-19, iniciado en marzo 2020, con los años anteriores.

Se ha analizado la HbA1c, la duración de los síntomas (poliuria y polidipsia) y la pérdida de peso según grupos de edad y año de diagnóstico. Además, se ha estudiado la relación entre el tiempo de evolución de la sintomatología y la prevalencia de CAD y la pérdida de peso. También se ha analizado la prevalencia de CAD en función de antecedentes familiares de DM1.

4.6.4 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1

Se ha analizado la frecuencia de reclasificación diagnóstica con respecto al total de pacientes diagnosticados de DM1 en los años del estudio. Se han comparado las características clínicas de estos pacientes con los correctamente diagnosticados desde el momento inicial. Se ha estudiado la autoinmunidad pancreática en el momento del diagnóstico y en función del tiempo de evolución de la DM.

Se ha comparado el tratamiento prescrito antes y a los 6 meses de la reclasificación, valorando también el cambio en la HbA1c. Además, se ha estudiado de manera independiente la variación en la HbA1c en aquellos pacientes a tratamiento con insulina en modalidad bolo-basal previamente a la reclasificación.

4.7 Análisis estadístico

4.7.1 Software de análisis estadístico

Se han utilizado los siguientes programas de análisis estadístico:

- Epidat 4.2.
- Programa R (R Development Core Team), versión 4.1.3.
- GraphPad Prism, versión 8.0.1 (GraphPad Software Inc., San Diego, EE. UU.)

4.7.2 Análisis descriptivo de los datos

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables cuantitativas calculando medias y medianas como medidas de tendencia central. En caso variables paramétricas se ha utilizado la desviación estándar como medida de dispersión mientras que en aquellas no paramétricas se ha indicado mínimo y máximo.

4.7.3 Estudio de la incidencia

Para el cálculo de la tasa de incidencia se han obtenido datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística. La tasa de incidencia se expresa por 100.000 habitantes-año de riesgo, según grupos de edad, sexo y área sanitaria. Los intervalos de confianza se estimaron al 95% siguiendo la distribución de Poisson.

Para el cálculo estadístico de la razón de la tasa de incidencia se construyeron modelos de regresión de Poisson; aplicando un intervalo de confianza del 95%.

4.7.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática

En la comparativa de las características clínicas en función de la presencia de anti-ZnT8 se ha aplicado T de Student o Mann-Whitney según criterios de normalidad en las variables cuantitativas y chi-cuadrado en aquellas cualitativas.

4.7.5 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años

Se ha construido un modelo de regresión log binaria para obtener una estimación de la razón de prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en los años estudiados. Se ha aplicado el test de Kruskal-Wallis para el análisis de evolución según el año de diagnóstico de la HbA1c, la duración de los síntomas y la pérdida de peso.

En la comparativa de las CAD en función de antecedentes familiares se ha calculado la Odds ratio. Para conocer la relación entre tiempo de evolución y pérdida de peso se ha estimado el coeficiente de correlación de Spearman.

4.7.6 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1

En la comparativa de las características clínicas entre personas con diagnóstico inicial como DM1 y aquellas tras al menos 12 meses de DM2 se ha aplicado T de Student o Mann-Whitney según criterios de normalidad en las variables cuantitativas y chi-cuadrado en aquellas cualitativas.

Se ha aplicado chi-cuadrado en la comparación del tratamiento indicado en el momento de la reclasificación y al a los 6 meses.

Para el estudio estadístico de los cambios en la HbA1c se ha aplicado el test de Wilcoxon.

Resultados

5. Resultados

Entre los años 2011 y 2020 fueron diagnosticados en Asturias 815 nuevos casos de DM1, siendo el 53,13% varones, resultando una media de 81,5 diagnósticos al año. Las características de los pacientes se encuentran recogidos en la Tabla 1.

	Total	Hombres	Mujeres
Pacientes (n)	815	433	382
Edad (años)	34,3±22,1	31,4±20,0	37,7±23,8
IMC (kg/m ²)	22,4±5,9	22,0±5,0	22,8±6,7
<25 (%)	71,1	72,2	70,0
25-30 (%)	19,6	22,2	16,8
>30 (%)	9,3	5,7	13,2
HbA1c (%)	10,7±2,6	10,9±2,6	10,4±2,7
Enfermedad tiroidea autoinmune (%)	15,6	9,3	23,0
Hipotiroidismo (%)	10,7	6,3	15,8
Hipertiroidismo (%)	2,4	0,9	4,0
Antecedentes familiares de DM1 (%)	11,9	10,5	13,8
Autoinmunidad pancreática (%)	94,3	92,6	96,2
Anti-GAD (%)	79,8	74,9	85,3
Anti-IA2 (%)	48,2	44,5	52,2
Anti-Zn (%)	50,7	54,1	47,0
Péptido-C (ng/ml)	0,73 (0,01-6,86)	0,72 (0,01-6,86)	0,74 (0,01-4,3)

Tabla 1. Características de las personas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1 en Asturias entre 2011 y 2020.

La media de la edad al diagnóstico fue de $34,32 \pm 22,07$ años con un rango entre 1 y 96 años. La edad media en menores de 19 años fue de $9,85 \pm 4,46$ años, $10,48 \pm 4,45$ años en varones y $9,00 \pm 4,36$ años en mujeres. Presentaban 30 o más años al diagnóstico 451 pacientes, un 55,34% del total, mientras que contaban con menos de 15 años un 27,61%. La distribución del número de diagnósticos por grupos de edad se puede apreciar en la figura 16.

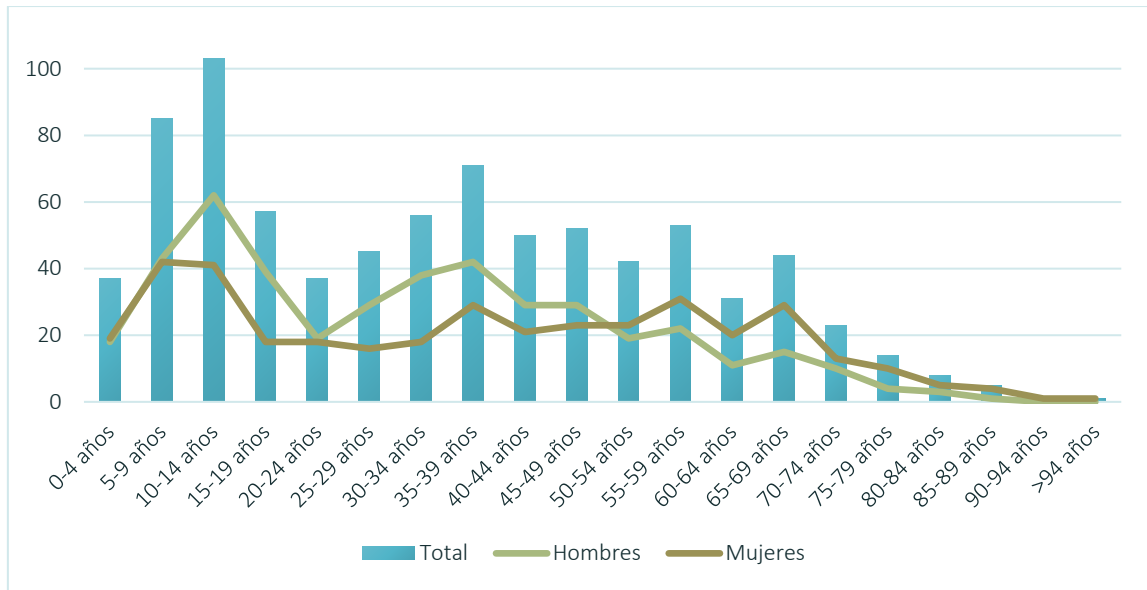


Figura 16. Diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en Asturias entre los años 2011-2020 por grupos de edad según número de casos.

5.1 Estudio de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1

5.1.1 Incidencia en Asturias

La tasa de incidencia de DM1 en Asturias durante el periodo estudiado fue de 7,82 c/10⁵h-a (7,29 - 8,37), siendo de 8,70 c/10⁵h-a (7,90 - 9,56) en hombres y 7,01 c/10⁵h-a (6,33 - 7,75) en mujeres. La incidencia por grupos de edad fue la siguiente:

- En menores de 15 años: 19,65 c/10⁵h-a (17,17 - 22,39); 20,92 (17,38 - 24,96) en hombres y 18,32 (14,93 - 22,23) en mujeres.
- En menores de 30 años: 15,19 c/10⁵h-a (13,67 - 16,83); 17,14 (14,90 - 19,62) en hombres y 13,15 (11,16 - 15,40) en mujeres.
- En menores de 40 años: 12,84 c/10⁵h-a (11,73 - 14,03); 14,92 (13,25 - 16,74) en hombres y 10,69 (9,26 - 12,28) en mujeres.

La mayor tasa de incidencia por grupos de edad se produjo en el grupo de 10-14 años, siendo de 26,57 c/10⁵h-a (21,69 - 32,22); 31,16 (23,89 - 39,95) en varones y 21,72 (15,59 - 29,47) en mujeres. El segundo pico de incidencia fue en el grupo de 5-9 años, 20,84 c/10⁵h-a (16,64 - 25,76). La tasa de incidencia por grupos de edad y sexo se encuentra expresado en la figura 17 y en la tabla 2.

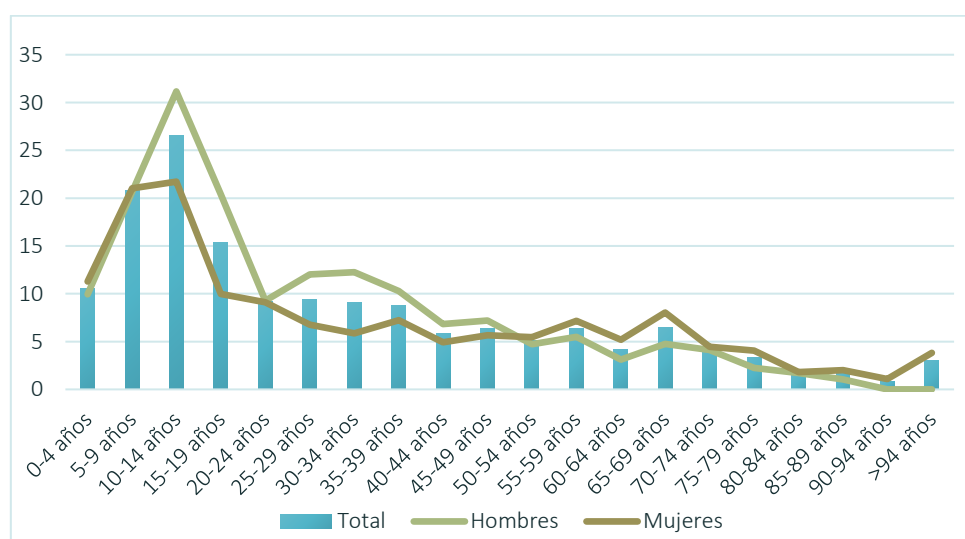


Figura 17. Diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en Asturias entre los años 2011-2020 por grupos de edad según tasa de incidencia.

	n	TI	IC
0-4 años	37	10,59	7,46-14,60
Hombre	18	9,95	5,90-15,72
Mujer	19	11,29	6,80-17,63
5-9 años	85	20,84	16,64-25,76
Hombre	43	20,66	14,95-27,83
Mujer	42	21,02	15,15-28,41
10-14 años	103	26,57	21,69-32,22
Hombre	62	31,16	23,89-39,95
Mujer	41	21,72	15,59-29,47
15-29 años	139	11,11	9,34-13,12
Hombre	87	13,65	10,94-16,84
Mujer	52	8,47	6,32-11,10
30-39 años	127	8,90	7,42-10,59
Hombre	80	11,14	8,83-13,87
Mujer	47	6,63	4,87-8,81
	n	TI	IC
0-20 años	282	18,60	16,49-20,90
Hombre	162	20,79	17,71-24,25
Mujer	120	16,28	13,50-19,47
20-40 años	209	9,06	7,88-10,37
Hombre	128	11,00	9,17-13,07
Mujer	81	7,09	5,63-8,81
40-60 años	197	5,94	5,14-6,82
Hombre	99	6,07	4,93-7,39
Mujer	98	5,81	4,72-7,08
> 60 años	127	3,87	3,23-4,60
Hombre	44	3,14	2,28-4,21
Mujer	83	4,42	3,52-5,47

Tabla 2. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (casos por 100.000 habitantes/año), según grupo de edad y sexo. TI: Tasa de incidencia. IC: Intervalo de confianza.

En el análisis de la incidencia según área sanitaria se aprecia una tasa de incidencia mínima en el área de Cangas del Narcea, 4,86 (2,51-8,48), y máxima en el área de Mieres, 11,04 (8,50-14,10).

En menores de 15 años la tasa de incidencia mínima fue en Mieres, 18,17 (8,31 - 34,49), mientras que la máxima se produjo en Arriondas, 25,42 (13,14 - 44,41). En menores de 40 años la incidencia mínima fue en Cangas del Narcea, 9,54 (3,83-19,65), mientras que la máxima se dio en Mieres, 19,73 (13,67-27,57). El análisis de la tasa de incidencia por áreas sanitarias se encuentra expresado en la tabla 3.

	< 15 años		< 30 años		< 40 años		Total	
	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI
Área I Jario	8	20,26	17	19,87	24	18,48	37	8,50
Área II Cangas del Narcea	4	19,61	6	12,58	7	9,54	12	4,86
Área III Avilés	31	19,98	48	14,81	71	14,95	114	7,87
Área IV Oviedo	83	22,09	132	16,89	170	14,77	288	8,77
Área V Gijón	64	20,36	104	16,39	133	13,74	213	7,24
Área VI Arriondas	12	25,42	18	17,75	22	14,42	29	5,94
Área VII Mieres	9	18,17	19	17,21	34	19,73	64	11,04
Área VIII Langreo	14	20,99	20	14,04	30	13,84	58	8,36

Tabla 3. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1, expresado en casos por 100.000 habitantes/año, según área sanitaria y grupo de edad. TI: Tasa de incidencia.

5.1.2 Evolución de la incidencia

En el análisis por año de diagnóstico se encontró que 2017 fue el año con mayor incidencia con 10,63 (8,74 - 12,81) c/10⁵h-a mientras que 2011 se dio la incidencia mínima con 5,36 (4,07 - 6,93) c/10⁵h-a. Las tasas de incidencia según el año por grupos de edad se muestran en la figura 18 y en la tabla 4.

En menores de 15 años la tasa de incidencia mínima se produjo en 2019, 13,46 (7,53 - 22,19) c/10⁵h-a, mientras que la máxima en 2014, 27,52 (18,82 - 38,85) c/10⁵h-a. En menores de 40 años la tasa mínima de incidencia se produjo en 2019, 10,27 (7,19 - 14,22) c/10⁵h-a, mientras que la máxima se produjo en 2016, 15,43 (11,75 - 19,90) c/10⁵h-a.

El análisis de la evolución de la incidencia entre 2011-2020 mostró una razón de la tasa de incidencia de 5,28 (2,79 - 7,85; p <0,001). Por grupos de edad la razón de la tasa de incidencia fue de -2,55 (-6,92 - 2,01; p=0,269) en menores de 15 años; -1,46 (4,93 - 2,12; p=0,419) en menores de 30 años y -0,51 (-0,04-3,12; p=0,781) en menores de 40 años.

El estudio entre 2015-2020 mostró una razón de la tasa de incidencia de -2,53 (-7,18 - 2,35; p =0,304). En menores de 15 años la razón de la tasa de incidencia fue de -4,56 (-13,96 - 5,78; p =0,374); en menores de 30 años -4,98 (-12,38 - 2,99; p =0,215) y en menores de 40 años -3,59 (-11,10 - 4,50; p =0,215).

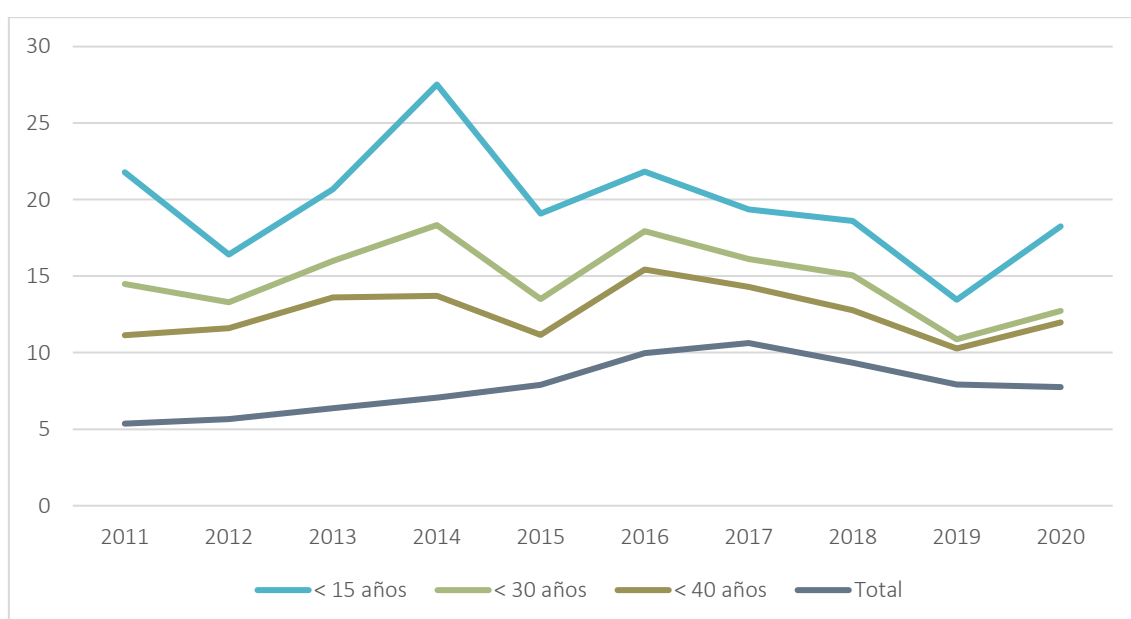


Figura 18. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1, expresado en casos por 100.000 habitantes/año, en total y según grupo de edad en los años estudiados.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
< 40 años										
n	49	50	57	56	44	59	53	46	36	41
TI	11,14	11,60	13,61	13,72	11,15	15,43	14,30	12,78	10,27	11,97
IC	8,24 - 14,73	8,61 - 15,29	10,31 - 17,63	10,36 - 17,81	8,10 - 14,97	11,75 - 19,90	10,71 - 18,70	9,35 - 17,04	7,19 - 14,22	8,59 - 16,24
< 30 años										
n	39	35	41	46	33	43	38	35	25	29
TI	14,49	13,29	15,99	18,34	13,50	17,94	16,12	15,06	10,88	12,72
IC	10,30 - 19,81	9,26 - 18,49	11,47 - 21,69	13,42 - 24,46	9,29 - 18,96	12,99 - 24,17	11,41 - 22,13	10,49 - 20,95	7,04 - 16,06	8,52 - 18,27
< 15 años										
n	25	19	24	32	22	25	22	21	15	20
TI	21,78	16,40	20,67	27,52	19,08	21,83	19,35	18,60	13,46	18,26
IC	14,09 - 32,15	9,87 - 25,61	13,25 - 30,76	18,82 - 38,85	11,96 - 28,89	14,13 - 32,23	12,13 - 29,29	11,51 - 28,43	7,53 - 22,19	11,15 - 28,20
Total										
n	58	61	68	75	83	104	110	96	81	79
TI	5,36	5,66	6,37	7,06	7,90	9,98	10,63	9,33	7,92	7,75
IC	4,07 - 6,93	4,33 - 7,27	4,94 - 8,07	5,56 - 8,85	6,29 - 8,79	8,15 - 12,09	8,74 - 12,81	7,56 - 11,40	6,29 - 9,84	6,14 - 7,67

Tabla 4. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1, expresado en casos por 100.000 habitantes/año, según grupo de edad y año. TI: Tasa de incidencia. IC: Intervalo de confianza.

5.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

De los 304 pacientes diagnosticados de DM1 desde la introducción de anti-ZnT8 en abril del año 2017, el 94,41% presentaban autoinmunidad pancreática. La prevalencia de anti-GAD fue del 74,01%, anti-IA-2 del 45,07% y anti-ZnT8 del 48,03%. La distribución según grupos de edad se muestra en la figura 19.

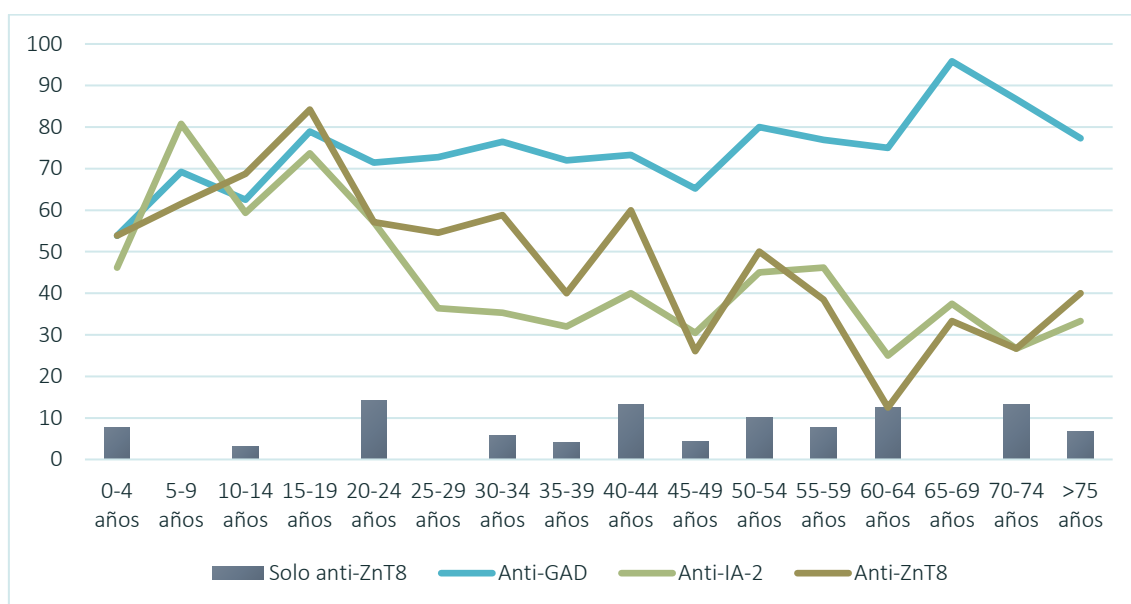


Figura 19. Prevalencia de autoinmunidad pancreática (líneas) y de autoinmunidad únicamente anti-ZnT8 (columnas) según edad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 entre abril 2017 y diciembre 2020 en Asturias.

5.2.1 Utilidad de anti-ZnT8

El 5,59% de los pacientes presentó como único anticuerpo positivo el anti-ZnT8, mientras que en el caso de anti-GAD y de anti-IA-2 fue del 31,58% y 6,91%, respectivamente. Por grupos de edad, el 2,22% de los menores de 20 años presentaron autoinmunidad únicamente anti-ZnT8, el 5% de los pacientes entre 20 y 40 años y el 7,79% de los mayores de 40 años.

En los pacientes con autoinmunidad anti-ZnT8 la edad al diagnóstico fue inferior a aquellos sin anti-ZnT8 ($32,8 \pm 22,8$ vs $45,5 \pm 22,6$ años, $p < 0,0001$). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características clínicas ni analíticas, como se muestra en la tabla 5.

	Anti-ZnT8 Positivo	Anti-ZnT8 Negativo	p
n	146	158	-
Edad (años)	$32,8 \pm 22,8$	$45,5 \pm 22,6$	$< 0,0001$
HbA1c (%)	$11,1 \pm 2,4$	$11,2 \pm 2,5$	0,811
CAD (%)	22,55	30	0,679
IMC (kg/m^2)	$22,2 \pm 7,7$	$21,87 \pm 6,6$	0,511
Péptido-C (ng/ml)	0,77 (0,01-4,30)	0,71 (0,01-4,00)	0,401
Antecedentes personales de enfermedad tiroidea autoinmune (%)	12,75	11,27	0,818
Antecedentes familiares de DM1 (%)	23,16	27,69	0,579

Tabla 5. Comparativa de las características clínicas y analíticas en los nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 función de presencia de anticuerpos anti-ZnT8.

5.2.2 Valoración escalonada de la autoinmunidad pancreática

En cuanto a la propuesta del estudio escalonado de la autoinmunidad pancreática, el diagrama de flujo resultante se encuentra representado en la figura 20. Si se hubiera realizado el análisis de manera escalonada se habría evitado el 74,01% de los estudios de anti-IA-2 y el 88,82% de los anti-ZnT8.

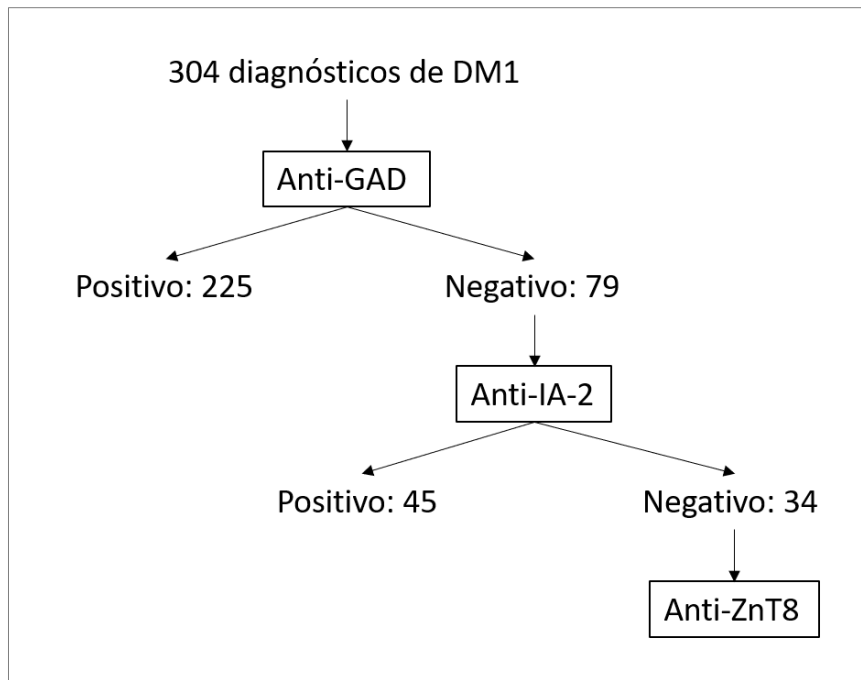


Figura 20. Diagrama de flujo mostrando los resultados de la aplicación de la valoración escalonada de la autoinmunidad a los 304 nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 desde la introducción de anti-ZnT8.

5.3 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años

Se diagnosticaron 267 personas de DM1 con edad inferior a 19 años. De ellas 157 eran varones y 110 mujeres. La edad media fue de $9,85\pm 4,46$ años, $10,48\pm 4,45$ años en varones y $9,00\pm 4,36$ años en mujeres. El 70,93% no tenían antecedentes familiares de DM1 en la familia, el 4,65% sí tenían antecedentes primer grado, el 6,97% de segundo grado y el 17,44% otros grados de antecedente familiar.

5.3.1 Cetoacidosis diabética

5.3.1.1 Prevalencia

El 38,63% de los pacientes debutaron en CAD, el 42,11% de los varones y el 34,23% de las mujeres. En menores de 15 años la prevalencia de CAD fue del 39,91%.

Por grupos de edad, en menores de 5 años se produjo CAD en el 54,05%, en el grupo entre los 5 y 10 años en el 33%, entre los 10 y 15 años en el 38,23% y en mayores de 15 años en el 37,5%. La prevalencia de CAD según edad se muestra en la figura 21. La edad media de los pacientes que debutaron en CAD fue menor que la de pacientes sin CAD, $9,35\pm 4,78$ vs $10,13\pm 4,21$ años, $p=0,2631$.

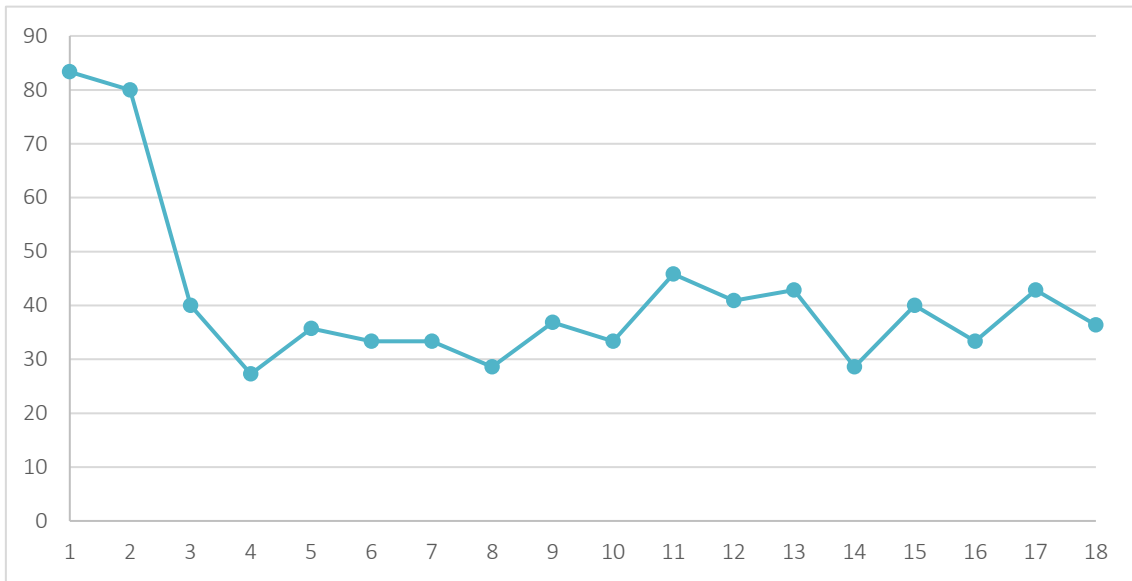


Figura 21. Prevalencia de cetoacidosis diabética (expresado en %) al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 según edad.

5.3.1.2 Evolución de la prevalencia

El año con mayor prevalencia de CAD al diagnóstico fue 2014, con el 50% de los debuts de DM1 en CAD mientras que el año con menor porcentaje fue 2012 con el 22,73%. La evolución de la prevalencia de CAD por año se muestra en la figura 22. Se apreció una tendencia al aumento de la prevalencia en los años estudiados, con una razón de prevalencia de CAD de 1,015 (IC95%: 0,96 - 1,07); $p=0,61$. La prevalencia de CAD durante la pandemia por COVID-19 fue de 47,37%, mientras que previamente era del 37,65%, $p=0,465$.

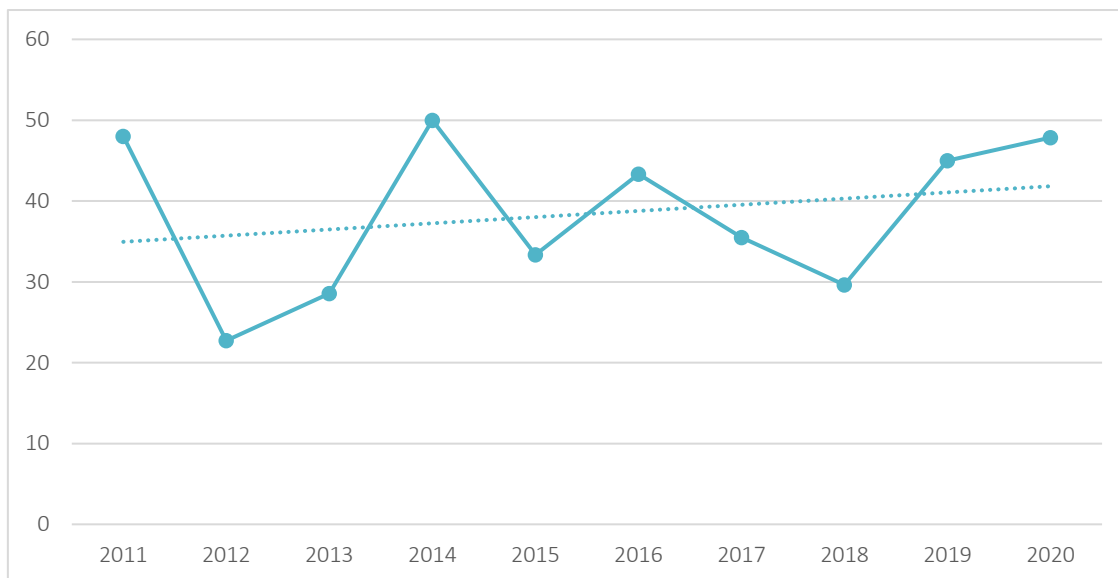


Figura 22. Evolución de la prevalencia de cetoacidosis diabética (expresado en %) al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en función del año de diagnóstico.

5.3.1.3 Gravedad de la cetoacidosis diabética

El 22% de las CAD fueron leves y el 61% moderadas. En el 17% la CAD fue grave, el 19,05% en varones y 13,51% en mujeres. Por grupos de edad, debutaron en CAD grave el 25% de los menores de 5 años, el 3,70% entre los 5 y 10 años, el 25,64% entre los 10-15 años y el 7,14% en mayores de 15 años. No se han producido cambios significativos en la prevalencia de CAD grave en periodo de pandemia por COVID-19, previamente la prevalencia era del 17,20% y desde marzo 2020 fue del 11,11% ($p: 0,6395$).

5.3.1.4 Influencia de los antecedentes familiares

Los resultados del análisis de CAD en función de antecedentes familiares de DM1 se muestra en la tabla 6.

	n	CAD con AF	CAD sin AF	Odds Ratio	IC 95%
Menos de 5 años	37	25%	57,58%	0,246	0,0181-1,863
Entre 5 y 10 años	82	0	37,84%	-	-
Entre 10 y 15 años	94	16,67%	37,50%	0,333	0,028-2,679
Más de 15 años	44	41,67%	43,75%	0,9184	0,248-3,789
Total	257	23,33%	41,41%	0,431	0,167-1,030

Tabla 6. Cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en función de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1.

5.3.2 Hemoglobina glicosilada

La HbA1c al momento del diagnóstico fue de $11,2 \pm 2,3\%$, siendo de $11,2 \pm 2,2\%$ en varones y $11,3 \pm 2,5\%$ en mujeres. En menores de 5 años la HbA1c fue de $9,5 \pm 1,7\%$, en edades entre los 5 y 10 años de $10,5 \pm 2,2\%$, entre los 10 y 15 años de $11,4 \pm 2,4\%$ y en mayores de 15 años de $10,7 \pm 2,4\%$. La HbA1c al diagnóstico según edad se muestra en la figura 23.

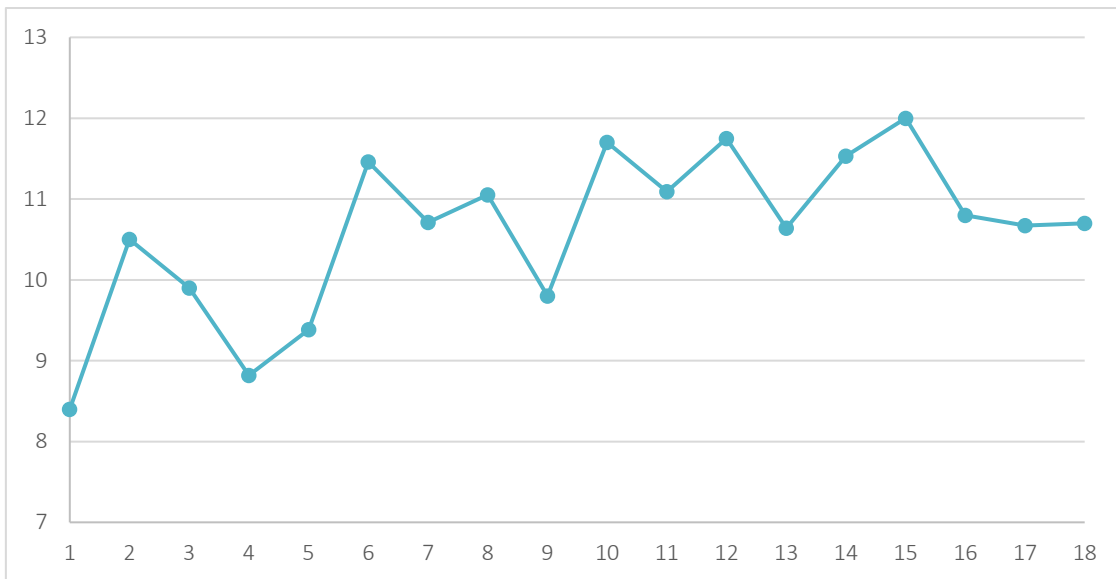


Figura 23. Hemoglobina glicosilada (expresada en %) al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 según edad.

La media de HbA1c más elevada se obtuvo en el año 2020 con $12,1 \pm 1,7\%$ mientras que la mínima se produjo en 2018 con $9,9 \pm 1,9\%$. La HbA1c en función del año de diagnóstico se encuentra representado en la figura 24. No se han encontrado cambios en la HbA1c en los años estudiados, $p=0,099$.

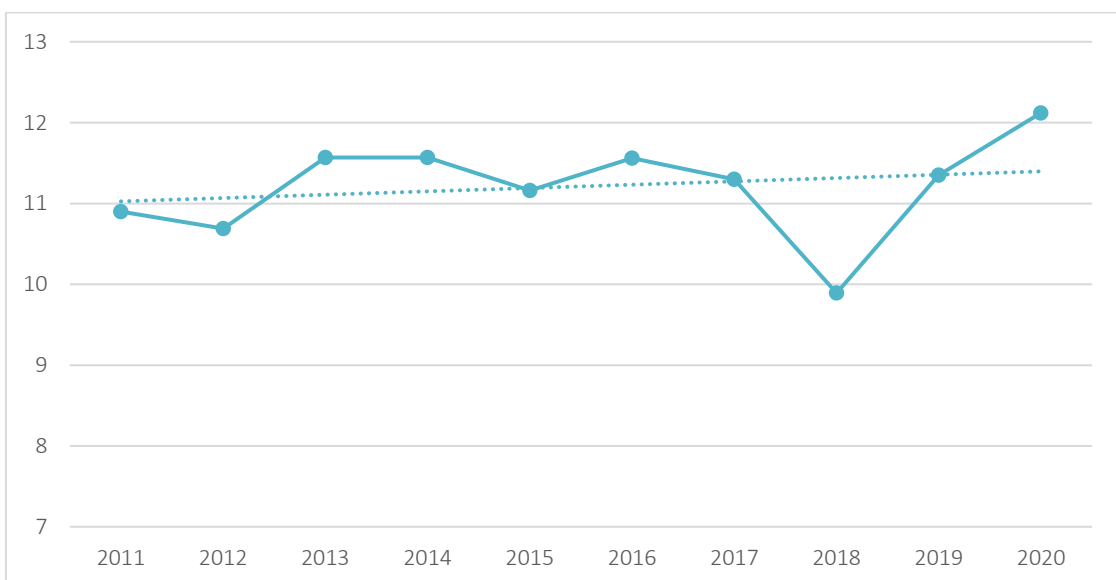


Figura 24. Evolución de la hemoglobina glucosilada (expresada en %) en función del año de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.

5.3.3 Duración de los síntomas

El 90,15% de los pacientes presentaban síntomas al diagnóstico. Entre ellos, el tiempo de evolución de la sintomatología fue de $4,57 \pm 7,64$ semanas, siendo de $3,81 \pm 5,76$ semanas en varones y $5,74 \pm 9,79$ en mujeres. En menores de 5 años la duración de los síntomas hasta el diagnóstico fue de $2,76 \pm 2,91$ semanas, entre los 5 y 10 años de $3,51 \pm 6,19$ semanas, entre los 10 y los 15 años de $4,61 \pm 5,37$ semanas y en mayores de 15 años de $8,89 \pm 14,83$ semanas.

La duración de los síntomas hasta el diagnóstico según el año se encuentra representado en la figura 25. No se han encontrado cambios en el tiempo de evolución de la sintomatología en los años estudiados, $p=0,471$.

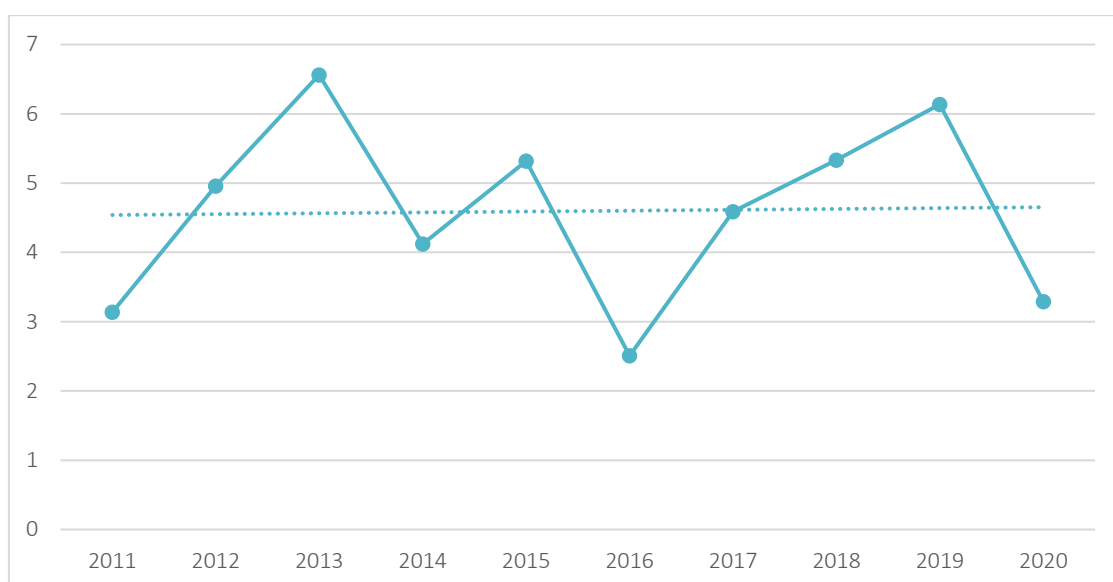


Figura 25. Evolución de la duración de los síntomas (expresada en semanas) en función del año de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.

5.3.4 Pérdida de peso

El 76,59% de los pacientes presentaban pérdida de peso, el 47,12% de ellos habían perdido más del 10% del peso corporal. La pérdida de peso en el momento del diagnóstico fue del $7,56 \pm 7,26\%$ del peso corporal, siendo de $8,16 \pm 7,09\%$ en varones y $6,68 \pm 7,45\%$ en mujeres. Los datos de pérdida de peso por grupos de edad se encuentran en la tabla 7.

	Pérdida de peso corporal (%)	Pacientes con pérdida de peso (%)	Pacientes con pérdida de peso superior al 10% (%)
Menos de 5 años	4,73±5,80	65	42,68
Entre 5 y 10 años	5,34±6,44	70,59	32,26
Entre 10 y 15 años	9,69±7,50	82,93	53,06
Mas de 15 años	7,85±7,44	80	58,82
Total	7,56±7,26	76,59	47,12

Tabla 7. Porcentaje de pérdida de peso al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el conjunto de los pacientes, porcentaje de pacientes con pérdida de peso al diagnóstico y, de ellos, porcentaje de pacientes con pérdida de peso superior al 10%.

El porcentaje de pérdida de peso en el momento del diagnóstico según año se encuentra representado en la figura 26. No se han encontrado cambios en la pérdida de peso en los años estudiados, $p=0,301$.

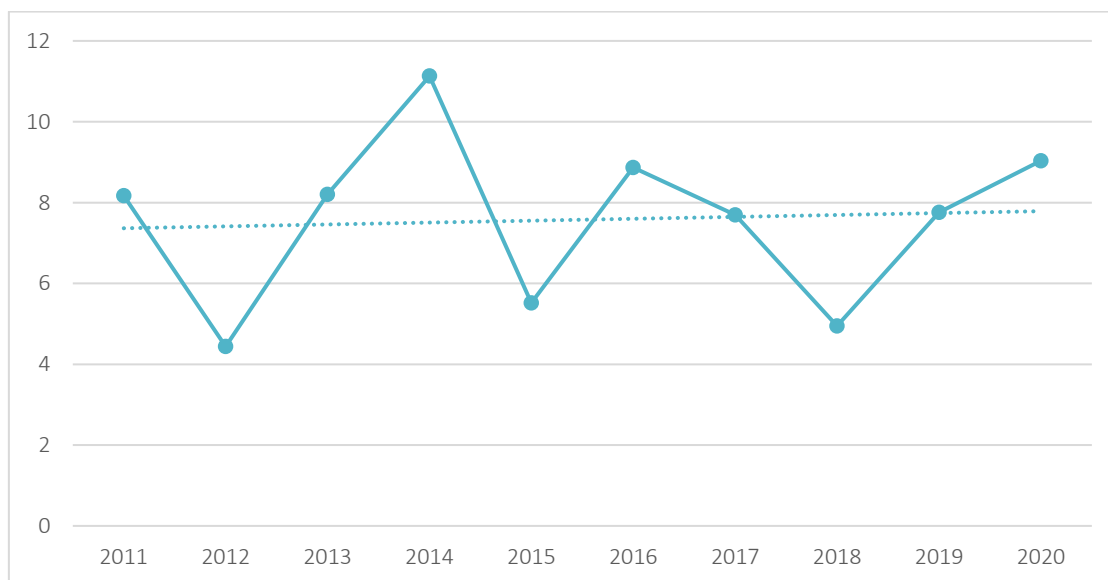


Figura 26. Evolución del porcentaje de peso perdido (expresado en %) en función del año de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1.

5.3.5 Influencia del tiempo de evolución en la prevalencia de CAD y en la pérdida de peso

Aquellos pacientes que debutaron en situación de CAD presentaban una duración de los síntomas superior a aquellos que debutaron sin CAD, $5,63 \pm 9,58$ vs $3,86 \pm 5,94$ semanas, $p=0,0513$. La prevalencia de CAD en función del tiempo de evolución de la sintomatología se encuentra representado en la figura 27a.

La duración de los síntomas fue superior en aquellos con pérdida de peso al diagnóstico, $5,38 \pm 8,25$ vs $2,44 \pm 2,37$ semanas, $p=0,0005$. Existe correlación estadísticamente significativa, $p<0,001$, entre la duración de los síntomas y el porcentaje de peso perdido. En aquellos con más de 4 semanas de sintomatología la pérdida de peso corporal fue significativamente superior a aquellos con menos de 4 semanas, $11,83 \pm 7,48\%$ vs $6,21 \pm 6,40\%$, $p<0,001$. En la figura 27b se muestra el porcentaje de peso perdido en función de la duración de los síntomas.

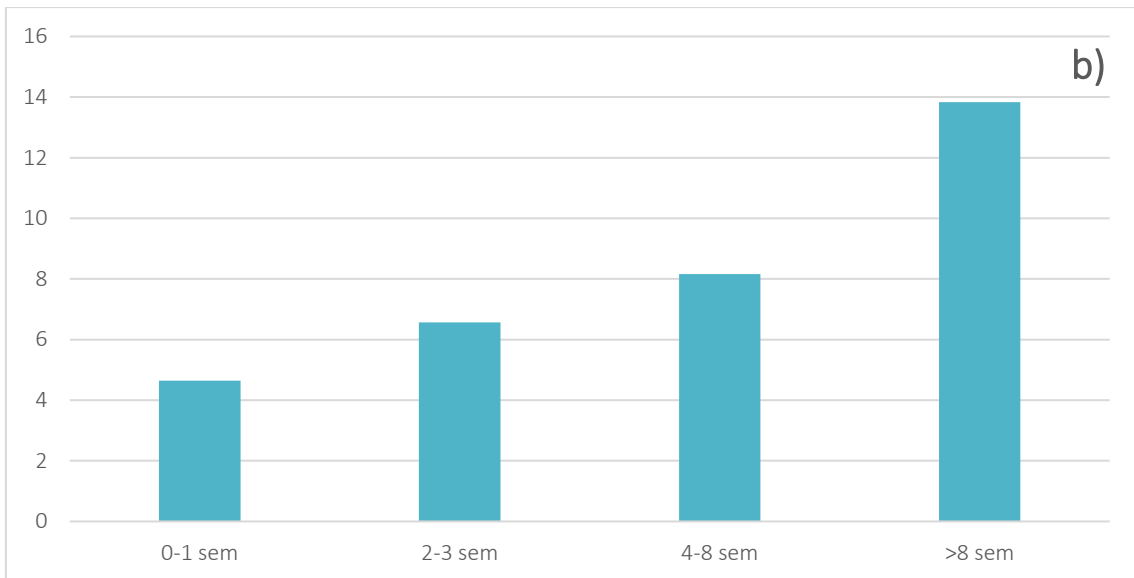
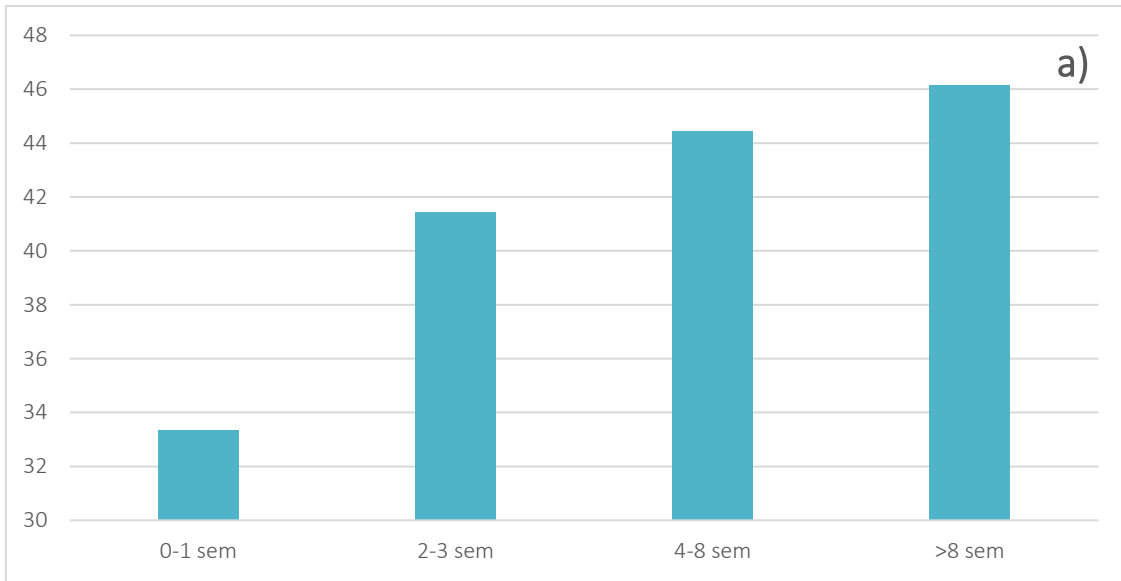


Figura 27. Relación entre la duración de los síntomas (expresado en semanas) y a) Prevalencia de cetoacidosis (expresado en %) y b) Porcentaje de peso perdido (expresado en %)

5.4 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1

Se diagnosticaron de DM1 205 pacientes tras haber sido considerados durante al menos 12 meses como DM2, 100 hombres y 105 mujeres.

La media de pacientes reclasificados captados en los años en los que no se dispone de registro de autoinmunidad, 2011-2013, fue de 3,3 diagnósticos mientras que en los años 2015-2020 fue de 31,3 casos.

5.4.1 Características de los pacientes

Las características de los pacientes se encuentran recogidas en la tabla 8, junto con las características de aquellos pacientes con inicio de la DM en edad superior a 30 años y diagnóstico inicial como DM1. La distribución por grupos de edad de los pacientes reclasificados se muestra en la figura 28a. El porcentaje de pacientes por encima de los 30 años en los que se realizó reclasificación diagnóstica con respecto al total de diagnósticos de DM1 fue del 45,23%; por grupos de edad se muestra en la figura 28b.

	Reclasificación desde DM2			DM1 desde el inicio	p
	Total	Hombres	Mujeres		
Pacientes (n)	205	100	105	247	-
Edad (años)	59,1±12,9	56,2±12,3	61,9±12,9	44,3±12,0	<0,0001
Tiempo de evolución (meses)	93 (12-623)	115 (12-366)	77 (13-623)	-	-
IMC (kg/m ²)	25,7±5,0	25,6±3,8	25,7±5,9	24,6±5,7	0,0209
<25 (%)	53,2	49,3	56,6	60,5	-
25-30 (%)	31,0	38,7	24,1	26,2	-
>30 (%)	15,8	12,0	19,3	13,3	-
HbA1c (%)	9,2±2,1	9,1±2,1	9,2±2,0	11,0±2,8	<0,0001
Uso de insulina (%)	56,5	39,7	70,9	-	-
Enfermedad tiroidea autoinmune (%)	23,3	17,2	29,1	14,4	0,0115
Hipotiroidismo (%)	16,8	12,1	21,4	11,5	0,1063
Hipertiroidismo (%)	5,0	3,0	6,8	2,9	0,2555
Antecedentes familiares de DM1 (%)	12,8	14,5	11,0	12,4	0,9663
Autoinmunidad pancreática (%)	95,5	96,9	94,2	94,0	0,4271
Anti-GAD (%)	82,6	81,6	83,5	84,4	0,6165
Anti-IA-2 (%)	30,3	23,2	36,9	42,1	0,0132
Anti-ZnT8 (%)	28,7	26,5	30,5	49,8	0,0108
Péptido-C (ng/ml)	0,88 (0,01-4,52)	0,88 (0,01-4,52)	0,88 (0,01-3,82)	0,90 (0,01-4,3)	0,1130

Tabla 8. Características de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 tras al menos 12 meses como diabetes mellitus tipo 2 y de aquellos diagnosticados inicialmente de diabetes mellitus tipo 1 de edad superior a los 30 años.

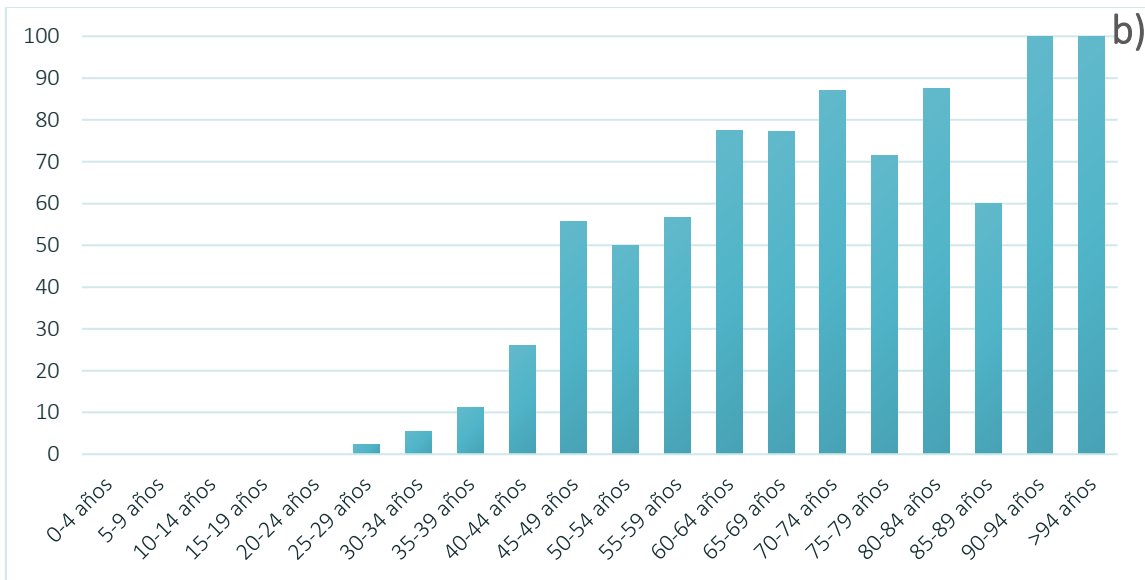
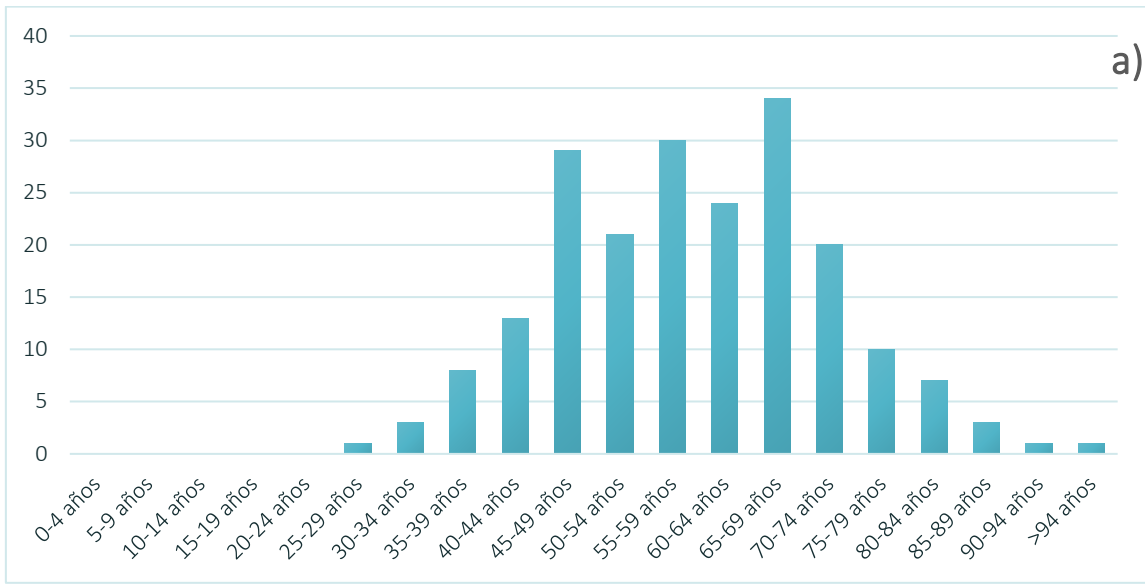


Figura 28. Pacientes según edad diagnosticados como diabetes mellitus tipo 1 tras al menos 12 meses con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 según a) Número de pacientes y b) Porcentaje con respecto al total de diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1.

5.4.2 Autoinmunidad pancreática

El 95,52% de los pacientes presentaba autoinmunidad pancreática. Se obtuvo positividad anti-GAD en el 82,59% de los pacientes, anti-IA-2 en el 30,30% y anti-Zn en el 28,70%. La distribución de la autoinmunidad por grupos de edad se encuentra en la figura 29. La evolución de la positividad de la autoinmunidad pancreática y del péptido-C en función del tiempo de evolución desde el diagnóstico inicial de la DM se muestran en la figura 30.

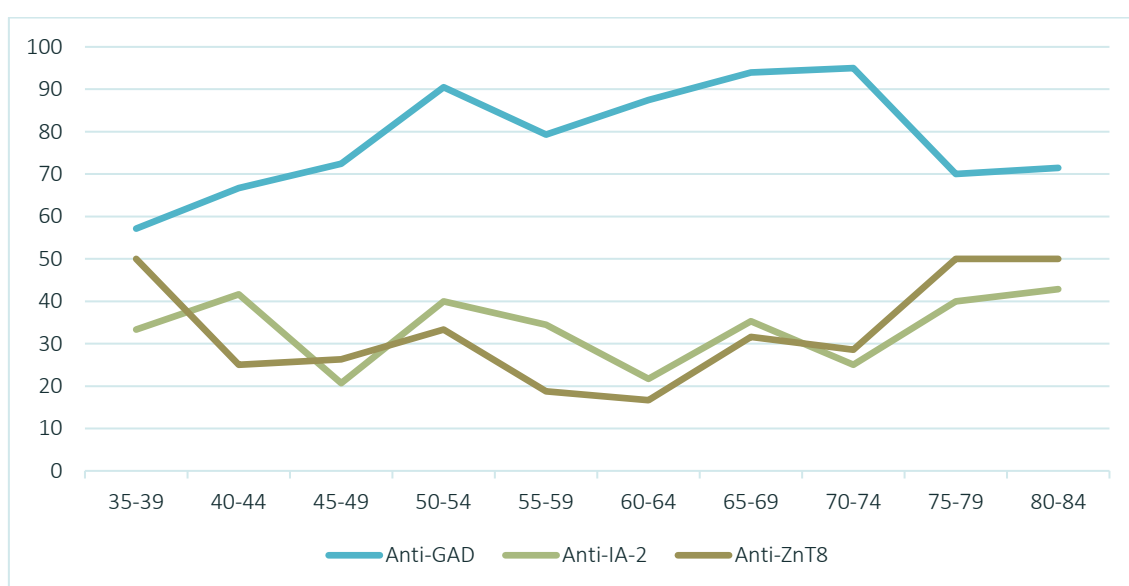


Figura 29. Porcentaje pacientes con positividad para anti-GAD, anti-IA-2 y anti-ZnT8 por grupos de edad en el momento de la reclasificación diagnóstica.

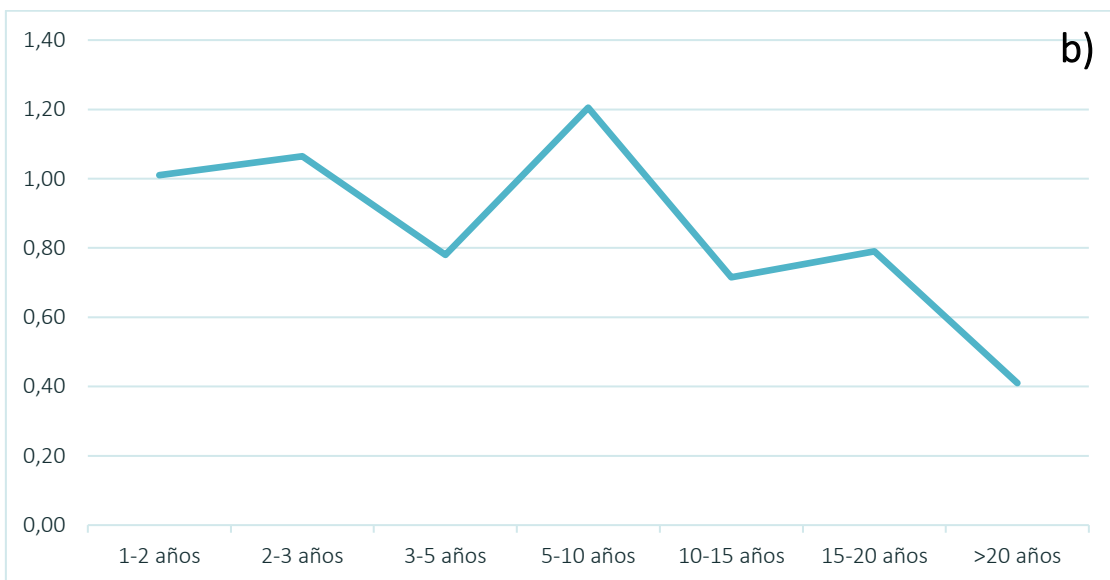
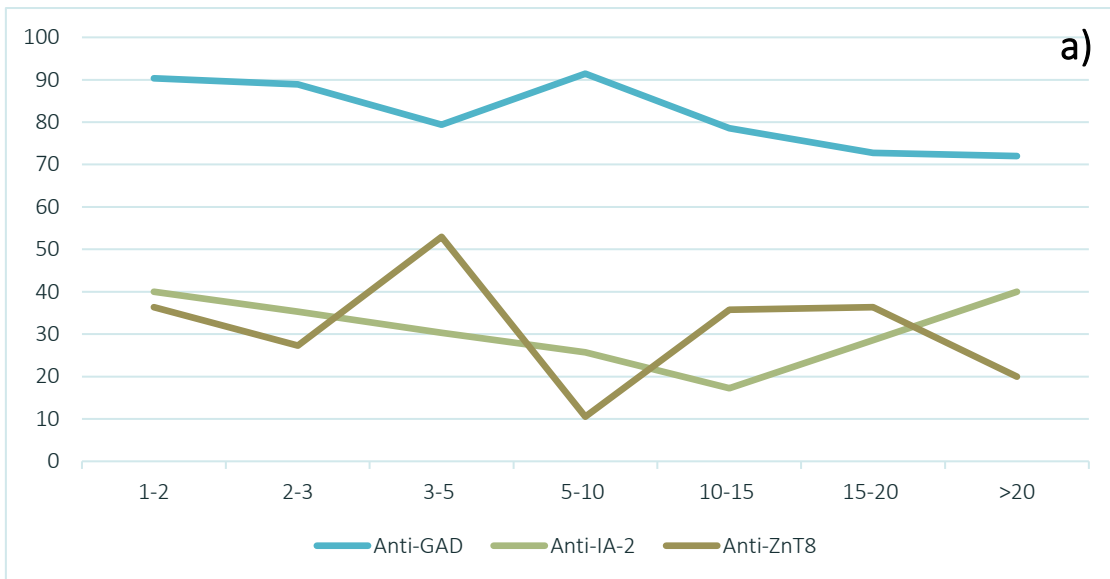


Figura 30. a) Porcentaje pacientes con positividad para anti-GAD, anti-IA-2 y anti-ZnT8 y b) título de péptido-C, en ng/ml, según tiempo de evolución desde el diagnóstico inicial de la diabetes mellitus.

5.4.3 Influencia de la reclasificación en el tratamiento y en el control metabólico

Previamente a la reclasificación como DM1 el tratamiento más usado era la metformina, indicada en el 70,75% de los casos, seguido de la insulina basal, 46,94%, y los iDPP4,

46,26%. A los 6 meses de la reclasificación diagnóstica el tratamiento más usado era la insulina basal, 86,33%, seguido de la insulina rápida, 52,52%, quedando en tercer lugar la metformina, 33,09%. Las modificaciones en el tratamiento se encuentran recogidas en la tabla 9.

	Reclasificación	6 meses	p
Insulina Basal	46,9%	86,3%	<0,0001
Insulina Bolo	19,7%	52,5%	<0,0001
Insulina Mezclas	13,6%	9,4%	0,261
Metformina	70,8%	33,1%	<0,0001
iDPP4	46,3%	23,0%	<0,0001
aGLP1	3,4%	2,2%	0,524
iSGLT2	10,9%	7,2%	0,278
Sulfonilureas	8,8%	1,4%	0,005
Glinidas	8,2%	1,4%	0,008
Pioglitazona	0%	0%	-
Estatina	37,4%	41,7%	0,456
Ezetimibe	0,7%	2,2%	0,287
Antihipertensivo	22,5%	25,2%	0,588

Tabla 9. Porcentaje de uso de fármacos en el momento de la reclasificación diagnóstica y a los 6 meses.

A los 6 meses de la reclasificación se produjo una reducción de la HbA1c de $9,19\% \pm 2,03$ a $7,67\% \pm 1,19$, $p < 0,0001$; representado en la figura 31a. El mayor descenso de HbA1c se obtuvo en aquellos pacientes en los que se inició insulina basal, con una reducción del 2,21% ($9,65\% \pm 1,88$ vs $7,44\% \pm 1,17$, $p < 0,0001$). La introducción de insulina rápida supuso un descenso de la HbA1c de 1,95% ($9,52\% \pm 1,95$ vs $7,57\% \pm 1,13$, $p < 0,0001$).

Se encontraron 22 pacientes que previamente a la reclasificación diagnóstica se encontraban a tratamiento con insulina en modalidad bolo-basal. En el 18,18% de ellos se eliminó del tratamiento antidiabéticos no insulínicos. En la evolución de la HbA1c se halló una reducción de la HbA1c de 0,59%, pasando de $8,47\% \pm 1,60$ a $7,88\% \pm 1,08$ ($p=0,0081$); expresado en la figura 31b.

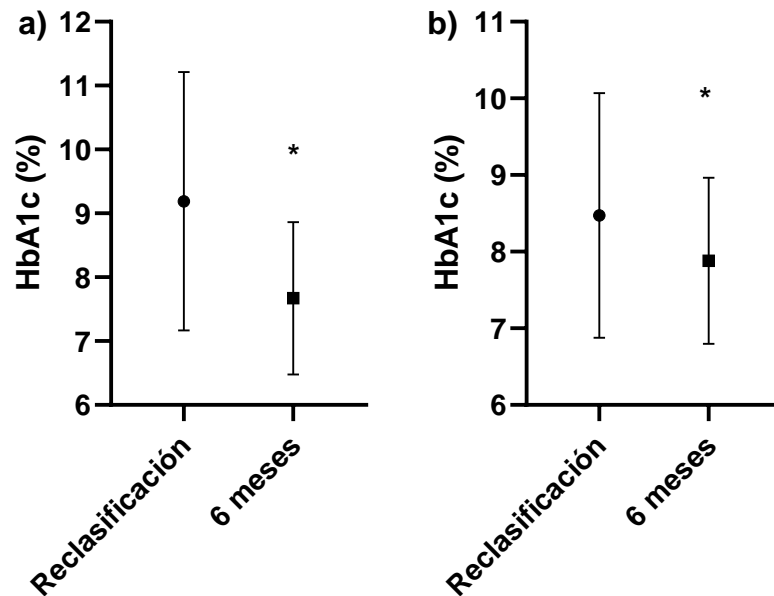


Figura 31. Hemoglobina glicosilada (expresada en %) en el momento de la reclasificación diagnóstica y a los seis meses a) en el conjunto de la muestra y b) en aquellos pacientes que ya tenían tratamiento con insulina en modalidad bolo-basal. Expresado como $\text{media} \pm \text{DS}$.

Discusión

6. Discusión

En Asturias se produjeron entre 2011 y 2020 una media de 81,5 diagnósticos de DM1 al año. Un hecho a destacar es que más de la mitad de los diagnósticos se produjeron por encima de los 30 años, levemente superior a otros estudios internacionales que lo sitúan en el 40%⁵⁸. En Navarra, única región española con datos publicados, el porcentaje de diagnósticos en mayores de 30 años alcanza el 34,93%³⁶, probablemente atribuible a las diferencias en la distribución de la pirámide poblacional, con un porcentaje de población en edad pediátrica superior a la de Asturias. La falta de estudios sobre la incidencia en adultos dificulta la visibilización de esta realidad. En cualquier caso, estos datos han de fomentar la concienciación de que la DM1 no es una enfermedad de inicio exclusivamente en edad infantil, sino que puede aparecer también en edad adulta. El comienzo de la DM1 en edad adulta, además, puede suponer un reto diagnóstico, como se comentará más adelante.

6.1 Estudio de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1

6.1.1 Incidencia en Asturias

De acuerdo con las categorías establecidas por la OMS²⁴, Asturias presenta una alta tasa de incidencia de DM1. La incidencia es de 7,82 c/10⁵h-a en el conjunto de la población, 19,65 c/10⁵h-a en menores de 15 años y 12,84 c/10⁵h-a en menores de 40 años.

La incidencia de DM1 en Asturias en los años 2011-2020 en menores de 15 años es superior a la media reflejada en el estudio a nivel nacional de Conde Barreiro et al del año 2013, situada en 17,69 c/10⁵h-a³². En este sentido, si utilizamos nuestros datos para actualizar dicho estudio, Asturias abandonaría la última posición y sería la octava comunidad con mayor incidencia de DM1. Sin embargo, este ejercicio debería hacerse actualizando también los datos de otras comunidades. A modo de ejemplo, Navarra pasaría de 16,48 a 20,60 c/10⁵h-a³⁶ y los datos de las Islas Canarias podrían actualizarse con datos de Gran Canaria, pasando del 23,20 al 30,48 c/10⁵h-a³⁴. En cualquier caso, una actualización nacional de los datos de incidencia de DM1 es necesaria.

En adultos entre los 20-40 años Asturias tiene una incidencia de 9,06 c/10⁵h-a, muy similar a la informada por la IDF, que sitúa a España como décimo país del mundo con 9,9 c/10⁵h-a con datos de 1987-1990²⁵. En nuestro país, el estudio más reciente, publicado en Navarra³⁶, muestra incidencias similares a las asturianas, aunque no del todo comparables al no coincidir los rangos de edad, con una incidencia de 8,1 entre los 30-44 años mientras que nuestro estudio es de 8,9 entre los 30-39 años. En cualquier caso, la incidencia en Asturias es inferior a la presentada en países como Suecia, Irlanda o Finlandia²⁵.

En Asturias el pico de incidencia de DM1 se produce entre los 10-14 años, en consonancia con la mayoría de los estudios publicados^{33,69}. No se aprecia un adelanto de la edad de diagnóstico al comparar nuestros datos con el estudio previo en la región³⁸, de manera coincidente con los datos de Navarra³³.

Con respecto a la diferencia según el sexo, se observa que el pico de incidencia en mujeres coincide con el de varones, en los 10-14 años. Sin embargo, en mujeres la

incidencia a los 5-9 años se aproxima al pico de incidencia, de hecho, el estudio previo realizado en Asturias presentaba el pico de incidencia en el caso de las mujeres en los 5-9 años³⁸. En nuestro estudio se aprecia además que en menores de 19 años la edad media de aparición de DM1 en mujeres es inferior a la de los varones. Esto nos confirma que la aparición de la enfermedad en niñas se produce a edades más tempranas que en niños.

La tasa de incidencia es mayor en hombres que en mujeres. En el análisis por edad, la incidencia es mayor en mujeres hasta los 9 años, siendo superada por la de varones hasta los 50 años y desde entonces de nuevo con predominio en las mujeres. A pesar de que esta distribución se ha apreciado en algunos estudios⁷⁰, en la mayoría la tasa de incidencia en varones es superior también a edades avanzadas²⁶.

No se han encontrado marcadas diferencias en la incidencia de DM1 en las distintas áreas sanitarias de Asturias. En cualquier caso, este estudio puede ser de utilidad para visibilizar la DM1 en áreas sanitarias en las que el acceso al endocrinólogo pediátrico o al endocrinólogo de adultos resulta más compleja para la persona con DM1.

6.1.2 Evolución de la incidencia

En el análisis de la evolución de la incidencia entre los años 2011-2020 se aprecia un aumento de esta que no se confirma al realizar el estudio entre 2015-2020. En ningún caso se aprecian diferencias en el análisis por grupos de edad (menores de 40 años, menores de 30 años y menores de 15 años), por lo que el aumento de incidencia en el estudio entre 2011-2020 es debido a un incremento en los diagnósticos de DM1 en personas de edad superior a los 40 años.

En el estudio de la reclasificación diagnóstica se observa un aumento de los pacientes captados a partir del año 2015, a consecuencia de la disponibilidad del registro de autoinmunidad pancreática desde junio del 2014. Esta diferencia en la metodología de captación de los pacientes puede justificar esta discrepancia en la evolución de la incidencia en el análisis entre 2011-2020 y 2015-2020.

Por lo tanto, no se aprecia en nuestro estudio un aumento del número de personas con DM1 sino una mejor captura de los pacientes al incorporar el registro de la

autoinmunidad pancreática. A su vez, este hallazgo muestra que utilizar la autoinmunidad pancreática como base de datos en estudios epidemiológicos en DM1 es una herramienta útil en la captación de pacientes, permitiendo una aproximación más cercana a la realidad.

En el estudio previo realizado en la región, en el que se incluyeron pacientes de edad inferior a los 40 años, se encontró, al igual que en nuestro estudio, tendencia no significativa hacia el descenso de la incidencia³⁸. Si comparamos nuestros datos con dicho trabajo se aprecia que la incidencia es superior en 2011-2020 que en 2002-2011. Sin embargo, este aparente aumento de la incidencia responde, de igual manera a lo comentado previamente, a una mejor captura de los datos. En el año 2011, incluido en ambos estudios, Mayoral et al³⁸ captaron 35 nuevos casos mientras que en estudio actual fueron 50 diagnósticos; lo que supone un aumento de la incidencia calculada. Encontramos en el estudio realizado en la comunidad de Madrid por Ortiz-Marrón et al³⁵ un ejemplo de cómo una modificación de la captura de los datos repercute marcadamente en la incidencia de la DM1. En este caso la incidencia fue del 13,7 entre 1997-2013, sin embargo, entre 2014-2016 se cambió la metodología y la incidencia fue de 20,0 c/10⁵h-a.

Por lo tanto, nuestro estudio no muestra un aumento de la incidencia en los años estudiados y el aumento de la incidencia con respecto a estudios previos en Asturias se entiende como consecuencia de una mejor captura de los datos, no a un aumento real de la incidencia. En otras regiones de nuestro país, como en el caso de Gran Canaria³⁴, sí se informa de un aumento del 1,39% anual sin alcanzar la significación mientras que en Navarra, la comunidad con mayor seguimiento de la incidencia de la DM1, Forga et al comunican que en los últimos 40 años se ha producido un aumento de la incidencia, sin embargo, existe estabilización desde el año 2001⁷¹. A nivel global, destaca una tendencia a la estabilización en aquellos países con mayor incidencia y, por lo tanto, mayor concienciación y estudios sobre la enfermedad^{29,30}. Todo ello refuerza la explicación de que el posible aumento epidemiológico de la DM1 responde a una mejor captura de los datos y no a un aumento real de la incidencia.

6.2 Estudio de la autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

En la gran mayoría de los diagnósticos de DM1 se confirma autoinmunidad pancreática. Anti-GAD es el anticuerpo con mayor prevalencia, presentando positividad de manera mucho más frecuente que anti-IA-2 y anti-ZnT8 especialmente a partir de los 20 años. Otros estudios también señalan a los anticuerpos anti-GAD como el principal marcador de autoinmunidad pancreática¹²; por esta razón, el consenso de la ADA y de la EASD para el diagnóstico de DM1 en adultos recomienda su estudio en primer lugar⁶³.

6.2.1 Utilidad del anti-transportador 8 del zinc

La prevalencia de anti-ZnT8 en nuestra muestra se comporta de manera similar a la de anti-IA-2, con predominio en edad pediátrica y descenso en edad adulta, en conformidad con lo apreciado en otros estudios que también indican distribución similar entre ambos anticuerpos^{8,72}. Sin embargo, se ha descrito que anti-ZnT8 presenta una negativización más rápida que anti-GAD y anti-IA-2^{16,73}.

Un hecho a destacar de nuestros resultados es que solamente el 5,59% de los pacientes presentaron como único anticuerpo anti-ZnT8. Esto muestra que en la gran mayoría de los pacientes se podría haber diagnosticado DM1 sin necesidad de este.

La prevalencia de anti-ZnT8 es mayor a edades más tempranas, sin embargo, no se aprecian otras diferencias en las características clínicas de los pacientes con autoinmunidad anti-ZnT8 con respecto a aquellos sin anti-ZnT8, al igual que otros estudios como los realizados por Dahl et al⁷⁴, Grace et al⁷⁵ y Winter et al⁷⁶ que indican además que anti-ZnT8 no supone cambios en el pronóstico de la enfermedad.

Por lo tanto, anti-ZnT8 es un anticuerpo que en la mayoría de las ocasiones no aporta información adicional al diagnóstico de DM1, no se relaciona con características clínicas diferenciales en los pacientes y, de acuerdo con otros estudios, no supone cambios en el pronóstico. Estos hechos invitan a la reflexión y al estudio sobre la utilidad de su medida.

6.2.2 Valoración escalonada de la autoinmunidad pancreática

Teniendo en cuenta que la presencia de un único marcador de autoinmunidad pancreática en una persona con DM indica etiología autoinmune y con ello el diagnóstico de DM1^{63,76}, se planteó la posibilidad de realizar el estudio de la autoinmunidad de manera escalonada. De este modo, anti-ZnT8 solo sería analizado en caso de negatividad de anti-GAD y anti-IA-2. En nuestra muestra se podría haber evitado el 88,82% de las valoraciones. Además, dada la prevalencia de anti-GAD, también se podrían evitar gran parte de las valoraciones de anti-IA-2.

Por ello, la implementación de la valoración escalonada en la rutina diagnóstica permite aplicar la valoración autoinmune de manera más eficiente y disminuir el gasto sanitario.

6.3 Estudio de la prevalencia de cetoacidosis diabética y otras características al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años

6.3.1 Prevalencia

La prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 entre 2011 y 2020 en menores de 19 años en Asturias fue del 38,63% mientras que en menores de 15 años fue del del 39,91%. Esta prevalencia es levemente superior a la reflejada en el estudio más reciente publicado en España con datos en menores de 15 años, en el que Leiva-Gea et al⁴⁵ indican una prevalencia del 36% en la comunidad de Madrid entre 2015 y 2019. También la prevalencia de CAD fue levemente inferior en la revisión nacional realizada por Oyarzabal et al⁴⁴ con datos de 2004-2008, que mostraba una prevalencia del 39,5 % en menores de 15 años. Si tomamos como referencia el estudio sobre epidemiología de la DM1 en España publicado en 2013 por Conde Barreiro et al³² en que se informa de la prevalencia de CAD en 8 comunidades autónomas, Asturias sería la segunda comunidad española con mayor prevalencia. Con respecto a otros países de nuestro entorno, en los que se aprecia una prevalencia media del 29,9% en menores de 15 años de acuerdo con la revisión de Cherubini et al⁴³, nuestro estudio muestra datos claramente superiores. Por lo tanto, Asturias presenta una prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 levemente superior a otros estudios realizados a nivel nacional y muy superior a otros países de características similares al nuestro.

La prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 en nuestro estudio es superior en los primeros años de vida, en concordancia con lo comentado en otros estudios epidemiológicos^{32,43,46}. Este hecho se explica por una destrucción más intensa de las células beta pancreáticas a estas edades⁷⁷. En nuestro estudio, la HbA1c, la duración de los síntomas y la pérdida de peso menor en el grupo de edad más joven apoya esa entrada más precoz en CAD.

6.3.2 Evolución de la prevalencia

No se han producido cambios estadísticamente significativos en la prevalencia de la CAD en los años estudiados, sin embargo, se aprecia una tendencia al incremento de esta. En Asturias no existen datos previos con los que poder realizar comparaciones, sin embargo, estudios a nivel nacional como Oyarzabal et al⁴⁴ o Conde Barreiro et al³² muestran a inicios de siglo prevalencias similares o levemente inferiores a las nuestras. A su vez, Oyarzabal et al⁴⁴ comentan en su estudio no apreciar diferencias con otros previos. Por lo tanto, la prevalencia de CAD al diagnóstico de DM1 presenta en nuestro medio una estabilización o leve aumento, contrario al objetivo de su descenso al que se debería aspirar. Además, estudios a nivel mundial como el de Cherubini et al⁴³ muestran un aumento significativo de la prevalencia.

La pandemia por COVID-19 ha supuesto un reto en la atención sanitaria. Diversos estudios como los realizados en Canadá⁷⁸, Alemania⁷⁹ o Israel⁸⁰ han comunicado un aumento de la prevalencia de CAD y de CAD grave, con tasas que han aumentado del 45,6% al 68,2%, del 24,5% al 44,7% y del 38,9% al 58,2%, respectivamente, si se comparan datos de 2019 y 2020. En España, Leiva-Gea et al⁴⁵ también han comunicado en la Comunidad de Madrid un aumento de CAD desde el 36% entre 2015-2019 al 48% en 2020-2021. En Asturias, el incremento de la prevalencia de CAD a consecuencia de la pandemia por COVID-19, del 37,7 al 47,4%, es menos marcado que en los estudios mencionados y no se han producido cambios en cuanto a la gravedad de la CAD.

6.3.3 Factores que influyen en la prevalencia de cetoacidosis diabética

Nuestro estudio muestra que la prevalencia de CAD aumenta con la duración de los síntomas, es decir, como se ha descrito en otros estudios, la CAD se asocia con el retraso en el diagnóstico de la DM1^{65,81}. Además, en nuestros datos se observa que la duración de los síntomas hasta llegar al diagnóstico es superior a las 4 semanas. Por lo tanto, una estrategia clara de actuación es reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y la actuación sobre la enfermedad. Para ello, es fundamental el reconocimiento temprano de los síntomas.

Interpretando que aquellas personas con DM1 y sus familiares tienen un mayor conocimiento sobre la enfermedad y con ello una mayor capacidad para reconocer estos síntomas, se ha valorado la influencia de presentar antecedentes familiares de DM1 en la prevalencia de CAD^{53,65,82}. Nuestros datos, de acuerdo con estudios previos, muestran en todos los grupos de edad analizados que la prevalencia es menor en aquellos pacientes con antecedentes familiares; siendo esta influencia más marcada cuanto menor es la edad de diagnóstico, posiblemente por una mayor atención a los cuidados del menor. Por lo tanto, el conocimiento de la enfermedad es de utilidad para la disminución de la prevalencia de CAD.

Basado en lo comentado anteriormente se han desarrollado diversas campañas poblacionales de información y concienciación sobre la DM1 y su sintomatología. Estas actuaciones, aunque heterogéneas entre sí, han mostrado una reducción de la CAD al diagnóstico⁸³. En Stuttgart, una campaña realizada entre 2015 y 2017 mostró una reducción de la prevalencia de CAD desde el 28% al 16%⁸⁴. En una revisión sistemática publicada en 2021 por Cherubini et al⁸³ se indica una reducción de la CAD del 7,20% al comparar el mismo área antes y después de la campaña y del 35,71% al comparar áreas donde se intervino con respecto a otras donde no se realizó intervención. Como elementos fundamentales de una adecuada campaña se considera clave el foco poblacional al que deben ir dirigida (familiares con niños, profesores y profesionales sanitarios) y la necesidad de renovarla cada cierto tiempo.

6.3.4 Pérdida de peso al diagnóstico

Nuestro estudio muestra que prácticamente la mitad de los pacientes que presentaban pérdida ponderal habían disminuido más del 10% el peso corporal, y que esta pérdida se correlaciona de manera estadísticamente significativa con la duración de los síntomas. Por lo tanto, campañas como las comentadas anteriormente que permiten la detección precoz de la enfermedad no solo contribuyen a evitar CAD sino también a minimizar la pérdida de peso.

6.4 Estudio de la reclasificación diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2 a diabetes mellitus tipo 1

El 45,23% de los diagnósticos de DM1 en mayores de 30 años habían sido considerados previamente como DM2. Este porcentaje es superior al reflejado en otros estudios como los de Muñoz et al⁵⁷ o Thomas et al⁵⁶ que muestran una frecuencia en torno al 40%, a pesar de que en nuestro caso se ha considerado un margen de ajuste diagnóstico de 12 meses.

El tiempo de evolución con un diagnóstico erróneo es muy elevado, mostrando una mediana de casi 8 años. Por lo tanto, el error diagnóstico es frecuente y esta clasificación equivocada perdura en el tiempo. Esto, como ya se ha comentado, supone importantes repercusiones en la atención sanitaria que recibe el paciente, en el control metabólico y en el tratamiento prescrito.

6.4.1 Características de sospecha

La edad es la característica que presenta una mayor diferencia entre aquellos directamente diagnosticados como DM1 y aquellos erróneamente clasificados como DM2. La mayoría de los casos de reclasificación presenta una edad entre los 45 y 70 años, siendo el intervalo con mayor número de pacientes el de 65-69 años. Sin embargo, en el análisis de la frecuencia de reclasificación diagnóstica en función de la incidencia de DM1 se aprecia que aumenta conforme aumenta la edad. Esta distribución se ha mostrado en otros estudios⁵⁷ y se explica por el menor nivel de sospecha de DM1 que se produce en edades más avanzadas. Teniendo en cuenta que el 40% de los nuevos casos de DM1 se producen por encima de los 30 años⁵⁸, debemos conocer que la edad no es un elemento discriminatorio y que sospechar DM1 únicamente en menores de 35 años aumenta el riesgo de error diagnóstico.

Aquellos pacientes directamente diagnosticados como DM1 presentaban un IMC inferior a los reclasificados. En estos apreciamos que más de la mitad de los pacientes se encontraban en situación de normopeso, lo que aumenta el nivel de sospecha de DM1.

Sin embargo, casi un tercio se situaban en sobrepeso y un 15,82% en obesidad. De nuevo, nos encontramos con una característica clínica que puede ayudar a la distinción diagnóstica pero que puede favorecer el error en pacientes con características alejadas del perfil habitual de la DM1, es decir, en sobrepeso y obesidad. Esto tiene especial relevancia si tenemos en cuenta el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población general⁸⁵, que supone un aumento de los diagnósticos de DM1 en rangos elevados de IMC.

Nuestros pacientes reclasificados presentaban un mal control metabólico, con una HbA1c media superior al 9%; aunque inferior a los diagnosticados inicialmente como DM1 al encontrarse ya a tratamiento antidiabético. La dificultad para el control glucémico es otro indicador de sospecha de posible error en el diagnóstico⁵⁹. La necesidad del uso de insulina, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, es otro de estos indicadores⁶¹. Sin embargo, en nuestra muestra casi la mitad de los pacientes no utilizaban insulina, sobre todo en los varones. Por lo tanto, se trata de pacientes con mal control metabólico y un uso, teniendo en cuenta esto, escaso de insulina; lo que nos muestra que el uso de insulina no es una característica discriminatoria fiable, aunque sí puede serlo la necesidad de la misma para conseguir un buen control metabólico.

La asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune y DM1 está ampliamente descrita^{86,87}. En nuestro estudio casi un cuarto de los pacientes tenía autoinmunidad tiroidea, principalmente en mujeres. Encontramos, por lo tanto, otra característica que invita a replantear el diagnóstico. La mayor frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes reclasificados puede ser debida al mayor tiempo de evolución de la activación autoinmune.

6.4.2 Autoinmunidad pancreática

Una vez establecida la sospecha diagnóstica, el principal test analítico recomendado es, de acuerdo al consenso de ADA y EASD, la determinación de la autoinmunidad pancreática⁶³. Nuestro estudio muestra que prácticamente la totalidad de los pacientes tenían positividad para alguno de los anticuerpos estudiados. Concretamente, los anti-GAD fueron los que mayor positividad mostraron, con una frecuencia del 82,59%. De

hecho, son precisamente los anticuerpos anti-GAD los que han mostrado, también en otros estudios, frecuencias más altas y, además, mayor capacidad de mantener la positividad en el tiempo^{12,88,89}. En nuestros resultados se observa como anti-IA-2 y anti-ZnT8 presentan menores tasas de positividad en los pacientes reclasificados con respecto a los inicialmente diagnosticados como DM1, probablemente a consecuencia de la negativización de los anticuerpos en el tiempo de evolución de la enfermedad. Por lo tanto, en caso de sospecha diagnóstica de DM1 se recomienda iniciar el estudio con la valoración de los anticuerpos anti-GAD, mientras que el resto de los anticuerpos se analizarían en caso de negatividad de anti-GAD⁶³. De este modo, además del diagnóstico de DM1, se consigue una optimización de recursos.

Sin embargo, en la revisión de Jones et al⁶⁸ se insiste en que la determinación de autoinmunidad pancreática solo está recomendada en aquellos pacientes con sospecha clínica de DM1 y no en el conjunto de pacientes con DM ya que podría conducir a falsos positivos. De hecho, se recomienda la interpretación con cautela al recordar que la presencia de un marcador que puede estar presente en ausencia de enfermedad no debería definir un estado de enfermedad.

6.4.3 Influencia en el manejo

El tratamiento recomendado en la DM1 y en la DM2 es distinto⁹⁰, por lo que es de esperar que la reclasificación diagnóstica implique cambios terapéuticos. En nuestro estudio se aprecia un aumento del uso de insulina basal así como un descenso del uso de antidiabéticos no insulínicos, tal y como corresponde al manejo habitual de la DM1. El uso aún elevado de antidiabéticos no insulínicos puede justificarse porque a los 6 meses no se haya completado el cambio terapéutico. Por otro lado, la reclasificación a DM1 también se traduce en un aumento leve del uso de hipolipemiantes y de antihipertensivos, probablemente basado en que el nuevo diagnóstico supuso un mayor análisis del resto de factores de riesgo cardiovascular.

A los 6 meses de la reclasificación diagnóstica se observa una mejora estadísticamente significativa de la HbA1c. Esto muestra que la adecuación del tratamiento a la DM1 consigue una mejora del control metabólico. Un dato a destacar es que aquellos

pacientes que ya usaban previamente a la reclasificación insulina en modalidad bolo-basal también mejoraron de manera significativa su HbA1c, incluso con retirada de antidiabéticos no insulínicos. Esto nos demuestra la importancia de un correcto diagnóstico incluso más allá del tratamiento farmacológico. La reclasificación diagnóstica a DM1 supone un manejo diferente, con una especial atención en la educación diabetológica y por ello un mayor conocimiento de la enfermedad, que repercute en la mejora del control metabólico.

6.4.4 Limitación en la detección de la magnitud del error diagnóstico.

Un hecho importante es que se han incluido en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de DM2 en los que se sospechó DM1 y finalmente fue confirmada. Sin embargo, es probable que haya muchos pacientes con DM1 que sigan siendo considerados como DM2, por lo que la verdadera magnitud del error diagnóstico es aún desconocida. De hecho, como se ha comentado previamente, en los estudios de incidencia de DM1 en adultos se comenta la posibilidad de infraestimación de los datos ante confusión diagnóstica con DM2²⁶. Esto refuerza la recomendación de mantener un alto nivel de sospecha de DM1 en pacientes con DM con características compatibles, aunque ninguna sea totalmente discriminatoria.

Conclusiones

7. Conclusiones

1. Asturias presenta una incidencia alta de diabetes mellitus tipo 1, con una incidencia global de 7,82 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo de 19,65 c/10⁵h-a en menores de 15 años y de 12,84 c/10⁵h-a en menores de 40 años.
2. Entre los años 2011-2020 se observa un aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 que no se confirma en el estudio entre 2015-2020. No se aprecia en nuestro estudio un aumento del número de personas con DM1 sino una mejor captura de los pacientes. Por este mismo motivo la incidencia en nuestro estudio es superior en comparación con estudios previos en Asturias.
3. El pico de incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 se produce entre los 10-14 años. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos se producen en edad superior a 30 años.
4. En la gran mayoría de los nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 se confirma autoinmunidad pancreática. Anti-GAD es el anticuerpo con mayor prevalencia, destacando sobre anti-IA-2 y anti-ZnT8 especialmente a partir de los 20 años.
5. Una mínima parte de los pacientes presenta como único anticuerpo positivo anti-ZnT8 y no existen diferencias en las características clínicas en función de dicha positividad. Por lo tanto, anti-ZnT8 no aporta información adicional en la mayoría de los nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1.
6. La valoración de la autoinmunidad pancreática de manera escalonada puede ser una estrategia útil para reducir las pruebas realizadas de manera innecesaria y con ello ayudar al control del gasto sanitario.
7. Más de un tercio de los diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años presentan cetoacidosis diabética, siendo más de la mitad de los casos en el caso de menores de 5 años. En casi un quinto de los pacientes con cetoacidosis diabética, esta fue grave.
8. Existe una tendencia hacia el aumento de la prevalencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
9. El retraso diagnóstico se relaciona con mayor prevalencia de cetoacidosis diabética y mayor pérdida de peso. Por lo tanto, reducir el tiempo hasta el

diagnóstico es una medida eficaz para reducir la prevalencia de cetoacidosis diabética y la pérdida de peso.

10. Casi la mitad de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 por encima de los 30 años fueron considerados previamente como diabetes mellitus tipo 2, con un tiempo de evolución mal clasificados como diabetes mellitus tipo 2 muy elevado.
11. El error diagnóstico de interpretar diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es mayor conforme aumenta la edad. La edad, el IMC, el control metabólico, el uso de insulina, la historia personal de otras enfermedades autoinmunes y familiar de diabetes mellitus tipo 1 son elementos de sospecha, pero ninguno es totalmente discriminativo. Anti-GAD es el anticuerpo con mayor prevalencia en los pacientes reclasificados.
12. La reclasificación diagnóstica conlleva modificaciones en el tratamiento farmacológico y consigue una mejora del control metabólico, incluso en aquellos pacientes que ya se encontraban a tratamiento con insulina en modalidad bolo-basal.

Abreviaturas

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

ADA: American Diabetes Association

DM: Diabetes mellitus

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

LADA: Diabetes autoinmune latente en adultos

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

Anti-GAD: Anti-ácido glutámico decarboxilasa

Anti-IA-2: Anti-tirosina fosfatasa IA-2

Anti-ZnT8: Anti-transportador 8 del zinc

CAD: Cetoacidosis diabética

IDF: International Diabetes Federation

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SED: Sociedad Española de Diabetes

OMS: Organización Mundial de la Salud

c/10⁵h-a: Casos por cada 100.000 habitantes/año

ISPAD: International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019

IMC: Índice de masa corporal

EASD: European Association for the Study of Diabetes

iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Bibliografía

Bibliografía

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi:10.2337/DC23-S002
3. Louis S, G Banting BF, Best H, No B. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med*. Published online February 1922.
4. Eisenbarth GS. Autoimmune beta cell insufficiency—diabetes mellitus type 1. *Triangle*. Published online 1984.
5. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5
6. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
7. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3. doi:10.1038/NRDP.2017.16
8. Williams CL, Long AE. What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019;62(11):1969-1976. doi:10.1007/S00125-019-04975-X
9. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 2005;435(7039):220-223. doi:10.1038/NATURE03523
10. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade

- that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2004;114(4):589-597. doi:10.1172/JCI21307
11. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgaj S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990;347(6289):151-156. doi:10.1038/347151A0
 12. Bravis V, Kaur A, Walkey HC, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open.* 2018;8(4). doi:10.1136/BMJOPEN-2017-020904
 13. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(2):208-214. doi:10.2337/DIACARE.20.2.208
 14. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes.* 1998;47(4):566-569. doi:10.2337/DIABETES.47.4.566
 15. Wenzlau JM, Frisch LM, Gardner TJ, Sarkar S, Hutton JC, Davidson HW. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8. *Curr Diab Rep.* 2009;9(2):105-112. doi:10.1007/S11892-009-0019-4
 16. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4712-4719. doi:10.1210/JC.2010-0169
 17. Silverthorn D, Unglaub BR, y WCOber. *Fisiología Humana: Un Enfoque Integrado.* 6a. ed.; 2014.
 18. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest.* 1983;71(6):1554-1561. doi:10.1172/JCI110911
 19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-1343. doi:10.2337/DC09-9032

20. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med.* 1981;304(25):1518-1524. doi:10.1056/NEJM198106183042504
21. Barnes AJ, Bloom SR, Alberti KGMM, Smythe P, Alford FP, Chisholm DJ. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med.* 1977;296(22):1250-1253. doi:10.1056/NEJM197706022962202
22. Diamond MP, Hallarman L, Starick-Zych K, et al. Suppression of counterregulatory hormone response to hypoglycemia by insulin per se. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(6):1388-1390. doi:10.1210/JCEM-72-6-1388
23. Foster DW. Banting lecture 1984. From glycogen to ketones--and back. *Diabetes.* 1984;33(12):1188-1199. doi:10.2337/DIAB.33.12.1188
24. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23(10):1516-1526. doi:10.2337/DIACARE.23.10.1516
25. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
26. Harding JL, Wander PL, Zhang X, 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. doi:10.2337/DC21-1752
27. Karvonen M. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-866. doi:10.1111/J.1464-5491.2006.01925.X
28. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. 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(9680):2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7
29. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G. 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(2):577-581. doi:10.2337/DB10-0813/-/DC1
30. Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G. 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 Registry. *Diabetologia*. 2014;57(1):57-62. doi:10.1007/S00125-013-3090-Y
 31. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(Suppl 1):198-209. doi:10.17458/PER.VOL17.2020.TOL.EPIDEMIOLOGYCHILDTYPE1DIABETES
 32. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12. doi:10.1016/j.anpedi.2013.12.010
 33. Forga L, Tamayo I, Chueca M, Ibáñez B, Sainz de los Terreros A, Goñi MJ. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre stabilized in the last eight years. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):274-279. doi:10.1016/j.endinu.2018.01.003
 34. Nóvoa Y, de La Cuesta A, Caballero E, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Gran Canaria (2006–2018). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(10):658-664. doi:10.1016/J.ENDINU.2019.11.010
 35. Ortiz-Marrón H, Del Pino Valero V, Esteban-Vasallo M, Zorrilla Torras B, Ordobás Gavín M. Evolution of the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Community of Madrid, 1997-2016. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;95(4):253-259. doi:10.1016/j.anpede.2020.08.011
 36. Goñi Iriarte MJ, Brugos Larumbe A, Guillén Grima F, Sainz de los Terreros Errea A, Chueca Guendulain MJ, Forga Llenas L. Incidence of type 1 diabetes in Navarra, 2009-2020. Evidence of a stabilization. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2023;70(2):80-87. doi:10.1016/J.ENDIEN.2023.02.005
 37. Rivas MF GSDFCGAJPJ grupo de diabetes de Asturias. Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr*. Published online 1998:11-63.

38. Mayoral González B, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Labra Alvarez R, Díaz Naya L, Menéndez Torre E. Epidemiology of type 1 diabetes in Asturias: 2002-2011. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(2):68-73. doi:10.1016/J.ENDINU.2017.10.013
39. Goday A, Castell C, Tresserras R, et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 1992;35(3):267-271. doi:10.1007/BF00400928
40. Morales-Pérez F, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain during 1992 to 1996. *Acta Paediatr.* 2000;89(1):101-104. doi:10.1080/080352500750029158
41. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835-856. doi:10.1111/PEDI.13406
42. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia.* 2012;55(11):2878-2894. doi:10.1007/S00125-012-2690-2
43. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia.* 2020;63(8):1530-1541. doi:10.1007/S00125-020-05152-1
44. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9(3):669-671. <https://europepmc.org/article/med/22523835>
45. Leiva-Gea I, Antúnez Fernández C, Cardona-Hernandez R, et al. Increased Presentation of Diabetic Ketoacidosis and Changes in Age and Month of Type 1 Diabetes at Onset during the COVID-19 Pandemic in Spain. *J Clin Med.* 2022;11(15). doi:10.3390/JCM11154338

46. Todd Alonso G, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121. doi:10.2337/DC19-0428
47. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, 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(7):1573-1578. doi:10.2337/DC20-0389
48. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4). doi:10.1542/PEDS.2013-2795
49. Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA*. 2015;313(15):1570-1572. doi:10.1001/JAMA.2015.1414
50. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4). doi:10.1542/PEDS.2013-2795
51. Groe J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-222. doi:10.1055/S-0044-102090
52. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5). doi:10.1542/PEDS.2007-1105
53. Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA*. 2015;313(15):1570-1572. doi:10.1001/JAMA.2015.1414

54. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255. doi:10.2337/DC17-0558
55. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-2775. doi:10.2337/DC20-0187
56. Thomas NJ, Lynam AL, Hill A V., et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(7):1167-1172. doi:10.1007/S00125-019-4863-8
57. Muñoz C, Floreen A, Garey C, et al. Misdiagnosis and Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: Patient and Caregiver Perspectives. *Clin Diabetes*. 2019;37(3):276-281. doi:10.2337/CD18-0088
58. Mølbak AG, Christau B, Marnier B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med*. 1994;11(7):650-655. doi:10.1111/J.1464-5491.1994.TB00327.X
59. David Leslie R, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2449-2456. doi:10.2337/DC21-0770
60. Hope S V., Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(646):e315-e322. doi:10.3399/BJGP16X684961
61. Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015;5(11). doi:10.1136/BMJOPEN-2015-009088
62. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1522-1527. doi:10.2337/DIACARE.24.9.1522

63. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64(12):2609-2652. doi:10.1007/S00125-021-05568-3
64. Hilliard ME, Yi-Frazier JP, Hessler D, Butler AM, Anderson BJ, Jaser S. Stress and A1c Among People with Diabetes Across the Lifespan. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8). doi:10.1007/S11892-016-0761-3
65. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343(7815). doi:10.1136/BMJ.D4092
66. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/DC18-2316
67. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
68. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1243-1251. doi:10.2337/DC20-2834
69. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
70. Pishdad GR. Low incidence of type 1 diabetes in Iran. *Diabetes Care*. 2005;28(4):927-928. doi:10.2337/DIACARE.28.4.927
71. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi MJ. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1416-1421. doi:10.1111/PEDI.12758

72. Rochmah N, Faizi M, Windarti SW. Zinc transporter 8 autoantibody in the diagnosis of type 1 diabetes in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(10):402-405. doi:10.3345/CEP.2019.01221
73. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17040-17045. doi:10.1073/PNAS.0705894104
74. Dahl AR, M SJ, Pittock SJ, MB SP. Clinical Utility and Outcome Prediction of Early ZnT8-IgG Testing and Titer in Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(1). doi:10.4274/JCRPE.GALENOS.2022.2022-4-16
75. Grace SL, Bowden J, Walkey HC, et al. Islet Autoantibody Level Distribution in Type 1 Diabetes and Their Association With Genetic and Clinical Characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(12):e4341-e4349. doi:10.1210/CLINEM/DGAC507
76. Winter WE, Pittman DL, Jialal I. Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):197-205. doi:10.1093/JALM/JFAB113
77. Carla B, Danila B, Paolo C, et al. Clinical presentation and autoimmune characteristics of very young children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(11):1151-1157. doi:10.1515/JPEM.2010.180
78. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-557. doi:10.1111/PEDI.13205
79. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804. doi:10.1001/JAMA.2020.13445
80. Goldman S, Pinhas-Hamiel O, Weinberg A, et al. Alarming increase in ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the first wave of the COVID-19 pandemic in Israel. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(1):10-18. doi:10.1111/PEDI.13296

81. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr.* 2010;156(3):472-477. doi:10.1016/J.JPEDS.2009.10.001
82. Desai D, Mehta D, Mathias P, Menon G, Schubart UK. Health Care Utilization and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. Over the Past Decade: A Nationwide Analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1631-1638. doi:10.2337/DC17-1379
83. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175. doi:10.1016/J.DIABRES.2021.108838
84. Holder M, Ehehalt S. Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(7):1227-1231. doi:10.1111/PEDI.13064
85. World Obesity Atlas 2023. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
86. Long AE, Wilson I V., Becker DJ, et al. Characteristics of slow progression to diabetes in multiple islet autoantibody-positive individuals from five longitudinal cohorts: the SNAIL study. *Diabetologia.* 2018;61(6):1484-1490. doi:10.1007/S00125-018-4591-5
87. Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, et al. Inverse Relationship Between Organ-Specific Autoantibodies and Systemic Immune Mediators in Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1932-1939. doi:10.2337/DC16-0293
88. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):687-691. doi:10.1016/J.AUTREV.2009.02.019
89. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid

decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia*. 2008;51(5):846-852.
doi:10.1007/S00125-008-0967-2

90. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/DC23-S009