

INFORME 03/2023

# La incidència de diabetis mellitus de tipus 1 durant la pandèmia de COVID-19 a Catalunya

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), de la Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS va ser reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Pérez-Troncoso, D, Velasco-Regúlez B, Ruiz-Baena J, Vivanco-Hidalgo RM, Chillarón Jordán JJ, Climent Biescas E, Ballesta- Purroy S, Llauradó Cabot G.. La incidència de diabetis mellitus de tipus 1 durant la pandèmia de COVID-19 a Catalunya. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona

Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2022, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Primera edició: Barcelona, març 2022

Correcció: Àrea de comunicació de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.cat>

# La incidència de diabetis mellitus de tipus 1 durant la pandèmia de COVID-19 a Catalunya

## Autoria

### **Daniel Pérez Troncoso**

Àrea d'Avaluació i Qualitat

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

### **Borja Velasco Regúlez**

Programa d'Analítica de Dades per a la Recerca i la Innovació en Salut (PADRIS)

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

### **Jessica Ruiz Baena**

Àrea d'Avaluació i Qualitat

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

### **Rosa María Vivanco Hidalgo**

Àrea d'Avaluació i Qualitat

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

### **Juan José Chillarón Jordán**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital del Mar

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

### **Elisenda Climent Biescas**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital del Mar

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

### **Silvia Ballesta Purroy**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital del Mar

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

### **Gemma Llauradó Cabot**

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital del Mar

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asocia-das (CIBERDem). Instituto de Salud Carlos III

## Col·laboradors

### **Carles Forné Izquierdo**

Heorfy Consulting

### **Declaració de conflicte d'interès**

Els autors i les autores declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

# Índex de continguts

Resum	8
Resum en castellà	9
English abstract	10
Introducció	11
Objectius	14
Objectiu principal	14
Objectius secundaris	14
Metodologia	15
Disseny d'estudi	15
Setting	15
Població d'estudi	15
Període de temps	15
Criteris de selecció	15
Representativitat de la mostra	15
Variables	15
Font de les dades	16
Mida mostral	17
Gestió de dades	17
Maneig de dades	17
Codificació	18
Anonimització	18
Control de qualitat	18
Anàlisi de dades	19
Estadística descriptiva	19
Objectiu principal	19
Objectius secundaris	20
Anàlisi de sensibilitat	20

Resultats	21
Descripció de la població d'estudi	21
Objectiu principal	22
Objectius secundaris	26
Anàlisi de sensibilitat	31
Discussió	33
Conclusions	34
Annexos	35
Abreviacions	42
Bibliografia	43

# Índex de taules

<b>Taula 1.</b> Característiques sociodemogràfiques i moment del diagnòstic dels nous casos de DM1	21
<b>Taula 2.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any	23
<b>Taula 3.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i esperades* als anys 2020 i 2021 per grups d'edat	25
<b>Taula 4.</b> Correlació entre l'any del diagnòstic de DM1 i la taxa d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any, el sexe i l'índex socioeconòmic	25
<b>Taula 5.</b> Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades* als anys 2020 i 2021 segons sexe	26
<b>Taula 6.</b> Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades* als anys 2020 i 2021 segons grups d'edat i sexe	28
<b>Taula 7.</b> Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades* als anys 2020 i 2021 segons edat, sexe i debut de cetoacidosis	30
<b>Taula 8.</b> Regressió ARIMA(0,1,1)(0,1,1) (ajustat als anys 2011-2019)	32
<b>Taula annex 1.</b> Regressió quasi-Poisson (ajustat als anys 2011-2019)	35
<b>Taula annex 2.</b> Models pels nous casos de DM1 amb i sense cetoacidosis	36
<b>Taula annex 3.</b> Regressió quasi Poisson per a nous diagnòstics amb cetoacidosis	36
<b>Taula annex 4.</b> Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades* als anys 2020 i 2021 segons edat, sexe i debut de cetoacidosis	37

# Índex de gràfics

<b>Figura 1.</b> Percentatge de casos diagnosticats en cada mes durant el període 2011-2021	22
<b>Figura 2.</b> Taxa d'incidència x 100.000 persones de diabetis de tipus 1 observada (2011 - 2021)	24
<b>Figura 3.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i ajustades	24
<b>Figura 4.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i ajustades	26
<b>Figura 5.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i ajustades	27
<b>Figura 6.</b> Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i ajustades segons sexe segons presència de cetoacidosis.	31

# Resum

**Introducció:** la diabetis de tipus 1 és una malaltia crònica que es caracteritza per la falta de producció d'insulina per part del pàncrees, el que provoca un augment dels nivells de glucosa en sang. En alguns països s'ha reportat un increment en la incidència de diabetis de tipus 1 durant la pandèmia de COVID-19.

**Objectiu:** comprovar si ha augmentat la incidència de diabetis de tipus 1 durant la pandèmia de COVID-19 a Catalunya.

**Mètodes:** estimació de la incidència esperada de diabetis de tipus 1 per als anys 2020-2021 a través d'una regressió Poisson, i comparació amb la incidència observada. La incidència observada es va obtenir a partir del registre poblacional de diabetis de tipus 1 del programa PADRIS d'anàlisi de dades d'AQuAS.

**Resultats:** de forma agregada, l'any 2020 la incidència no va augmentar significativament respecte a l'any anterior, però per a l'any 2021 va augmentar significativament en un 28 %. Els majors augments, en tots dos anys, es van donar entre les persones menors de 18 anys i les dones.

**Conclusions i discussió:** durant la pandèmia de COVID-19 es va produir un augment notable i estadísticament significatiu de la incidència de casos de DM1 a Catalunya, encara que no és possible establir una relació de causalitat entre la pandèmia i la diabetis. Es requereixen més estudis per investigar els possibles mecanismes biològics o socials que podrien explicar aquest fenomen i les seves implicacions clíniques i sanitàries.



# Resum en castellà

**Introducción:** la diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica que se caracteriza por la falta de producción de insulina por parte del páncreas, lo que provoca un aumento de los niveles de glucosa en sangre. En algunos países se ha reportado un incremento en la incidencia de diabetes tipo 1 durante la pandemia de COVID-19.

**Objetivo:** comprobar si ha aumentado la incidencia de diabetes tipo 1 durante la pandemia de COVID-19 en Cataluña.

**Métodos:** estimación de la incidencia esperada de diabetes tipo 1 para los años 2020-2021 a través de una regresión Poisson, y comparación con la incidencia observada. La incidencia observada se obtuvo a partir del registro poblacional de diabetes tipo 1 del programa PADRIS de analítica de datos de AQuAS.

**Resultados:** de forma agregada, en el año 2020 la incidencia no aumentó significativamente respecto al año anterior, pero para el año 2021 aumentó significativamente en un 28%. Los mayores aumentos, en ambos años, se dieron entre las personas menores de 18 años y las mujeres.

**Conclusiones y discusión:** durante la pandemia de COVID-19 se produjo un aumento notable y estadísticamente significativo de la incidencia de casos de DM1 en Cataluña, aunque no es posible establecer una relación de causalidad entre la pandemia y la diabetes. Se requieren más estudios para investigar los posibles mecanismos biológicos o sociales que podrían explicar este fenómeno y sus implicaciones clínicas y sanitarias.

# English abstract

**Introduction:** Type 1 diabetes (T1D) is a chronic disease characterized by insufficient insulin production by the pancreas, leading to high blood glucose levels. Some countries have reported an increase in the incidence of T1D during the COVID-19 pandemic.

**Objective:** To examine whether the incidence of T1D has increased during the COVID-19 pandemic in Catalonia.

**Methods:** We estimated the expected incidence of T1D for 2020-2021 using a Poisson regression model based on historical data from 2010 to 2019. We compared the expected incidence with the observed incidence obtained from the population-based T1D registry of the PADRIS data analysis program of AQuAS.

**Results:** In 2020, there was no significant increase in incidence compared to 2019, but in 2021 there was a significant increase of 28%. The largest increases occurred among people under 18 years old and women.

**Conclusions and discussion:** There was a notable and statistically significant increase in T1D cases in Catalonia during the COVID-19 pandemic, although a causal relationship between the pandemic and diabetes cannot be established. Further studies are needed to explore the possible biological or social mechanisms that could explain this phenomenon and its clinical and health implications.

# Introducció

La malaltia del coronavirus 19 (COVID-19) és causada per la infecció pel coronavirus 2 (SARS-CoV-2), i té una presentació clínica molt variable, que pot anar des de les formes asimptomàtiques fins a formes greus causant fallada multiorgànica i finalment la mort del pacient (1, 2). Des de l'aparició del SARS-CoV-2 el desembre de 2019, els casos de COVID-19 han augmentat ràpidament a tot el món. L'actualització de l'organització mundial de la salut (OMS) estima que a 2 de març de 2022 s'han reportat un total de 437.333.859 casos confirmats, incloent-hi 5.960.972 morts al llarg del temps a escala mundial (<https://covid19.who.int>). S'ha descrit una taxa de mortalitat del 0,5-1,0 % (3). No obstant això, s'ha descrit que determinades característiques clíniques, que inclourien l'edat, el sexe masculí i la presència de comorbiditats, s'associarien a un risc superior de presentar formes greus i a una major mortalitat (4,5).

La pandèmia de la COVID-19 ha afectat de manera desproporcionada les persones amb diabetis, que presenten un major risc de patir una infecció greu i una major mortalitat. L'evidència descrita fins ara sembla indicar una relació bidireccional entre el SARS-CoV-2 i la diabetis amb un efecte diabetogènic de la COVID-19 (6). S'han descrit diversos mecanismes fisiopatològics que relacionarien la COVID-19 amb la diabetis entre els quals estarien efectes sobre l'homeòstasi de la glucosa, la inflamació crònica de baix grau, l'alteració del sistema immune, l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona i la disbiosi de la microbiota intestinal (7). No obstant això, la majoria d'estudis s'han centrat en la diabetis de tipus 2.

La diabetis de tipus 1 (DM1) és una malaltia autoimmunitària crònica, caracteritzada per la destrucció de les cèl·lules beta pancreàtica que condiciona l'aparició d'hiperglucèmia i la dependència permanent d'administració d'insulina exògena. Es calcula que, actualment a tot el món, la DM1 afecta 1,1 milions de persones menors de 20 anys (8,9) i representa entre el 5-10% de tots els casos de diabetis (10). Tot i que afecta nens i adolescents, fins a la meitat dels casos es diagnostiquen durant l'edat adulta (11,12). S'estima que l'augment anual global de la DM1 és del 3% (2-5 %) amb una tendència a l'alça observada en tots els grups d'edats durant les 3 últimes dècades (8,10,13). Aquest augment d'incidència en les últimes dècades no s'explicaria exclusivament per factors genètics, sinó que estaria associat a diversos factors ambientals que actuarien com a desencadenants en aquells individus predisposats genèticament, sent les infeccions víriques un dels principals desencadenants (*triggers*) de la DM1 (14).

Les persones amb DM1 presenten un risc més gran de patir COVID-19 i són més susceptibles a patir una infecció greu (15). A nivell global, s'ha descrit un augment en el nombre de diagnòstics de DM1 durant la pandèmia (16,17). A més a més, en alguns països també s'ha observat un augment en la freqüència i gravetat de cetoacidosis en el moment del diagnòstic d'aquesta (18,19). En un estudi multicèntric realitzat a Alemanya, es va descriure un augment significatiu de la incidència de DM1 en nens durant la pandèmia per COVID-19 amb un decalatge entre el pic d'incidència de DM1 i el pic de la COVID-19 de 3 mesos (16). En la mateixa línia, en un

estudi retrospectiu realitzat als Estats Units, es va descriure que les persones de < 18 anys amb COVID-19 presentaven un major risc de desenvolupar diabetis *de novo* en els 30 dies posteriors a la infecció en comparació amb aquells sense infecció (20). Tot i així, no tots els estudis han evidenciat la mateixa tendència (18,21). En el nostre àmbit geogràfic, només existeix un estudi dut a terme en la població de Gran Canària en què no es va observar cap relació directa entre l'augment de la incidència de DM1 i la infecció per SARS-CoV-2. No obstant això, la població de Gran Canària presenta una base (*background*) genètica diferent del nostre amb unes incidències de DM1 no comparables amb la resta del territori espanyol (21).

Des d'un punt de vista fisiopatològic, s'ha postulat que el SARS-CoV-2 podria desencadenar la destrucció autoimmunitària de les cèl·lules beta pancreàtiques a través de diversos mecanismes i, per tant, conduir a un augment de la incidència de DM1 en individus genèticament susceptibles. De fet, s'ha demostrat prèviament l'associació entre les infeccions víriques respiratòries i el desenvolupament de l'autoimmunitat en els illots pancreàtics (22). D'una banda, s'ha descrit que l'entrada en l'àmbit cel·lular del virus SARS-CoV-2 seria depenent dels receptors de l'enzim convertidor d'angiotensina-2 (ACE-2), que s'expressa a nivell de les cèl·lules beta pancreàtiques (23). D'altra banda, s'han proposat diferents mecanismes pels quals el SARS-CoV-2 podria desencadenar l'autoimmunitat dels illots entre els quals estarien: 1) el mimetisme molecular i la presentació prolongada d'epítops de cèl·lules beta secundàries a la sobreexpressió de receptors de classe HLA I, així com 2) mecanismes que desencadenarien modificacions posttranslacionals de proteïnes i la formació de neoepítops (24, 25). Aquests mecanismes conduirien a l'aparició d'una resposta inflamatòria i estrès oxidatiu, l'estrès del reticle endoplasmàtic i processos de NETosis aberrant a nivell dels illots pancreàtics, que finalitzarien en la formació d'autoanticossos contra el neoepítops, l'estimulació de l'apoptosi i el dany de la cel·lular de beta pancreàtica (26).

D'altra banda, també s'ha descrit un possible efecte de l'estrès psicològic associat a la pandèmia de la COVID-19 en la patogènesi del debut diabètic (27), tot i que això encara s'ha de confirmar. En aquesta línia, prèviament ja s'havia observat un augment en la incidència de diabetis després d'esdeveniments catastròfics, com l'accident de Txernòbil l'any 1986 o el terratrèmol a Los Angeles l'any 1994 (28).

Finalment, avui dia, queda el dubte sobre l'efecte de la vacunació enfront del SARS-CoV-2 com a possible desencadenant d'autoimmunitat pancreàtica (29). Estudis previs haurien suggerit un possible efecte de les vacunes com a desencadenants d'autoimmunitat pancreàtica. Aquesta idea neix de l'augment en la incidència de DM1 en l'edat pediàtrica en la segona meitat del darrer segle, coincidint amb la implementació dels programes de vacunació infantil en països desenvolupats (30), suggerint-se que una menor exposició a infeccions en l'edat pediàtrica podria limitar la resposta immunitària de les cèl·lules T, amb una consegüent resposta inadequada davant d'una infecció posterior (31, 32). No obstant això, en una metaanàlisi realitzada recentment, inclosos un total de 23 estudis i 16 tipus de vacunes diferents, no van observar cap associació entre les diferents vacunes infantils avaluades i el risc de DM1 (33). Tot i això, avui

dia no existeixen dades sobre l'impacte dels programes de vacunació del SARS-CoV-2 sobre la DM1, sent necessària més recerca en aquest àmbit.

En resum, tot i que alguns autors han descrit un augment en el nombre de nous diagnòstics de DM1 durant la pandèmia per la COVID-19, aquests resultats encara s'han de confirmar en altres poblacions i, en concret, en el nostre àmbit. Des d'un punt de vista fisiopatològic, la infecció per SARS-CoV-2 podria desencadenar la destrucció autoimmunitària de les cèl·lules beta i, per tant, conduir a una DM1. No obstant això, altres factors ambientals com podria ser l'estrès psicològic associat a la pandèmia també s'ha postulat com a possible desencadenant de la resposta autoimmunitària en l'àmbit pancreàtic. Per acabar, falta evidència sobre el possible impacte dels programes de vacunació del SARS-CoV-2 en la incidència de la DM1. Per aquest motiu, i en cas de demostrar-se que la infecció per SARS-CoV-2 s'associa a un augment en la incidència DM1 en la nostra població, creiem que la present proposta pot tenir un alt impacte en el nostre sistema de salut, ja que implicaria canvis en els protocols assistencials (campanyes per a la detecció precoç dels nous diagnòstics de DM1 en població vulnerable, mesures de prevenció del risc de contagi) i reforçaria la necessitat de les campanyes de vacunació, especialment en població pediàtrica i adolescent.

Aquest estudi es realitza a petició de l'Agència Pública de Salut de Catalunya (ASPCAT) i té per objectiu analitzar si existeix un canvi en la tendència de la incidència de nous diagnòstics de DM1 en nens, adolescents i adults joves durant els anys 2020 i 2021 (anys de pandèmia per COVID-19) respecte als anys previs.

En funció dels resultats d'aquest estudi, i en estudis posteriors, s'analitzaria si la infecció per SARS-CoV-2 s'associa a un augment del risc d'aparició de DM1 en comparació amb la població control (sense infecció) i si les vacunes contra la COVID-19 produeixen com a esdeveniment advers l'aparició de DM1 en comparació a la població no vacunada.

# Objectius

## Objectiu principal

Estimar la incidència de DM1 en població pediàtrica, adolescent i adulta jove durant els anys 2011-2021 i avaluar si s'ha incrementat en els anys 2020-2021 respecte a la incidència esperada.

## Objectius secundaris

1. Avaluar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons grups d'edat de la població (pediàtrica, adolescent i adulta jove) en els anys 2020-2021.
2. Estimar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons el sexe de la població (home / dona) en els anys 2020-2021.
3. Avaluar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons la presència o no d'episodis de cetoacidosis diabètica als inicis de la DM1 en els anys 2020-2021.

# Metodologia

## Disseny d'estudi

Estudi epidemiològic sobre incidència amb dades retrospectives poblacionals de Catalunya.

## Setting

### Població d'estudi

Tota la població d'ambdós sexes  $\leq 35$  anys que rep prestació sanitària pública a Catalunya, que disposa de codi d'identificació personal (CIP) o targeta sanitària individual (TSI) i que compleix amb els criteris de selecció d'aquest estudi.

### Període de temps

S'han estudiat dades poblacionals des de l'1 de gener de 2011 i fins al 31 de desembre de 2021.

### Criteris de selecció

Criteris de selecció	
Inclusió	Exclusió
1. Població d'ambdós sexes $\leq 35$ anys que rebi prestació sanitària pública a Catalunya i que disposi de CIP o TSI.	1. Població d'ambdós sexes $> 35$ anys.
	2. Població anterior a l'1 de gener de 2011.

### Representativitat de la mostra

La mostra de l'estudi és de base poblacional. La població va ser aquelles persones que rebien prestació sanitària pública a Catalunya i que disposaven de CIP o TSI, i que, per tant, estaven al Registre Central d'Assegurats (RCA). A l'RCA hi havia 7.914.219 persones l'octubre del 2022.

### Variables

#### Variable principal:

- Diagnòstic de DM1, definida com els següents codis: diagnòstics E10 (CIE-10) i 250.X1 o 250.X3 (CIE-9).
- Taxa d'incidència de DM1 definida com la proporció de nous casos anuals de DM1 respecte a la població total de Catalunya.

## Variables secundàries:

- Sexe, definida com a home o dona al naixement.
- Data de naixement
  - Edat, a la data de diagnòstic de la DM1
  - Grups d'edat, definida com:
    - Edat pediàtrica (de 6 mesos a 13 anys)
    - Adolescent (de 14 a 17 anys)
    - Adults joves (de 18 a 35 anys)
- Data del diagnòstic
- Debut de DM1 amb presència de cetoacidosi diabètica, codis diagnòstics E10.10 i E10.11 (CIE-10) i 250.11 o 250.13 (CIE-9): SÍ/NO
- Índex socioeconòmic de l'ABS

## Font de les dades

Les dades per realitzar aquest estudi han estat facilitades pel **Programa públic d'Anàlisi de Dades per a la Recerca i la Innovació en salut (PADRIS)**. Aquest programa permet l'accés a la reutilització i encreuament de les dades sanitàries generades pel Sistema Sanitari Integral d'Utilització Pública de Catalunya (SISCAT) per a la recerca que es posen a disposició de la comunitat científica per permetre, així, l'impuls de la recerca, la innovació i l'avaluació en l'àmbit de la salut.

El PADRIS es nodreix principalment de Registres Sanitaris (RSA) de Catalunya, com el Registre Central d'Assegurats de CatSalut (RCA), els Conjunts Mínims Bàsics de Dades de CatSalut (CMBD), els registres de l'Estació Clínica d'Atenció Primària (ECAP) de l'Institut Català de la Salut (ICS) anomenats RedICS, i altres registres específics com ara el registre del Codi Risc de Suïcidi (RCRS), el registre del Codi de l'Infart Agut de Miocardi (Codi IAM), els registres de la Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (XVEC), els registres de facturació farmacèutica de CatSalut, etc. El Sistema d'informació integrat de Salut (SIIS) és la principal plataforma a través de la qual s'accedeixen a la majoria d'aquestes fonts de dades que nodreixen el PADRIS.

Les dades es generen al sistema públic català de salut durant la seva activitat de provisió d'assistència, i es recullen mitjançant eines informàtiques, com per exemple el SAP (hospitals) o l'ECAP (atenció primària). L'assistència del sistema públic català de salut és, a priori, universal, és a dir, qualsevol persona a Catalunya pot rebre-la. La cobertura geogràfica és de tota Catalunya.

La raó de la presència de les persones a les bases de dades és l'ús dels serveis d'assistència sanitària pública per part d'aquestes persones. No es compta amb la informació de persones no registrades al sistema ni amb la informació de les persones que reben assistència sanitària privada. Les bases de dades passen per processos de consolidació efectuats pels responsables de les dades, sense que el PADRIS conegui en detall aquests processos.



En el cas del present estudi, el rang temporal de les dades va de l'1 de gener de 2011 fins al present i les bases de dades utilitzades han estat:

- **CMBD-HA:** Registre d'atenció hospitalària d'aguts. Informació proporcionada pels hospitals generals d'aguts (ingressos, cirurgia major ambulatoria, hospitalitzacions domiciliàries, hospital de dia) incloent hospitalització convencional, procediments quirúrgics ambulatoris (CMA), altres tipus d'assistència: hospital de dia (HdD) i hospitalització domiciliària.
- **CMBD-URG:** S'inclouen els serveis d'urgències hospitalaris, centres d'urgències d'atenció primària (CUAP), Serveis d'Emergències Mèdiques (SEM) amb atenció presencial (centre, domicili) i no presencial (telefònica, en el cas del SEM).
- **RedICS:** registre de l'activitat comunitària /grupal que es registra a l'eCAP, que és el programa d'història clínica informatitzada que utilitzen els professionals de la salut i de l'atenció social que treballen als centres d'atenció primària (CAP) i d'atenció especialitzada extrahospitalària quan atenen i visiten la ciutadania.
- **RCA:** Registre anual de persones assegurades a Catalunya, que han estat actives al llarg de l'any. Disponible del 2014 - actualitat. Informació de residència, sociodemogràfica i de l'estat vital dels assegurats

## Mida mostral

Atès que les dades de l'estudi són de base poblacional (tota la població assegurada pel Servei Català de Salut) no és procedent realitzar cap estimació de la grandària mostral.

## Gestió de dades

### Maneig de dades

Per al procediment de gestió de dades de l'AQuAS, s'utilitzen generalment 3 plataformes diferents:

- **SIIS:** Plataforma a partir de la qual es poden generar consultes ad hoc per extreure i descarregar dades clinicoassistencials dels pacients. No existeix un catàleg de les variables disponibles a la plataforma.
- **SQL Server Management Studio (SSMS):** Entorn integrat per gestionar qualsevol infraestructura SQL, per a gestió de bases de dades. Des d'aquest programari es pot accedir, configurar, gestionar, administrar i desenvolupar tots els components d'SQL Server, Azure SQL Database, Azure SQL Managed Instance, SQL Server a Azure VM i Azure Synapse Analytics.
- **Dataiku Data Science Studio (DSS):** Plataforma de gestió de dades massiva, adreçada a l'ús de la intel·ligència artificial (IA) i a tecnologies d'aprenentatge automàtic. Permet la configuració senzilla i visual del procés de maneig de dades dels projectes desenvolupats.
- **Altres programes:** RStudio, Python, Stata.

Tot el procés de data management ha quedat registrat a la plataforma Dataiku DSS, dissenyada per optimitzar els processos d'extracció i tractament de dades, en què es poden unir conjunts de dades, agrupar i agregar, depurar, filtrar, transformar i enriquir dades. En tot moment, tots els passos seguits durant el procés han quedat documentats com a part d'un flux visual (o flow).

## Codificació

El procés de codificació està integrat en cadascuna de les fonts de dades consultades. La codificació pròpia de l'estudi, com l'agrupació de comorbiditats, grups d'edat, sectors sanitaris, etc., s'inclou dins del procés de gestió de dades, quedant registrat en el flux (*flow*) de l'estudi.

En general, cada episodi, esdeveniment, diagnòstic, procediment, o registre està identificat amb un codi d'identificador del pacient/assegurat, que correspon al Número d'Identificació d'Assegurat (NIA). Aquesta identificació unívoca permet l'enllaçament dels diferents registres i bases de dades. Per altra banda, la majoria dels codis diagnòstics i procediments es recullen en catàlegs àmpliament validats com són la Classificació Internacional de Malalties, 9a revisió (CIM9) o la 10a edició de diagnòstics i procediments (CIM10), així com els codis ATC pels fàrmacs / medicaments.

## Anonimització

La base de dades de l'estudi es va sotmetre a un procés de pseudonimització consistent en substituir el CIP per un codi NIA (Número d'Identificació d'Assegurat) que identifica de manera unívoca cada pacient assegurat pel CatSalut. A través d'aquesta tècnica de pseudonimització, no es permet la identificació de les persones sense accedir a la taula de correlació corresponent. Aquest procediment es va desenvolupar en el Pla operatiu del Programa PADRIS amb la finalitat de garantir els drets referents a les dades de salut recollits a la Carta de drets i deures de la ciutadania en relació amb la salut i l'atenció sanitària.

Per tant, les dades utilitzades estan pseudoanonimitzades i emmagatzemades als servidors de PADRIS amb un accés restringit. Un cop els conjunts de dades (*datasets*) de l'estudi van ser creats, un procés d'anonimització i en alguns casos, una anàlisi de risc de reidentificació de subjectes, van garantir que les dades fossin anonimitzades i que hi hagués un mínim risc d'identificació dels subjectes segons la seva edat, gènere i lloc de residència.

## Control de qualitat

Els responsables de la validació i qualitat de les dades són les entitats responsables en l'àmbit legal de les mateixes (CatSalut, ICS). PADRIS treballa amb dades facilitades per aquestes entitats, per tant, ni AQuAS ni PADRIS són responsables de la seva qualitat.

El llistat de comprovació (*checklist*) que s'ha fet servir per valorar la qualitat i la disponibilitat de les dades disponibles per part de l'AQuAS es troba a l'Annex C.

# Anàlisi de dades

## Estadística descriptiva

Es va fer una anàlisi descriptiva de les característiques sociodemogràfiques dels nous casos de DM1 en cadascun dels anys d'estudi. Per a variables contínues es va calcular la mitjana (M) i la desviació estàndard (DS) si la distribució era simètrica o la mediana (MD) i el rang interquartílic (IQR) en cas contrari. Per a les variables categòriques (nominals / ordinals), es van extreure les freqüències (n) i percentatges (%). També es va presentar la taxa d'incidència per mesos, i la possible estacionalitat de la incidència s'estudia juntament amb una anàlisi de sensibilitat.

Es van avaluar tendències lineals al llarg dels anys; per a les variables contínues es va fer mitjançant la prova de Pearson si presenten una distribució normal, o la prova de Spearman en cas contrari (la normalitat va ser avaluada amb la prova Shapiro-Wilk); per a les variables categòriques es va avaluar mitjançant la prova Mantel-Haenszel per a tendències. Totes les proves van ser bilaterals, fixant el nivell de significació alfa al 5%.

## Objectiu principal

### Part 1. Càlcul de la taxa d'incidència observada de DM1

Es va calcular:

1. La taxa d'incidència anual crua de DM1 dividint els nous diagnòstics de DM1 anuals pel total de la població de l'any corresponent. Expressada en casos per cada 100.000 persones.
2. La taxa d'incidència anual estandarditzada de DM1 per edat i sexe mitjançant el mètode directe: multiplicant les taxes de DM1 específiques per edat i sexe pel nombre de persones de cada grup d'edat i sexe de la població europea. Expressada en casos per cada 100.000 persones.

Les taxes d'incidència es van estimar amb el seu corresponent interval de confiança (IC) de Poisson del 95%.

### Part 2. Càlcul de la incidència esperada de DM1 als anys 2020 i 2021

Primer es va ajustar un model d'incidència (equació 1) amb les taxes d'incidència dels anys 2011 al 2019. Es van explorar tres regressions possibles: regressió Poisson, quasi Poisson o negativa binomial. Es va seleccionar el model amb millors mesures d'ajust. A les tres regressions, les variables independents van ser l'any (drift), el grup d'edat i el sexe. Es van fer servir splines per a l'any, per tal de capturar les fluctuacions durant el període analitzat. També es van afegir els termes d'interacció any x edat, i any x sexe. Amb el model seleccionat es van estimar les taxes d'incidència dels anys 2020 i 2021.

$$\log \text{casos}_t = \beta_1 x_{\text{sex}_t} + \beta_2 x_{\text{grupedat}_t} + \beta_3 x_{\text{any}_t} + \beta_4 x_{\text{any}_t} x_{\text{sex}_t} + \beta_5 x_{\text{any}_t} x_{\text{grupedat}_t} + \log \text{població}_t \quad (1)$$

### **Part 3. Comparació de les taxes d'incidència observades amb les taxes d'incidència esperades als anys 2020 i 2021.**

Les taxes d'incidència anuals esperades (calculades a partir de la regressió descrita anteriorment) es van comparar amb les taxes anuals observades durant el període 2020-2021 calculant la raó d'incidència estandarditzada (RIE) juny amb l'IC del 95%, per avaluar si s'ha produït un augment o una disminució de la taxa d'incidència de DM1 observada respecte de l'esperada. També es va calcular la diferència de casos observats menys esperats.

#### **Objectius secundaris**

Amb el terme d'interacció entre el grup d'edat i l'any (Equació 1) es va avaluar si hi havia diferències entre grups d'edat en les taxes d'incidència anuals. Similarment, la interacció entre el sexe i el període va permetre avaluar si hi havia diferències entre sexes per a cada període. També es va estudiar si els casos de DM1 amb debut amb cetoacidosis es distribueixen de manera diferent als casos sense debut amb cetoacidosis. Per fer-ho, es va procedir seguint la mateixa metodologia anteriorment descrita per als dos tipus de diagnòstic; és a dir, es va ajustar una regressió Poisson, quasi Poisson o negativa binomial al nombre de casos anual de DM1 amb cetoacidosis i un altre model per al nombre de casos anuals de DM1 sense cetoacidosis.

#### **Anàlisi de sensibilitat**

Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat, on la diferència de casos observats respecte dels estimats es va calcular a través d'una regressió de sèries temporals. Per fer-ho, es va ajustar una regressió ARIMA a la taxa d'incidència mensual des de l'any 2011 i fins a l'any 2019 (tots dos inclosos). Es va comprovar l'estacionarietat de la sèrie, i es va corregir la tendència o l'estacionalitat si existia. Amb els resultats de la regressió es va estimar la taxa d'incidència per als períodes 2020-2021 i es va comparar amb les dades observades en el mateix període.

# Resultats

## Descripció de la població d'estudi

A la Taula 1 es presenten les característiques sociodemogràfiques i el moment de diagnòstic de tots els nous casos de DM1 de la població d'entre 0 i 35 anys a Catalunya amb prestació sanitària pública durant els anys 2011-2021.

**Taula 1. Característiques sociodemogràfiques i moment del diagnòstic dels nous casos de DM1**

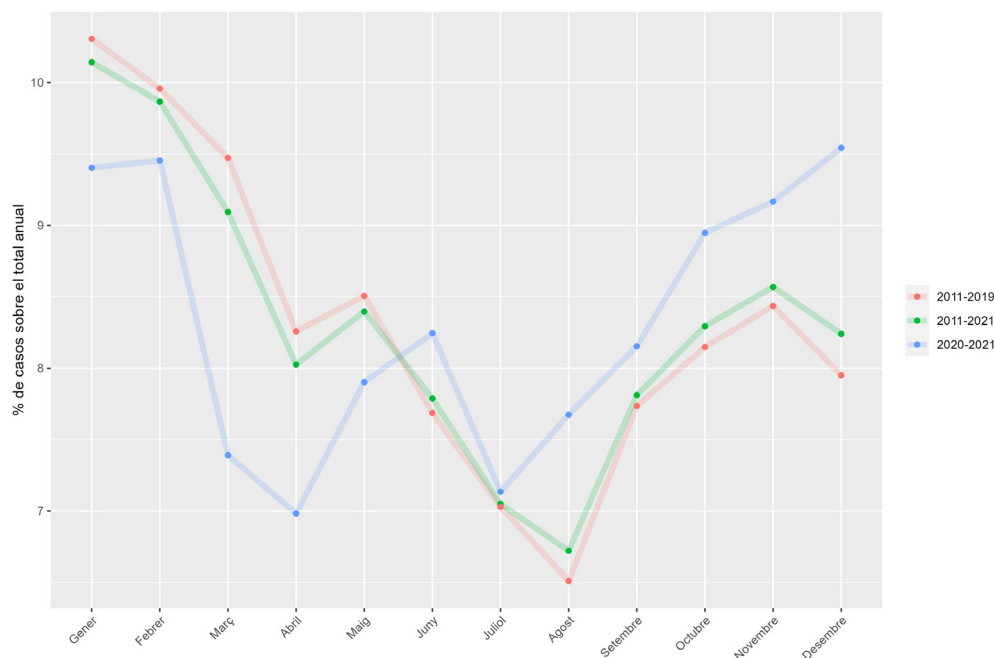
Any	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Població a risc (N)</b>	3.156	3.086	3.000	2.926	2.719	2.675	2.650	2.647	2.667	2.697	2.710
<b>Edat al diagnòstic</b>											
Edat al diagnòstic (M)	21,16	20,48	19,35	19,97	19,07	18,82	19,33	18,52	19,21	16,85	17,73
(DS)	9,85	10,06	10,33	10,07	10,04	9,84	10,12	10,01	9,98	9,68	9,79
<b>Grups d'edat</b>											
Pediàtrica (6m – 14a) (N)	240	236	255	234	253	269	247	242	233	282	315
(%)	28,26	31,09	35,86	32,50	36,04	36,75	35,64	39,16	34,26	44,55	41,02
Adolescent (14 – 18 anys) (N)	67	58	60	80	62	90	75	65	71	80	88
(%)	7,88	7,64	8,44	11,11	8,83	12,30	10,82	10,52	10,44	12,64	11,46
Adulta jove (18 – 35 anys) (N)	543	465	396	406	387	373	371	311	376	271	365
(%)	63,88	61,26	55,69	56,39	55,13	50,96	53,54	50,32	55,29	42,81	47,53
<b>Sexe</b>											
Sexe (dones) (N)	419	382	325	337	308	359	316	256	280	261	327
(%)	49,29	50,33	45,71	46,81	43,87	49,04	45,60	41,42	41,18	41,23	42,58
Sexe (homes) (N)	431	377	386	383	394	373	377	362	400	372	441
(%)	50,71	49,67	54,29	53,19	56,13	50,96	54,40	58,58	58,82	58,77	57,42
<b>Cetoacidosi</b>											
Cetoacidosi diabètica al diagnòstic (N)	144	105	131	124	154	154	126	98	117	121	113
(%)	16,94	13,83	18,42	17,22	21,94	21,04	18,18	15,86	17,21	19,12	14,71
<b>Índex socioeconòmic</b>											
Índex socioeconòmic ABS (M)	42,10	42,65	40,86	41,02	42,16	41,89	41,05	41,75	40,76	41,73	41,61
(DS)	15,21	14,88	14,36	14,66	14,51	14,82	14,17	14,58	15,94	15,19	14,92
<b>Mes de diagnòstic</b>											
Gener (N)	85	56	80	71	64	71	85	76	74	63	68
% sobre el total de l'any	10,00	7,38	11,25	9,86	9,12	9,70	12,27	12,30	10,88	9,95	8,85
Febrer (N)	84	88	85	77	53	68	57	59	74	62	70
% sobre el total de l'any	9,88	11,59	11,95	10,69	7,55	9,29	8,23	9,55	10,88	9,79	9,11
Març (N)	94	76	58	73	53	73	67	61	60	40	65
% sobre el total de l'any	11,06	10,01	8,16	10,14	7,55	9,97	9,67	9,87	8,82	6,32	8,46
Abril (N)	66	59	64	63	57	61	63	43	58	34	66
% sobre el total de l'any	7,76	7,77	9,00	8,75	8,12	8,33	9,09	6,96	8,53	5,37	8,59
Maig (N)	54	71	55	76	71	56	63	48	54	44	68
% sobre el total de l'any	6,35	9,35	7,74	10,56	10,11	7,65	9,09	7,77	7,94	6,95	8,85
Juny (N)	72	57	56	49	55	62	50	50	47	64	49
% sobre el total de l'any	8,47	7,51	7,88	6,81	7,83	8,47	7,22	8,09	6,91	10,11	6,38
Juliol (N)	72	63	48	52	39	47	46	36	55	45	55
% sobre el total de l'any	8,47	8,30	6,75	7,22	5,56	6,42	6,64	5,83	8,09	7,11	7,16
Agost (N)	57	50	50	48	47	49	46	37	38	51	56
% sobre el total de l'any	6,71	6,59	7,03	6,67	6,70	6,69	6,64	5,99	5,59	8,06	7,29
Setembre (N)	71	64	45	60	64	58	48	46	46	48	67
% sobre el total de l'any	8,35	8,43	6,33	8,33	9,12	7,92	6,93	7,44	6,76	7,58	8,72
Octubre (N)	65	53	54	43	67	65	51	46	81	63	61
% sobre el total de l'any	7,65	6,98	7,59	5,97	9,54	8,88	7,36	7,44	11,91	9,95	7,94
Novembre (N)	70	63	51	50	68	62	66	66	47	60	68
% sobre el total de l'any	8,24	8,30	7,17	6,94	9,69	8,47	9,52	10,68	6,91	9,48	8,85
Desembre (N)	60	59	65	58	64	60	51	50	46	59	75
% sobre el total de l'any	7,06	7,77	9,14	8,06	9,12	8,20	7,36	8,09	6,76	9,32	9,77

ABS: àrea bàsica sanitària, M: mitjana, DS: desviació estàndard. La població en risc es correspon amb la població amb prestació sanitària a Catalunya de 0 a 35 anys.

Com es pot observar, durant els anys 2011-2019, el grup d'adults joves va representar més de la meitat dels nous casos de diabetis de tipus 1 (entre 63,9% i 50,2%). Els anys 2020 i 2021, aquest percentatge es va reduir fins al 42,81% i 47,53% respectivament. Per la seva banda, el grup pediàtric va ser el que va registrar un increment més gran de diagnòstics en oscil·lar entre un 28,6% i un 39,16% dels nous diagnòstics durant el període 2011-2019 i va passar al 44,55% i 41,02% dels nous casos en els anys 2020 i 2021, respectivament. Pel que fa al sexe, en general, s'observa una proporció més gran de nous diagnòstics de diabetis de tipus 1 en homes que en dones durant els anys 2011-2021. A partir del 2018, s'accentua aquesta diferència (Taula 1).

A la Figura 1 es representen els mesos de diagnòstic dels nous casos de DM1 durant el període 2011 - 2021.

**Figura 1.** Percentatge de casos diagnosticats en cada mes durant el període 2011-2021



Com pot observar-se sembla haver-hi més diagnòstics els mesos d'hivern i menys durant els mesos d'estiu. (Figura 1)

## Objectiu principal

**Estimar la incidència de DM1 en població pediàtrica, adolescent i adulta jove durant els anys 2011-2021 i avaluar si s'ha incrementat en els anys 2020-2021 respecte a la incidència esperada.**

La Taula 2 i la Figura 2 mostren les taxes d'incidència de DM1 x 100.000 habitants/anys observades a Catalunya per grups d'edat i per sexe per als anys 2011- 2021.

**Taula 2. Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any**

Taxes d'incidència x 100.000 persones-any	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>0 – 14 anys</b>											
<b>Dones</b>	<b>21,63</b>	<b>21,99</b>	<b>22,12</b>	<b>20,27</b>	<b>22,91</b>	<b>28,31</b>	<b>22,53</b>	<b>22,06</b>	<b>21,67</b>	<b>27,02</b>	<b>31,08</b>
LI de l'IC del 95%	17,92	18,26	18,37	16,68	18,91	23,83	18,54	18,08	17,71	22,54	26,23
LS de l'IC del 95%	25,88	26,26	26,41	24,41	27,50	33,39	27,14	26,65	26,26	32,12	36,57
<b>Homes</b>	<b>20,73</b>	<b>19,36</b>	<b>22,73</b>	<b>21,18</b>	<b>25,88</b>	<b>24,19</b>	<b>25,99</b>	<b>26,17</b>	<b>25,32</b>	<b>30,61</b>	<b>34,38</b>
LI de l'IC del 95%	17,20	15,97	19,03	17,60	21,74	20,18	21,81	21,95	21,14	25,97	29,40
LS de l'IC del 95%	24,77	23,26	26,94	25,27	30,58	28,77	30,75	30,98	30,09	35,85	39,95
<b>14 – 18 anys</b>											
<b>Dones</b>	<b>22,34</b>	<b>22,79</b>	<b>25,27</b>	<b>27,16</b>	<b>16,40</b>	<b>27,80</b>	<b>23,85</b>	<b>15,97</b>	<b>18,08</b>	<b>15,66</b>	<b>21,49</b>
LI de l'IC del 95%	15,18	15,49	17,50	19,12	10,40	19,86	16,61	10,23	12,01	10,13	14,97
LS de l'IC del 95%	31,71	32,36	35,31	37,44	24,61	37,86	33,17	23,76	26,13	23,11	29,89
<b>Homes</b>	<b>30,77</b>	<b>27,82</b>	<b>28,21</b>	<b>28,31</b>	<b>30,85</b>	<b>28,66</b>	<b>30,01</b>	<b>27,64</b>	<b>33,23</b>	<b>23,07</b>	<b>30,25</b>
LI de l'IC del 95%	27,23	24,39	24,66	24,67	26,88	24,78	26,00	23,81	29,06	19,66	26,36
LS de l'IC del 95%	34,64	31,61	32,13	32,34	35,24	32,98	34,45	31,91	37,83	26,89	34,54
<b>18 – 35 anys</b>											
<b>Dones</b>	<b>31,85</b>	<b>28,17</b>	<b>21,69</b>	<b>25,24</b>	<b>24,60</b>	<b>26,50</b>	<b>25,66</b>	<b>18,82</b>	<b>22,04</b>	<b>15,78</b>	<b>21,23</b>
LI de l'IC del 95%	28,16	24,64	18,54	21,77	21,04	22,75	21,95	15,66	18,63	12,95	17,93
LS de l'IC del 95%	35,90	32,06	25,22	29,10	28,59	30,69	29,82	22,42	25,89	19,06	24,95
<b>Homes</b>	<b>30,77</b>	<b>27,82</b>	<b>28,21</b>	<b>28,31</b>	<b>30,85</b>	<b>28,66</b>	<b>30,01</b>	<b>27,64</b>	<b>33,23</b>	<b>23,07</b>	<b>30,25</b>
LI de l'IC del 95%	27,23	24,39	24,66	24,67	26,88	24,78	26,00	23,81	29,06	19,66	26,36
LS de l'IC del 95%	34,64	31,61	32,13	32,34	35,24	32,98	34,45	31,91	37,83	26,89	34,54
<b>Taxa d'incidència total</b>	<b>26,94</b>	<b>24,59</b>	<b>23,70</b>	<b>24,60</b>	<b>25,82</b>	<b>27,36</b>	<b>26,15</b>	<b>23,34</b>	<b>25,50</b>	<b>23,47</b>	<b>28,34</b>
<b>Taxa d'incidència estandarditzada<sup>a</sup></b>	<b>26,60</b>	<b>24,70</b>	<b>24,19</b>	<b>24,49</b>	<b>25,83</b>	<b>27,14</b>	<b>26,28</b>	<b>23,39</b>	<b>25,71</b>	<b>23,17</b>	<b>28,55</b>

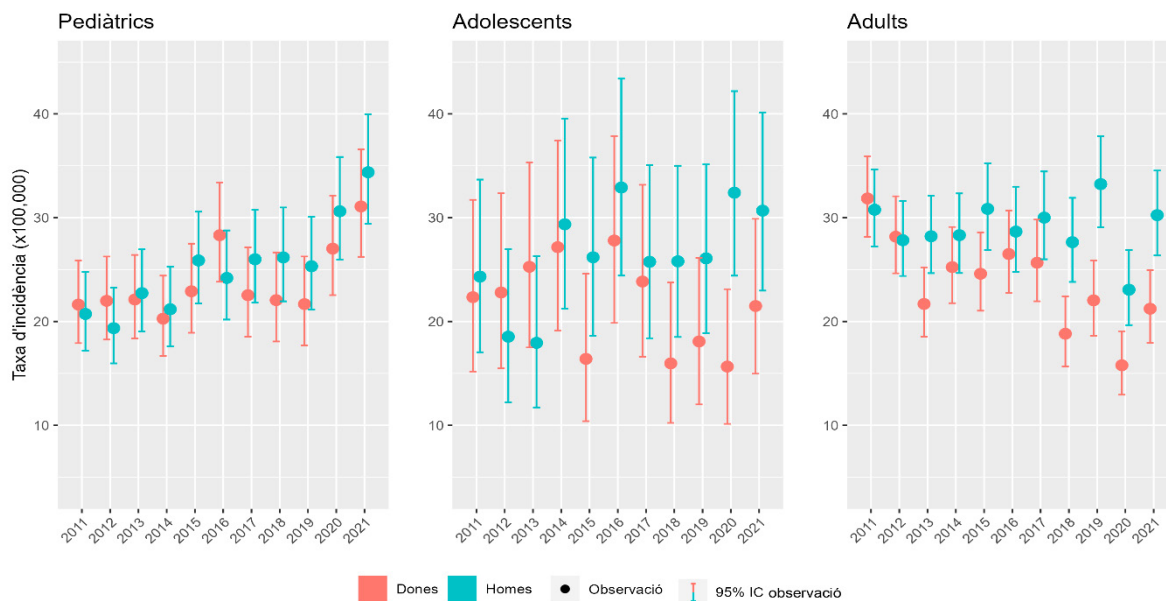
a. Estandaritzada a població europea per edat i sexe.  
IC, interval de confiança; LI, límit inferior; LS, límit superior

Com es pot observar, la taxa d'incidència total de DM1 va oscil·lar entre 23,34 i 28,34 nous casos de DM1 x 100.000 habitants/anys als anys 2011 i 2021. Això representa, una taxa d'incidència estandarditzada per sexe i edat emprant la població europea estàndard (34) d'entre 23,17 i 28,55 nous casos x 100.000 habitants/anys durant els anys 2011 i 2021. (Taula 2)

En general, les taxes d'incidència observades augmenten fins a l'any 2016, a partir del qual es redueixen fins al 2019 en tots els grups d'edat, excepte en els nens d'edat pediàtrica i els homes d'edat adulta, on es va mantenir pràcticament constant. Les taxes d'incidència observades els anys 2020 i 2021 continuen reduint-se en el grup d'adults joves i dones adolescents, i augmenten notablement en el grup de pediàtrics i homes adolescents. (Figura 2)

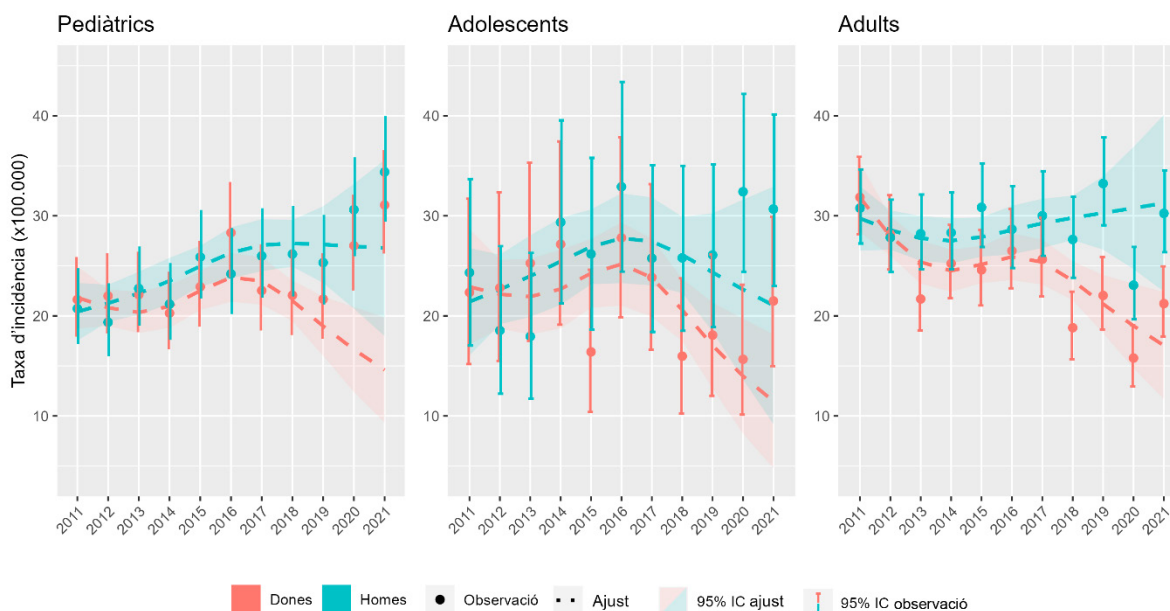


**Figura 2.** Taxa d'incidència x 100.000 persones de diabetis de tipus 1 observada (2011 - 2021)



La Figura 3 mostra la comparació entre les taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i esperades. Les taxes esperades s'han calculat mitjançant una regressió quasi Poisson amb les dades d'incidència de DM1 dels anys 2011 – 2019 (En l'Annex A es pot trobar els paràmetres del model).

**Figura 3.** Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i esperades



Les taxes esperades recullen les evolucions i fluctuacions de les taxes observades durant el període 2011-2019. Pels anys 2020 i 2021, es fa palesa la diferència amb les taxes observades, que és major pels grups on les tendències han variat més sobtadament respecte a les dels anys previs. Així, s'observen diferències més grans entre els valors esperats i observats



pel grup de pediàtrics i per als homes adolescents. (Figura 3). A la Taula 3 es recullen les taxes d'incidència de DM1 esperades, les observades i la RIE.

**Taula 3.** Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i esperades\* als anys 2020 i 2021 per grups d'edat.

	Incidència esperada		Incidència observada		RIE (IC 95%) <sup>†</sup>	Diferència de nous casos de DM1
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%		
<b>2020</b>						
<b>Total</b>	23,08	(17,61, 28,56)	23,47	(21,68, 25,37)	1,02 (0,94, 1,1)	11
<b>2021</b>						
<b>Total</b>	22,10	(14,72, 29,48)	28,34	(26,37, 30,42)	1,28 (1,19, 1,37)	170
* Predicció per als anys 2020 i 2021 a partir del model en l'Annex A.						
† Ràtio calculada com a observada/esperada.						

En comparar les taxes d'incidència observades i esperades s'obté una RIE (IC 95%) 1,02 (0,94; 1,1), que indica una incidència observada pràcticament igual a l'esperada durant l'any 2020; i significativament major l'any 2021, que indica un augment significatiu del 28% en la incidència observada respecte de l'esperada. Aquests valors correspondrien a estimacions d'un total de 170 nous casos observats més que els esperats durant l'any 2021. A la Taula 4 es representa la correlació entre el període temporal d'estudi i les taxes d'incidència, sexe i índex socioeconòmic.

**Taula 4.** Correlació entre l'any del diagnòstic de DM1 i la taxa d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any, el sexe i l'índex socioeconòmic.

	Coef. Correlació*	IC 95%	Valor p
<b>Taxa d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any (total)</b>	-0,50	(-0,99, 0,29)	0,121
Grup pediàtric (0 – 14 anys)	0,43	(-0,36, 0,89)	0,193
Grup adolescent (14 – 18 anys)	0,56	(-0,06, 0,92)	0,070
Grup adult (18 – 35 anys)	-0,90	(-1,00, -0,58)	<0,001
<b>Sexe (% homes)</b>	0,84	(0,56, 0,96)	0,002
<b>Índex socioeconòmic mitjà del ABS</b>	-0,18	(-0,76, 0,49)	0,573
* Correlació de Spearman			

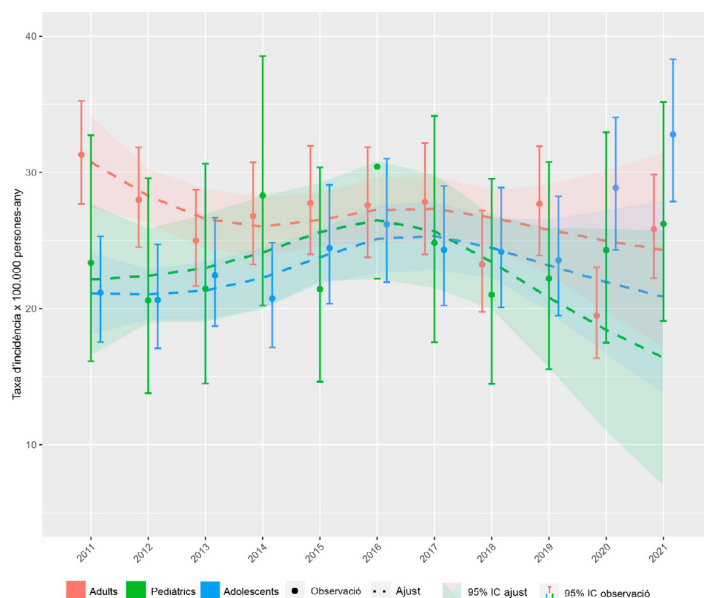
La inspecció de les tendències de les taxes d'incidència mitjançant el càlcul de la correlació va mostrar una disminució de la incidència global al llarg del període d'anàlisi, principalment deguda a la tendència decreixent observada en el grup d'adults joves. També es va observar una tendència positiva entre la incidència observada en homes i els anys d'estudi. En canvi, no es va observar cap tendència de l'índex socioeconòmic al llarg dels anys.

## Objectius secundaris

Avaluar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons grups d'edat de la població (pediàtrica, adolescent i adulta jove) en els anys 2020-2021.

A la Figura 4 es representen les taxes d'incidència de DM1 observades i ajustades mitjançant la regressió quasi Poisson segons grups d'edat.

**Figura 4.** Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i ajustades



Tal com es pot veure a la Figura 4, a la població pediàtrica i adolescent hi ha diferència entre les taxes d'incidència esperades i les observacions per als anys 2020 i 2021. Aquest fet no es produeix al grup adult, on s'observa una incidència menor a l'esperada per a l'any 2020 i molt similar per al 2021.

A la Taula 5 es recullen les taxes d'incidència de DM1 esperades, les observades i la RIE segons grup d'edat.

**Taula 5.** Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades\* als anys 2020 i 2021 segons grups d'edat.

	Incidència esperada		Incidència observada		RIE (IC 95%) <sup>†</sup>	Diferència de nous casos de DM1
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%		
<b>2020</b>						
Pediàtric	21,95	(16,69, 27,21)	28,87	(24,31, 34,04)	1,32 (1,17, 1,47)	+68
Adolescent	18,44	(11,03, 25,85)	24,29	(17,49, 32,94)	1,32 (1,04, 1,62)	+19
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,00 (0,77, 1,29)	-
Adult	24,98	(19,81, 30,15)	19,48	(16,36, 23,04)	0,78 (0,69, 0,88)	-76
Ràtio RIE <sup>¶</sup>	-	-	-	-	0,59 (0,5, 0,3)	-
<b>2021</b>						
Pediàtric	20,86	(13,78, 27,95)	32,78	(27,86, 38,31)	1,57 (1,40, 1,75)	+115
Adolescent	16,4	(7,05, 25,74)	26,22	(19,09, 35,16)	1,60 (1,28, 1,95)	+33
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,02 (0,79, 1,29)	-
Adult	24,29	(17,17, 31,41)	25,83	(22,23, 29,84)	1,06 (0,96, 1,95)	+22
Ràtio RIE <sup>¶</sup>	-	-	-	-	0,68 (0,58, 0,79)	-

<sup>†</sup> Ràtio calculada com a casos/predicció. Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències

<sup>§</sup>  $RIE_{adolescent} / RIE_{pediàtric}$  / Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

<sup>¶</sup>  $RIE_{adult} / RIE_{pediàtric}$  / Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

Per grups d'edat, la taxa d'incidència observada l'any 2020 va ser un 32% superior a l'esperada, tant en el grup pediàtric com adolescent (RIE = 1,32 [1,17; 1,47] i RIE = 1,32 [1,04; 1,62], respectivament). En el grup d'adults joves, la incidència de DM1 es va reduir en un 22 % respecte a l'esperada, RIE = 0,78 (0,69; 0,88). Els increments d'incidència observada respecte a l'esperada en el grup pediàtric i adolescent encara van ser majors durant l'any 2021 (RIE = 1,57 [1,4; 1,75] i RIE = 1,6 [1,28; 1,95], respectivament); i en el grup d'adults joves també es va observar un augment respecte als esperats, tot i que no és significatiu (RIE = 1,06 [0,96; 1,18]) (vegeu Taula 6).

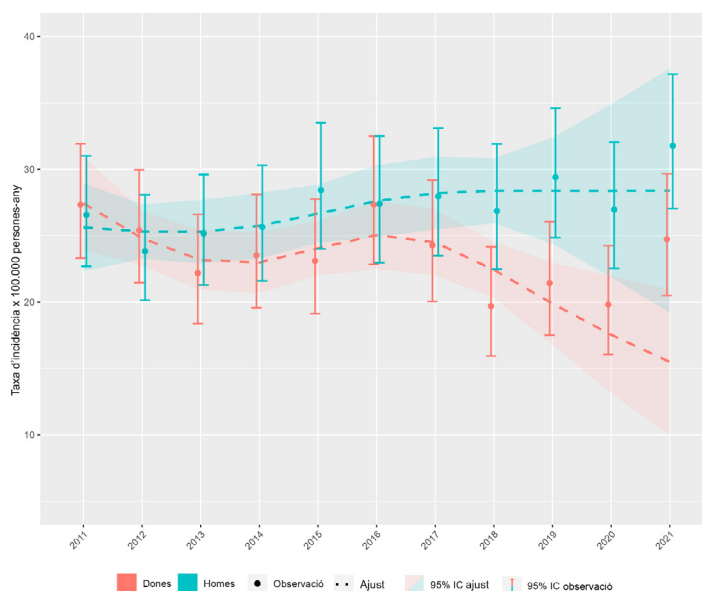
Respecte a les diferències entre les RIE dels subgrups, l'any 2020 la RIE dels adolescents no és significativament diferent del grup pediàtric, mentre que el RIE dels adults és significativament menor al del grup pediàtric (ràtio RIE = 0,59 IC 95% (0,5 a 0,3).

Pel que fa a l'any 2021, en el grup adult, no hi ha diferències significatives entre la taxa d'incidència observada. Mentre que les RIE dels grups adolescent i pediàtric no mostren diferències significatives, la RIE del grup adult sí que és significativament menor que la del grup pediàtric (ràtio RIE = 0,68, IC 95% (0,58 a 0,79)).

### Estimar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons el sexe de la població (home/dona) en els anys 2020-2021.

A la Figura 5 es representen les taxes d'incidència de DM1 observades i ajustades mitjançant la regressió quasi Poisson segons sexe (incidència estimada).

**Figura 5.** Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i estimades



Tal com es pot veure a la Figura 4, l'any 2020, la incidència esperada i l'observada són molt similars tant al grup d'homes com al de dones. No obstant això, l'any 2021 i a tots dos grups es va registrar una incidència major a l'esperada, especialment al grup de dones.

A la Taula 6 es recullen les taxes d'incidència de DM1 esperades, les observades i la RIE segons sexe.

**Taula 6. Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades\* als anys 2020 i 2021 segons sexe**

	Incidència esperada		Incidència observada		RIE (IC 95%) <sup>†</sup>	Diferència de nous casos de DM1
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%		
<b>2020</b>						
Dones	17,54	(13,14, 21,94)	19,81	(16,06, 24,25)	1,13 (1, 1,27)	30
Homes	28,38	(21,88, 34,88)	26,97	(22,55, 32,04)	0,95 (0,86, 1,05)	-19
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,84 (0,72, 1,00)	-
<b>2021</b>						
Dones	15,49	(10,01, 20,96)	24,74	(20,5, 29,66)	1,6 (1,43, 1,78)	123
Homes	28,4	(19,2, 37,59)	31,77	(27,03, 37,16)	1,12 (1,02, 1,23)	47
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,70 (0,60, 0,81)	-
* Predicció per als anys 2020 i 2021 a partir del model.						
† Ràtio calculada com a casos/predicció. Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències						
§ $RIE_{homes}/RIE_{dones}$ /Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.						

L'any 2020 la taxa d'incidència observada va ser un 13 % més gran que la taxa d'incidència esperada al grup de les dones (RIE= 1,13, IC 95% (1 a 1,27)), però en el grup d'homes la incidència va ser similar a l'esperada (RIE= 0,95, IC 95% (0,86 a 1,05)). No obstant això, com pot observar-se a partir de la ràtio RIE, no existeixen diferències significatives entre el RIE dels homes i de les dones l'any 2020 (ràtio RIE<sup>1</sup> = 0,84, IC 95% (0,72 a 1,00)). L'any 2021, les dones van experimentar un increment d'incidència de DM1 del 60% respecte a la incidència esperada (RIE = 1,6, IC 95% (1,43 a 1,78)) i els homes un increment del 12% (RIE = 1,12 IC 95%(1,02 a 1,23)). En aquest cas, l'increment que experimenten els homes sí que és significativament menor que el de les dones (ràtio RIE = 0,70, IC 95% (0,60 a 0,81)).

### **Avaluar si hi ha diferències entre la incidència anual de DM1 observada i l'esperada segons la presència o no d'episodis de cetoacidosi diabètica al debut de la DM1 en els anys 2020-2021.**

A la Taula 7 es presenten les taxes d'incidència estimades, observades i el RIE per a cada grup segons diagnòstic amb cetoacidosi o sense. Els resultats de la Taula 7 es poden complementar amb la gràfica de la Figura 6. A l'annex B es pot trobar una versió més detallada de la Taula 7.

1 Ràtio RIE:  $RIE_{homes}/RIE_{dones}$  Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències. La diferència és significativa si l'interval no conté l'1. Nota: RIE ≠ Ràtio RIE.

L'any 2021, les persones que van debutar amb DM1 i amb un episodi de cetoacidosi, la incidència de DM1 es va incrementar un 57% respecte a l'esperada (RIE de 1,57 (IC 95% 1,27 a 1,83)); mentre que al grup sense cetoacidosi la incidència observada de DM1 es va incrementar un 27% (RIE de 1,27 (IC 95% 1,12 a 1,31)). La diferència entre aquests grups és significativa (RIE de 1,27 (IC 95% 1,03 a 1,55)). L'any 2020 tot i que al grup amb cetoacidosis la incidència de DM1 es va incrementar un 40% respecte a l'esperada (RIE de 1,40 (IC 95% 1,16 a 1,66)), i al grup sense cetoacidosis la incidència es va reduir un 6% (RIE 0,94 (IC 95% 0,86 a 1,02)), la diferència entre tots dos grups no és significativa. (Taula 7)

En fer l'avaluació segons sexe, en general, per tots dos sexes i anys, la variació de la incidència de DM1 observada respecte a la incidència de DM1 esperada es va incrementar de forma similar amb independència de la presència o absència de cetoacidosis al debut de DM1. L'única excepció va ser per als homes de l'any 2020, on l'increment de la incidència de DM1 observada respecte a l'esperada va ser un 61% superior als pacients que van debutar amb cetoacidosis respecte als que ho van fer sense (RIE de 1,61 (IC 95% 1,23 a 2,08)). (Taula 7)

Respecte a l'avaluació segons grups d'edat, només al grup d'adults i al grup pediàtric per a l'any 2020 es van trobar diferències entre els pacients que van debutar amb cetoacidosis o sense. En el grup d'adults l'increment de la incidència de DM1 observada respecte a l'esperada va ser un 70% i un 53% superior als pacients que van debutar amb cetoacidosis respecte als que ho van fer sense (RIE d'1,70 (IC 95% 1,15 a 2,44)) i RIE de l'1,53 (IC 95% 1,03, 2,20) per al 2020 i el 2021, respectivament). En el grup pediàtric, l'increment de la incidència de DM1 observada respecte a l'esperada va ser un 32% superior respecte als pacients que van debutar amb cetoacidosis (RIE de l'1,32 (IC 95% 1,001 a 1,72)). (Taula 7)

**Taula 7. Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades\* als anys 2020 i 2021 segons edat, sexe i debut de cetoacidosi**

	Incidència esperada		Incidència observada		RIE (IC 95%)†	Diferència de nous casos de DM1
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%		
<b>Total</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	20,11	(15,33, 24,90)	18,98	(15,31, 23,33)	0,94 (0,86, 1,02)	-31
Amb cet.	3,21	(1,03, 5,39)	4,49	(2,90, 6,78)	1,40 (1,16, 1,66)	41
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,13 (0,92, 1,38)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	19,92	(13,27, 26,58)	24,17	(20,05, 28,95)	1,21 (1,12, 1,31)	111
Amb cet.	2,71	(0,10, 5,33)	4,17	(2,57, 6,46)	1,57 (1,27, 1,83)	59
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,27 (1,03, 1,55)	-
<b>Sexe</b>						
<b>Dones</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	15,02	(11,24, 18,8)	16,17	(12,79, 20,23)	1,08 (0,94, 1,23)	17
Amb cet.	2,59	(0,72, 4,46)	3,64	(2,25, 5,77)	1,4 (1,04, 1,83)	17
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,31 (0,93, 1,79)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	13,51	(8,73, 18,29)	20,58	(16,75, 25,08)	1,52 (1,35, 1,71)	93
Amb cet.	2,14	(-0,05, 4,33)	4,16	(2,56, 6,47)	1,94 (1,46, 2,49)	32
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,28 (0,94, 1,71)	-
<b>Homes</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	24,97	(19,23, 30,71)	21,68	(17,72, 26,28)	0,87 (0,77, 0,97)	-43
Amb cet.	3,79	(1,32, 6,27)	5,29	(3,53, 7,74)	1,39 (1,09, 1,73)	20
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,61 (1,23, 2,08)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	26,02	(17,58, 34,47)	27,59	(23,2, 32,64)	1,06 (0,96, 1,17)	27
Amb cet.	3,26	(0,24, 6,29)	4,18	(2,59, 6,45)	1,28 (0,97, 1,63)	18
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,21 (0,90, 1,60)	-
<b>Grup d'edat</b>						
<b>Pediàtrics</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	17,15	(12,85, 21,45)	20,99	(17,13, 25,46)	1,22 (1,06, 1,4)	37
Amb cet.	4,89	(2, 7,77)	7,88	(5,59, 10,8)	1,61 (1,27, 1,99)	29
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,32 (1,001, 1,72)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	16,68	(10,75, 22,62)	26,12	(21,76, 31,1)	1,57 (1,38, 1,77)	91
Amb cet.	4,36	(0,72, 8)	6,66	(4,56, 9,4)	1,53 (1,18, 1,92)	22
Ràtio RIE§	-	-	-	-	0,975 (0,73, 1,29)	-
<b>Adolescents</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	15,04	(8,88, 21,2)	21,25	(14,95, 29,41)	1,41 (1,1, 1,76)	20
Amb cet.	3,43	(-0,29, 7,16)	3,04	(1, 7,07)	0,88 (0,42, 1,52)	-1
Ràtio RIE§	-	-	-	-	0,63 (0,29, 1,22)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	13,32	(5,58, 21,07)	21,15	(14,84, 29,29)	1,59 (1,24, 1,98)	26
Amb cet.	3,14	(-1,69, 7,98)	5,07	(2,26, 9,79)	1,61 (0,94, 2,47)	6
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,02 (0,56, 1,74)	-
<b>Adults</b>						
<b>2020</b>						
Sense cet.	23,39	(18,6, 28,19)	17,04	(14,12, 20,39)	0,73 (0,64, 0,82)	-88,34
Amb cet.	1,98	(0,66, 3,29)	2,44	(1,46, 3,88)	1,24 (0,86, 1,69)	6,52
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,70 (1,15, 2,44)	-
<b>2021</b>						
Sense cet.	23,69	(16,8, 30,58)	23,56	(20,14, 27,41)	0,99 (0,89, 1,1)	-2
Amb cet.	1,49	(0,1, 2,89)	2,26	(1,3, 3,67)	1,52 (1,04, 2,09)	11
Ràtio RIE§	-	-	-	-	1,53 (1,03, 2,20)	-

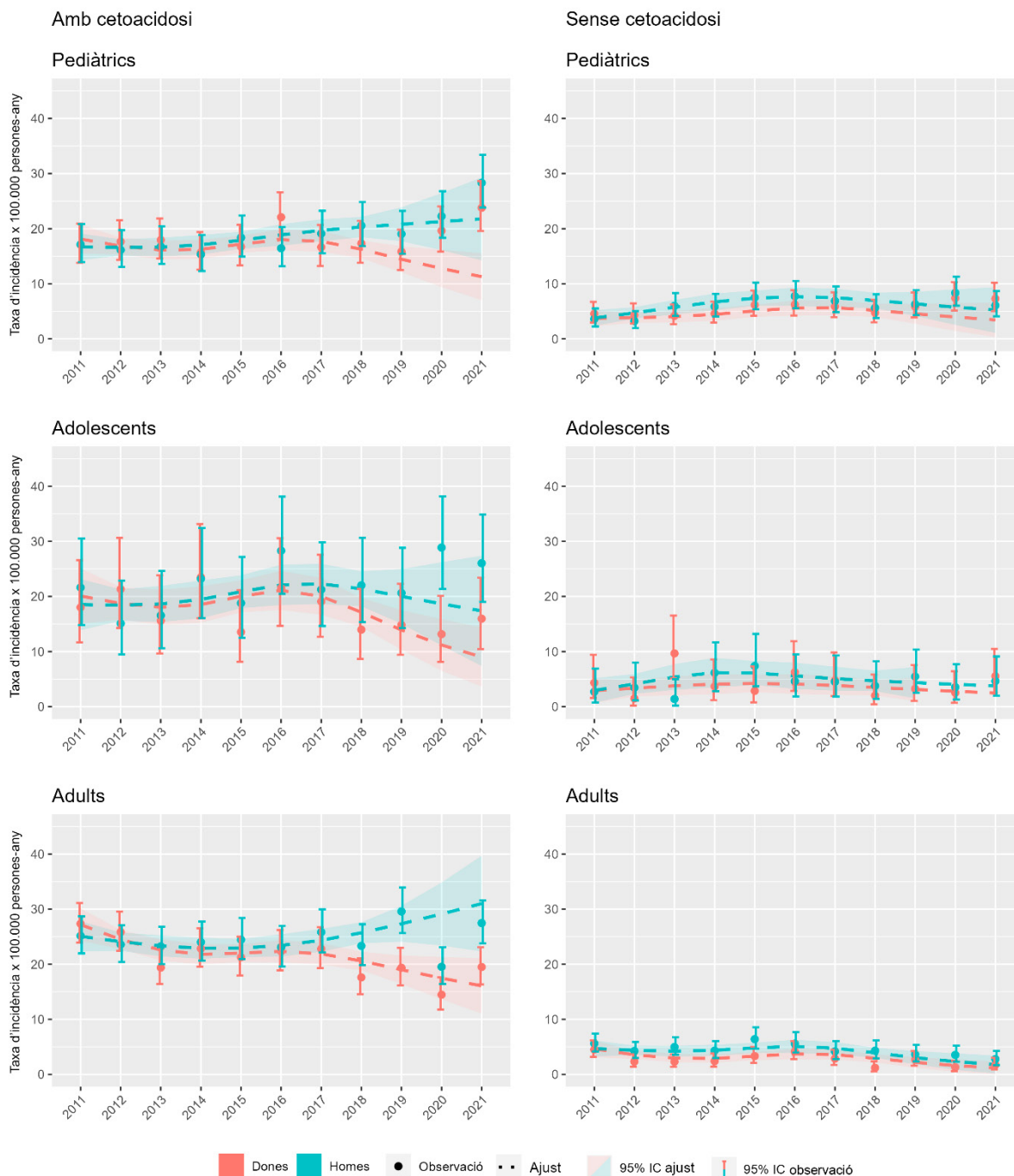
cet.: cetoacidosis.

\* Predicció per als anys 2020 i 2021 a partir del model en l'annex A.

† Ràtio calculat com a casos/predicció. Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

§ RIE<sub>amb cetoacidosis</sub>/RIE<sub>sense cetoacidosis</sub>. Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

**Figura 6.** Taxes d'incidència de DM1 x 100.000 persones-any observades i esperades segons sexe segons presència de cetoacidosis.



## Anàlisi de sensibilitat

Per comprovar la robustesa dels resultats obtinguts, s'ha ajustat un model de sèries temporals ARIMA a les taxes d'incidència 2011-2019 (Taula 8) i s'han comparat les prediccions per al 2020-2021 amb les dades observades.

Usant el model ARIMA s'ha estimat un excés de 235 casos de diabetis de tipus 1 per a tota la població d'estudi, 76 casos més que en l'estimació obtinguda amb el model quasi Poisson, que ha proporcionat estimacions més conservadores de l'excés de casos observats respecte dels esperats.

**Taula 8. Regressió ARIMA (0,1,1)(0,1,1) (ajustat als anys 2011-2019)**

	<b>Coefficient</b>	<b>EE</b>
Mooving average (1)	-0,9146	0,0450
Seasonal mooving average (1)	-0,8501	0,2431
AIC: - 16,79, BIC: - 9,13, Log likelihood: 11,39, mean error: 0,0246, root mean standard error: 0,1839		



# Discussió

En el present estudi s'observa un augment significatiu de la incidència observada de DM1 respecte a l'esperada durant l'any 2021 i una estimació d'un total de 170 nous casos observats més que els esperats durant aquesta anualitat, a expenses principalment pels grups d'edat pediàtrica i adolescents. En analitzar les diferències segons els grups d'edat, s'observa un increment de les taxes d'incidència observada del 32% durant l'any 2020 tant pels grups d'edat pediàtrica com d'edat adolescent. Durant l'any 2021, aquesta diferència s'incrementa fins al 57% i 60%, respectivament. Per sexes, les dones van experimentar un increment d'incidència significativament superior a la dels homes durant 2021 (60% respecte 12%).

En aquest sentit, i d'acord amb les dades obtingudes a Catalunya, en l'àmbit global, s'ha descrit un augment en el nombre de diagnòstics de DM1 durant la pandèmia (16, 17, 20). Una metaanàlisi publicada recentment, inclosos un total de 24 estudis i 5.671 nous casos de DM1 en edat pediàtrica, va descriure un increment significatiu de la incidència de nous casos de DM1 durant la pandèmia per COVID-19, amb una incidència de nous casos de DM1 de 19,73 casos per cada 100.000 infants durant el 2019 i del 32,39 per cada 100.000 infants durant el 2020 (35).

A més a més, en alguns països també s'ha observat un augment en la freqüència i gravetat de cetoacidosi en el moment del diagnòstic d'aquesta (18,19). Alfayez et al. (36) van publicar recentment una revisió sistemàtica i metaanàlisi reportant un augment del risc de cetoacidosi i cetoacidosi greu durant la pandèmia per COVID-19 en comparació amb els anys prepandèmia en població pediàtrica amb DM1 (37). A Catalunya, s'ha observat que els casos de debut en forma de cetoacidosi es van incrementar un 40% durant el 2020 i un 57% durant l'any 2021 respecte a les incidències esperades, amb una diferència estadísticament significativa durant l'any 2021 en comparació amb els debuts sense cetoacidosi (RIE d'1,27 (IC 95% 1,03 a 1,55). Aquests resultats estarien en concordança amb els descrits fins ara en l'àmbit global.

Com a possibles limitacions de l'estudi, és possible que existeixi un infraregistre (o un retard en la codificació d'aquest) dels nous diagnòstics de DM1 durant els anys 2020-2022, motivat per la saturació del sistema sanitari que ha existit en determinats moments de la pandèmia. No obstant això, s'ha de recalcar que les dades obtingudes per a la realització d'aquest estudi s'han obtingut de les dades administratives que s'integren dins del SISCAT, no únicament del registre individual de casos de DM1, i que, per tant, inclourien tots els casos diagnosticats.

Per tant, les dades obtingudes en aquesta anàlisi, confirmarien l'augment d'incidència de DM1 en Catalunya durant la pandèmia (2020 i 2021). No obstant això, l'anàlisi actual no ens permet establir la relació causal entre la infecció per SARS-CoV-2 i l'augment de casos durant els anys posteriors.

# Conclusions

En aquest document hem analitzat la incidència de DM1 a Catalunya durant l'any 2020 i 2021 i l'hem comparat amb la incidència esperada per al mateix període. Durant el període 2021, hem observat que la incidència va ser un 28% major a l'esperada, sent l'augment sobretot en el grup pediàtric i adolescent. Així mateix, encara que es van registrar més casos de DM1 entre homes, les dones van ser les que van sofrir el major increment percentual. L'increment de la incidència de casos amb cetoacidosis durant aquest període també va ser major que els casos sense cetoacidosis.

Malgrat que les conclusions són clares per a l'any 2021, els resultats per a l'any 2020 apareixen atenuats pel nombre significativament menor de casos que es diagnostiquen entre adults. Aquest fet podria estar relacionat amb la pandèmia de COVID-19, que va afectar el funcionament dels serveis sanitaris i va dificultar l'accés als diagnòstics.

Serà necessària més recerca per a establir relacions més enllà de la correlació entre la pandèmia i la DM1 i per a determinar els factors causals d'aquest augment tan pronunciat.

## Annex A. Models de regressió de la incidència de DM1

**Taula Annex 1.** Regressió quasi Poisson (ajustat als anys 2011-2019)

Paràmetre	Coefficient	EE	Valor p
Constant	-8,0527	0,0536	<0,001
Homes (ref, Dones)	-0,0676	0,0666	0,316
Edat pediàtrica (ref, Adults)	-0,3287	0,1265	0,013
Edat adolescent (ref, Adults)	-0,3765	0,0745	<0,000
N1(anys)	-0,0153	0,0959	0,874
N2(anys)	-0,6127	0,141	<0,000
N3(anys)	-0,2051	0,0727	0,008
Edat adolescent x N1(anys)	0,2738	0,1895	0,157
Edat pediàtric x N1(anys)	0,2644	0,1198	0,034
Edat adolescent x N2(anys)	0,4086	0,3173	0,206
Edat pediàtric x N2(anys)	0,4703	0,1896	0,018
Edat adolescent x N3(anys)	-0,0359	0,1407	0,800
Edat pediàtrica x N3(anys)	0,1435	0,0886	0,114
Sexe (homes) x N1(anys)	0,0224	0,1112	0,841
Sexe (homes) x N2(anys)	0,5227	0,1715	0,004
Sexe (homes) x N3(anys)	0,2859	0,0829	0,001
EE, error estàndard. Els termes Ni(anys) denoten la base de splines naturals cúbics			

**Taula Annex 2. Models pels nous casos de DM1 amb i sense cetoacidosi**

Variable	Coefficient	EE	p-value
Constant	-8,2101	0,0536	<0,000
Homes (ref. Dones)	-0,0814	0,0671	0,232
Edat pediàtrica (ref. Adults)	-0,3028	0,126	0,021
Edat adolescent (ref. Adults)	-0,4062	0,0757	<0,000
Any – spline1	-0,0533	0,096	0,582
Any – spline2	-0,5284	0,1407	0,001
Any – spline3	-0,1953	0,0722	0,010
Edat adolescent x Any – spline1	0,3212	0,1928	0,104
Edat pediàtrica x Any – spline1	0,2145	0,1245	0,093
Edat adolescent x Any – spline2	0,184	0,3182	0,567
Edat pediàtrica x Any – spline2	0,2401	0,1936	0,223
Edat adolescent x Any – spline3	-0,059	0,143	0,682
Edat pediàtrica x Any – spline3	0,0843	0,0912	0,362
Sexe (homes) x Any – spline1	0,0032	0,1136	0,978
Sexe (homes) x Any – spline2	0,468	0,1731	0,010
Sexe (homes) x Any – spline3	0,3433	0,0839	<0,000

**Taula Annex 3. Regressió quasi Poisson per a nous diagnòstics amb cetoacidosi**

Variable	Coefficient	EE	p-value
Constant	-9,9792	0,1591	<0,000
Homes (ref. Dones)	0,0145	0,1904	0,940
Edat pediàtrica (ref. Adults)	-0,4708	0,3834	0,227
Edat adolescent (ref. Adults)	-0,2189	0,2046	0,292
Any – spline1	0,2746	0,2846	0,341
Any – spline2	-1,1064	0,4243	0,013
Any – spline3	-0,3361	0,2293	0,151
Edat adolescent x Any – spline1	-0,0071	0,5195	0,990
Edat pediàtrica x Any – spline1	0,2782	0,3127	0,379
Edat adolescent x Any – spline2	1,6154	0,9344	0,092
Edat pediàtrica x Any – spline2	1,4844	0,5175	0,007
Edat adolescent x Any – spline3	0,1886	0,3925	0,634
Edat pediàtrica x Any – spline3	0,5002	0,2458	0,049
Sexe (homes) x Any – spline1	0,0554	0,2991	0,854
Sexe (homes) x Any – spline2	0,7318	0,4854	0,140
Sexe (homes) x Any – spline3	0,0174	0,2323	0,941

## Annex B. Taules addicionals

**Taula Annex 4. Taxes d'incidència x 100.000 persones-any observades i esperades\* als anys 2020 i 2021 segons edat, sexe i inici de cetoacidosi**

	Incidència esperada		Incidència observada		RIE (IC 95%) <sup>†</sup>	Diferència de nous casos de DM1
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%		
<b>0 – 14 anys</b>						
<b>Homes</b>						
2020						
Sense cet.	21,28	(16,11, 26,45)	22,26	(18,33, 26,79)	1,05 (0,86, 1,25)	5
Amb cet.	5,76	(2,54, 8,98)	8,35	(6,02, 11,29)	1,45 (1,04, 1,92)	13
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,39 (0,95, 1,99)	-
2021						
Sense cet.	21,78	(14,24, 29,31)	28,31	(23,82, 33,41)	1,3 (1,09, 1,52)	33
Amb cet.	5,23	(1,09, 9,37)	6,07	(4,09, 8,66)	1,16 (0,78, 1,61)	4
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,89 (0,58, 1,33)	-
<b>Dones</b>						
2020						
Sense cet.	12,77	(9,39, 16,15)	19,63	(15,84, 24,05)	1,54 (1,24, 1,87)	33
Amb cet.	3,96	(1,43, 6,49)	7,39	(5,15, 10,27)	1,87 (1,3, 2,53)	16
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,21 (0,80, 1,81)	-
2021						
Sense cet.	11,29	(7,05, 15,52)	23,79	(19,57, 28,65)	2,11 (1,73, 2,52)	58
Amb cet.	3,45	(0,34, 6,56)	7,29	(5,05, 10,18)	2,11 (1,46, 2,89)	18
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,00 (0,66, 1,49)	-
<b>14 – 18 anys</b>						
<b>Homes</b>						
2020						
Sense cet.	18,66	(11,1, 26,21)	28,87	(21,36, 38,17)	1,55 (1,14, 2,01)	17
Amb cet.	4,05	(-0,27, 8,37)	3,54	(1,3, 7,7)	0,87 (0,31, 1,71)	0
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,56 (0,2, 1,32)	-
2021						
Sense cet.	17,39	(7,39, 27,39)	26,05	(19,34, 34,85)	1,5 (1,09, 1,97)	15
Amb cet.	3,77	(-1,94, 9,47)	4,63	(2,9, 12)	1,23 (0,52, 2,23)	1
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,82 (0,33, 1,76)	-
<b>Dones</b>						
2020						
Sense cet.	11,2	(6,51, 15,88)	13,15	(8,14, 20,11)	1,17 (0,73, 1,73)	3
Amb cet.	2,78	(-0,31, 5,88)	2,51	(0,68, 6,41)	0,9 (0,23, 2)	0
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	0,77 (0,19, 2,27)	-
2021						
Sense cet.	9,01	(3,67, 14,36)	15,96	(10,43, 23,39)	1,77 (1,16, 2,52)	11
Amb cet.	2,48	(-1,43, 6,39)	5,53	(2,53, 10,49)	2,23 (1,01, 3,92)	5
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,26 (0,52, 2,77)	-
<b>18 – 35 anys</b>						
<b>Homes</b>						
2020						
Sense cet.	29,12	(23,4, 34,83)	19,53	(16,41, 23,07)	0,67 (0,56, 0,79)	-68
Amb cet.	2,33	(0,84, 3,83)	3,54	(2,29, 5,22)	1,52 (0,98, 2,17)	9
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	2,26 (1,41, 3,48)	-
2021						
Sense cet.	31,01	(22,32, 39,7)	27,47	(23,78, 31,58)	0,89 (0,77, 1,01)	-25
Amb cet.	1,79	(0,18, 3,4)	2,77	(1,69, 4,29)	1,55 (0,94, 2,3)	7
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,75 (1,05, 2,78)	-
<b>Dones</b>						
2020						
Sense cet.	17,47	(13,63, 21,32)	14,47	(11,76, 17,62)	0,83 (0,67, 1)	-21
Amb cet.	1,6	(0,47, 2,74)	1,32	(0,6, 2,5)	0,82 (0,37, 1,44)	-2
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,09 (0,29, 2,86)	-
2021						
Sense cet.	16,07	(11,06, 21,08)	19,49	(16,34, 23,07)	1,21 (1,02, 1,43)	24
Amb cet.	1,18	(0,01, 2,35)	1,73	(0,9, 3,03)	1,47 (0,75, 2,42)	4
Ràtio RIE <sup>§</sup>	-	-	-	-	1,84 (0,22, 3,59)	-

cet.: cetoacidosi.

\* Predicció per als anys 2020 i 2021 a partir del model en l'Annex A.

<sup>†</sup> Ràtio calculada com a casos/predicció. Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

<sup>§</sup>  $\frac{RIE_{amb\ cetoacidosi}}{RIE_{sense\ cetoacidosi}}$  Es proporciona un interval de confiança per a comparar la magnitud de les diferències.

## Annex C. Llistat de comprovació (Checklist) per valoració de qualitat/disponibilitat de les dades

Qualitat de les dades:

Context de generació de les dades
<p><b>En quin àmbit es recullen les dades? Institucions públiques, privades, outpatient, inpatient, cobertura geogràfica, temps de calendari.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Les dades es recullen a través del sistema públic català de salut, durant la seva activitat de provisió d'assistència sanitària. L'assistència és, a priori, universal, és a dir, qualsevol persona a Catalunya pot rebre-la. La cobertura geogràfica és de tota Catalunya, i el temps va des de l'1 de gener de 2011 fins al present.</li></ul>
<p><b>Quines són les raons per les quals les persones es troben en la base de dades? Existeix un perfil de persones que no es troben en la base de dades? (per exemple, indigents, persones no empadronades, persones estrangeres que només utilitzen sanitat privada?)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– La raó de la presència de les persones a les bases de dades és l'ús dels serveis d'assistència sanitària pública per part d'aquestes persones. No es compta amb la informació de persones no registrades al sistema ni amb la informació de les persones que reben assistència sanitària privada.</li></ul>
<p><b>Quines són les raons per les quals es recullen les dades? Existeixen incentius per recollir un tipus de dades en concret?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– CMBD HGA: la recollida l'efectua el proveïdor de serveis de salut (ICS) pel seu finançament per part de l'asseguradora pública (CatSalut).</li><li>– Problemes de salut a l'atenció primària (REDICS – PRSTB015): La recollida l'efectua el proveïdor de serveis de salut (ICS) a l'atenció primària pel seu finançament per part de l'asseguradora pública (CatSalut) i per tasques de control internes</li><li>– COVID-19 (infeccions i vacunes): La recollida l'efectuen els organismes encarregats de la vigilància epidemiològica a Catalunya i el proveïdor de serveis de salut (ICS) d'atenció primària.</li><li>– A cada base de dades es recullen els tipus de dades especificades a la mateixa (CMBD-AH: altes hospitalàries; PRSTB015: problemes de salut a atenció primària, etc.). A banda d'aquesta circumstància, no existeix incentiu per recollir un tipus de dades envers altre(s).</li></ul>
<p><b>Qui recull les dades? (per exemple, personal mèdic, personal d'infermeria, personal administratiu, o altres).</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Personal mèdic, personal d'infermeria, personal administratiu.</li></ul>
<p><b>Com es recullen les dades?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Mitjançant eines específiques informàtiques per a la seva recollida. Hospitals: SAP; Atenció primària: ECAP.</li></ul>

## Context de generació de les dades

**Durant quant de temps s'han de recollir les dades? Hi ha hagut canvis en el procés al llarg del temps? (per exemple, canvis en el diccionari de codis)**

- Entre el 2011 i l'actualitat. El CMBD - AH va canviar de CIM9 a CIM10 l'any 2018.

**Quantes persones hi ha a la base de dades?**

- ~ 3.000.000 persones

**Quin és el marge de temps des que es recullen les dades fins que estan disponibles per la investigació? Cada quant de temps s'actualitza la base de dades?**

- Aquest temps depèn de cada base de dades.
  - a. CMBD: aproximadament 6 mesos.
  - b. REDICS PRSTB015: aproximadament 6 mesos.
  - c. COVID-19: Diari.

**Quin és el marge de temps des que s'implementa una nova intervenció de salut fins que es recull en les dades? (per exemple, si un nou radiofàrmac s'aprova pel diagnòstic o tractament, quant de temps passa fins a tenir un codi específic?)**

- Desconegut.

**Es pot recollir informació addicional dels o les professionals que proporcionen les dades o dels o les pacients? (per exemple, si es coneix que el pes és una variable important per un cert estudi i no es troba prou complimentada, es podria completar)**

- No

**Es pot accedir als o les professionals que proporcionen les dades per validar les variables? (per exemple, si el desenllaç d'estudi és el diagnòstic de càncer de mama, es pot accedir als registres patològics o històries clíniques per confirmar-ho?)**

- No.

**Descriure el tipus d'estudis que s'han fet fins al moment emprant la base de dades i facilitar les referències.**

- Estudis observacionals retrospectius, estudis clínics prospectius (en aquest cas, combinant aquestes bases de dades amb altres recollides ad-hoc de manera prospectiva).

**Es pot crear la base de dades amb altres fonts de dades?**

- Si, amb fonts de dades de l'àmbit sanitari públic català.

**Quin és el procediment per accedir a les dades? Qui és el contacte? Existeixen restriccions d'accés? Existeixen restriccions a l'hora de mostrar els resultats?**

- Accés directe garantit o reclamable a través del marc del programa PADRIS.

**Existeixen requisits de revisió per un comitè d'ètica?**

- Si

## Contingut de les dades

### Quins camps es recullen i quin diccionari de codis s'utilitza?

- Camps: variables sociodemogràfiques, problemes de salut, diagnòstics, dates. Diccionari: CIM9 i CIM10.

### Es disposa de text lliure?

- No.

### Es disposa d'algun tipus de validació de les dades? (per exemple, filtres lògics)

- Desconegut.

### Es disposa d'informació sobre la quantitat de valors perduts? Aquests varien en funció del tipus de variable? S'ha quantificat? Es coneix el motiu pel qual estan perduts? (per exemple, la pèrdua succeeix de manera aleatòria o està influenciada per alguna variable)

- Desconegut.

### Com ha impactat la pandèmia de la COVID-19 a la recollida de les dades?

- A priori, la pandèmia no ha afectat el procés de recollida de dades.

### Existeix algun altre esdeveniment extern que hagi afectat la recollida de dades? (per exemple, reestructuracions administratives o de centres hospitalaris)

- Desconegut.

### Existeix algun tipus de transformació de les dades o s'ofereixen de manera crua?

- Existeixen transformacions, desconegudes.

### Es pot seguir la trajectòria diagnòstica o terapèutica d'una persona a través de diferents proveïdors de salut? (per exemple no es té en compte com a duplicat una persona que va al CAP i posteriorment a urgències)

- Sí.

### Quina informació no està present en les dades? (per exemple, prescripcions i teràpies no contemplades o disponibles al sistema públic de salut)

- Desconegut.



## Disponibilitat de dades segons criteris d'elegibilitat

Mida de la mostra segons criteris d'elegibilitat definits a la sinopsi				
	N (abans emparellament)	N (després emparellament)	Font (BdD)	Codificació
Cohort índex	13.616	13.616	RCA CMBD-HGA REDICS PRSTB015 CMBD-URG	CIM9 CIM10
Cohort de referència	N/A	N/A	N/A	N/A

Disponibilitat de variables d'interès				
Variable	Es disposa d'informació per a aquesta variable?	Font (BdD)	Codificació	
NIA (Identificador pacient)	Sí	RCA		
Data de naixement / Edat	Sí	RCA		
Sexe	Sí	RCA		
Diagnòstic (principal, secundaris)	Sí	CMBD-HGA REDICS PRSTB015	CIM9 CIM10	
Data diagnòstic (principal, secundaris)	Sí	CMBD-HGA REDICS PRSTB015	CIM9 CIM10	

# Abreviacions

<b>ACE-2</b>	Enzim convertidor d'angiotensina-2
<b>AQuAS</b>	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
<b>ASPCAT</b>	Agència Pública de Salut de Catalunya
<b>CIM10</b>	Classificació Internacional de Malalties, diagnòstics i procediments, 10a edició
<b>CIM9</b>	Classificació Internacional de Malalties, 9a revisió
<b>CIP</b>	Codi d'identificació personal
<b>CMA</b>	Procediments quirúrgics ambulatoris
<b>CMBD</b>	Conjunts Mínims Bàsics de Dades de CatSalut
<b>Codi IAM</b>	Codi d'Infart Agut de Miocardi
<b>COVID-19</b>	Corona, Virus, Disease
<b>CUAP</b>	Centres d'urgències d'atenció primària
<b>DM1</b>	Diabetis mellitus tipus 1
<b>DS</b>	Desviació estàndard
<b>DSS</b>	Data Science Studio
<b>ECAP</b>	Estació Clínica d'Atenció Primària
<b>HdD</b>	Hospital de dia
<b>ICS</b>	Institut Català de la Salut
<b>IQR</b>	Rang interquartílic
<b>M</b>	Mitjana
<b>MD</b>	Mediana
<b>NIA</b>	Número d'Identificació d'Assegurat
<b>PADRIS</b>	Programa públic d'Analítica de Dades per a la Recerca i la Innovació en salut
<b>RCA</b>	Registre Central d'Assegurats
<b>RCRS</b>	Codi Risc de Suïcidi
<b>RedICS</b>	Red de Investigación Cualitativa en Salud RedICS
<b>RO</b>	Responsable operatiu
<b>RP</b>	Responsable principal
<b>SAP</b>	Systemanalyse Programmentwicklung
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome causada per coronavirus
<b>SEM</b>	Serveis d'Emergències Mèdiques SEM
<b>SIIS</b>	Sistema d'informació integrat de Salut
<b>SISCAT</b>	Sistema Sanitari Integral d'Utilització Pública de Catalunya
<b>SSMS</b>	SQL Server Management Studio
<b>TSI</b>	Targeta sanitària individual
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>XVEC</b>	Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya

# Bibliografia

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon. *Ann Transl Med*. 2020;8(11):693.
3. Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(4):e69-e70.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
5. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
6. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-7.
7. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
8. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107842.
9. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
10. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98-115.
11. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
12. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):122-9.
13. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
14. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality. *Front Immunol*. 2021;12:737964.

15. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823-33.
16. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care.* 2020;43(11):e172-e3.
17. Gottesman BL, Yu J, Tanaka C, Longhurst CA, Kim JJ. Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes Among US Children During the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2022;176(4):414-5.
18. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care.* 2020;43(11):2870-2.
19. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170-e1.
20. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59-65.
21. Nóvoa-Medina Y, Pavlovic-Nesic S, González-Martín JM, Hernández-Betancor A, López S, Domínguez-García A, et al. Role of the SARS-CoV-2 virus in the appearance of new onset type 1 diabetes mellitus in children in Gran Canaria, Spain. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(3):393-7.
22. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(1):125-36.e7.
23. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11.
24. James EA, Pietropaolo M, Mamula MJ. Immune Recognition of  $\beta$ -Cells: Neoepitopes as Key Players in the Loss of Tolerance. *Diabetes.* 2018;67(6):1035-42.
25. McGinty JW, Chow IT, Greenbaum C, Odegard J, Kwok WW, James EA. Recognition of posttranslationally modified GAD65 epitopes in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(9):3033-40.
26. Catriona C, Paolo P. SARS-CoV-2 induced post-translational protein modifications: A trigger for developing autoimmune diabetes? *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(1):e3508.
27. Sharif K, Watad A, Coplan L, Amital H, Shoenfeld Y, Afek A. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1081-8.

28. Zalutskaya A, Bornstein SR, Mokhort T, Garmaev D. Did the Chernobyl incident cause an increase in Type 1 diabetes mellitus incidence in children and adolescents? *Diabetologia*. 2004;47(1):147-8.
29. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
30. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398-404.
31. Kaila B, Taback SP. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1353-8.
32. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today*. 1998;19(3):113-6.
33. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016;59(2):237-43.
34. European C, Eurostat, Pace M, Gissler M, Lanzieri G, Grande E, et al. Revision of the European Standard Population : report of Eurostat's task force : 2013 edition: Publications Office; 2013.
35. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(11):5112-27.
36. Alfayez OM, Aldmasi KS, Alruwais NH, Bin Awad NM, Al Yami MS, Almohammed OA, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among pediatrics with type 1 diabetes prior to and during covid-19 pandemic: a meta-analysis of observational studies. *Frontiers in endocrinology*. 2022:290.
37. Déu HSJd. Kids Corona, Investigación sobre la COVID-19 2021 [Available from: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/investigacion-innovacion/investigacion/kids-corona-investigacion-covid-19/infeccion-ninos>].

[aguas.gencat.cat](http://aguas.gencat.cat)