



## EDITORIAL

### Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzle



### The epidemiology of type 1 diabetes: Helping to fit the puzzle pieces

Luis Forga

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

La epidemiología estudia tanto los distintos factores que intervienen en la aparición de las enfermedades, su frecuencia, modo de distribución y evolución, como la creación de los medios necesarios para erradicar o prevenir esos factores. En la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), nos aporta datos fundamentales sobre prevalencia, incidencia y morbilidad, que nos ayudan a mejorar la asistencia a los pacientes, fin último de cualquier actividad médica.

La prevalencia de DM1 en el mundo oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, situándose en 1-1,5/1.000 en la mayoría de los casos. En cuanto a la incidencia, se han descrito diferencias por países, razas, estación de diagnóstico o de nacimiento, edad y sexo.

En 2013, la *International Diabetes Federation* publicó la 6.ª edición de su Atlas<sup>1</sup>, en el que aporta datos procedentes de 219 países. La incidencia de DM1 en niños  $\leq 14$  años oscila desde 0,1/100.000 habitantes/año en Papúa Nueva Guinea y Venezuela hasta 57,6/100.000 habitantes/año en Finlandia. Los resultados aportados representan una variación de 576 veces entre las poblaciones analizadas a nivel mundial. Por razas, los individuos blancos no hispanos constituyen el grupo racial con mayor incidencia de DM1, seguidos de los de raza negra, los blancos hispanos y, finalmente, los asiáticos. En los meses fríos se detecta la mayor incidencia de DM1, mientras que la estación predominante de nacimiento es la primavera<sup>2</sup>.

La incidencia varía también por grupos de edad y sexo. En la infancia, la incidencia es mayor que en la edad adulta. El grupo de mayor incidencia es el de 10 a 14 años y, a partir de aquí va disminuyendo hasta las últimas décadas de la vida<sup>3</sup>. En mayores de 15 años, se observa mayor incidencia en varones, mientras que, antes de los 15 años, los resultados son distintos según se trate de países con alta o baja incidencia de DM1<sup>4</sup>.

Por otra parte, según los datos aportados por el grupo EURODIAB<sup>5</sup>, la incidencia en Europa ha ido aumentando en las últimas décadas, con un incremento anual promedio de alrededor del 3,5%. En Navarra, esta incidencia se ha cuadruplicado entre 1975 y 2012<sup>6</sup>. En los países nórdicos europeos, este incremento ha dejado ya de producirse en los últimos años<sup>7</sup>.

Las variaciones hasta aquí descritas pueden reflejar un grado distinto de susceptibilidad genética a la diabetes, o ser debidas a una exposición diferente a factores de riesgo ambientales. Sabemos que la DM1 se asocia a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA clase II *DR4* y *DR3*, y que la mayor susceptibilidad genética corresponde a la combinación de los 2 alelos *DR3/DR4*. No obstante, varios estudios han demostrado que la mayoría de los casos aparecen en niños con genotipos HLA de bajo riesgo. En la búsqueda para identificar los factores ambientales desencadenantes, se ha analizado la influencia del nivel socioeconómico (mayor incidencia a mayor nivel), la asociación con los virus (especialmente enterovirus), diversos elementos de la dieta (albúmina de la leche de vaca, vitamina D, lactancia materna, gluten del trigo, vitamina E)<sup>7</sup>,

Correos electrónicos: [lforgall@cfnavarra.es](mailto:lforgall@cfnavarra.es),  
[luisforgallenas@gmail.com](mailto:luisforgallenas@gmail.com)

la composición del microbioma intestinal, y factores maternos durante el embarazo. Ninguno de ellos ha proporcionado resultados concluyentes sobre la etiopatogenia de la DM1 ni ha permitido su prevención<sup>2</sup>.

La morbilidad de la DM1 viene ocasionada por sus complicaciones agudas y crónicas. Para evitar las agudas, son importantes las campañas de información y educación pública así como la educación diabetológica a los pacientes ya diagnosticados. Para combatir las complicaciones crónicas, es preciso conocer los factores que influyen en su aparición y progresión.

La microangiopatía es característica de la DM1. Últimamente, se ha mostrado que tanto la retinopatía (RD) como la nefropatía (ND) presentan 2 mecanismos etiopatogénicos. La RD tiene un componente microvascular y otro neurológico, con afectación de la retina<sup>8</sup>. La ND, un mecanismo predominantemente vascular, reflejo de la aterosclerosis sistémica —que conlleva disminución del filtrado glomerular sin albuminuria— y otro clásico, la glomerulosclerosis, con albuminuria y, hasta fases avanzadas, sin alteración del filtrado glomerular<sup>9</sup>. La prevalencia de RD en la DM1 se sitúa en torno al 50% a los 10 años, y al 70% a los 20 años de evolución. Con respecto a la ND, su prevalencia al cabo de unos 20 años de evolución es del 20-40%. La neuropatía diabética representa un grupo heterogéneo de alteraciones con diversas manifestaciones clínicas, aunque las presentaciones más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora periférica y la neuropatía autonómica. La forma de diagnóstico es fundamental para valorar adecuadamente las cifras de prevalencia que se dan en los distintos estudios (20-50% tanto para la polineuropatía sensitivomotora periférica como para la neuropatía autonómica).

En la triopatía (RD, ND y neuropatía diabética) se ha publicado, con algunas diferencias entre patologías y autores, que los factores relacionados con su aparición y progresión son: control glucémico, edad al diagnóstico, duración de la diabetes, hipertensión arterial, hábito tabáquico, dislipidemia y dotación genética<sup>10</sup>. Entre los factores modificables, desde el estudio DCCT/EDIC, sabemos que al mejorar el control glucémico se reduce la aparición y progresión de la microangiopatía. Este efecto persiste al cabo del tiempo, efecto para el que se ha acuñado el término de memoria metabólica<sup>11</sup>. Como objetivo de control, se aconseja mantener los niveles de glucemia tan cerca de lo normal como sea posible, con una HbA1c < 7% en la mayoría de los consensos. Además, si logramos mantener la HbA1c < 7,6%, podremos prevenir la RD proliferativa y la macroalbuminuria persistente durante 20 años<sup>12</sup>.

Aunque la macroangiopatía no es característica de la diabetes, las complicaciones macrovasculares en la DM1 ocurren precozmente, son más difusas, tiene una evolución más rápida y una mayor mortalidad, especialmente en los menores de 40 años. La DM1 se asocia con un incremento por lo menos 10 veces mayor en enfermedades cardiovasculares con respecto a pacientes no diabéticos equiparados por edad. Además, la DM1 anula las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al riesgo cardiovascular. La presencia de nefropatía, hipertensión arterial, hábito de fumar, dislipidemia, tiempo de evolución, mal control glucémico, dieta inadecuada, estilo de vida sedentario, obesidad e insulinoresistencia, son factores asociados a la macroangiopatía<sup>10</sup>.

Las personas con DM1 tienen un riesgo aumentado de mortalidad (riesgo relativo: 3,82; intervalo de confianza [IC] 95%: 3,41-4,29). A los 20 años de edad, las mujeres y los hombres con DM1 tienen una expectativa de vida de 12,9 (IC 95%: 11,7-14,1) y de 11,1 años (IC 95%: 10,1-12,1) respectivamente, menor que los jóvenes de su misma edad sin DM. Las publicaciones sobre si la mortalidad por cáncer está o no aumentada en pacientes con DM1, aportan resultados contradictorios. Antes de los 50 años de edad, la causa más frecuente de muerte son las complicaciones agudas. A partir de los 50 años, ya predominan las enfermedades crónicas, sobre todo la enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>. Sabemos que el control glucémico y la nefropatía contribuyen de forma importante a ese desenlace. No obstante, en ausencia de enfermedad renal y con un control teóricamente adecuado (HbA1c < 7), la mortalidad por cualquier causa todavía es más del doble con respecto a la población general (*hazard ratio* [HR]: 2,36; IC 95%: 1,97-2,83), y la mortalidad de origen cardiovascular casi se triplica (HR: 2,92; IC 95%: 2,07-4,13). Y ya cuando la HbA1c es  $\geq$  9,7%, los HR son: 8,51; IC 95%: 7,24-10,1 y 10,46; IC 95%: 7,62-14,37 respectivamente<sup>14</sup>. Por tanto, aunque las tasas de mortalidad de la DM1 van disminuyendo en las últimas décadas —sobre todo, en menores de 15 años y comparando con el período anterior a 1990— siguen siendo elevadas y, además del control glucémico, la hipertensión arterial y la dislipidemia, hay otros factores implicados que justifican la necesidad de investigación epidemiológica.

Por otra parte, conocer los datos de incidencia y prevalencia de la DM1 y de sus complicaciones nos permite planificar y orientar los recursos humanos y económicos disponibles hacia aquellos campos que más lo necesitan. También nos permite evaluar la eficacia de las campañas preventivas. Por tanto, suponen un elemento imprescindible en la gestión y planificación sanitarias. En los primeros años tras el diagnóstico de la DM1, los recursos se consumen en atención extrahospitalaria, fármacos y autoanálisis. No hay complicaciones crónicas, solo pueden presentarse complicaciones agudas, económicamente poco costosas, a menos que requieran ingreso hospitalario. A pesar de las campañas informativas realizadas, de carácter preventivo, un porcentaje importante de pacientes con DM1 siguen presentando al diagnóstico una cetoacidosis. En Navarra, suponen la cuarta parte (25,3%). Posteriormente, los costes se duplican a expensas del tratamiento intrahospitalario de las complicaciones crónicas. El coste medio por paciente con DM1 durante el primer año tras el diagnóstico se acerca a los 3.000 euros. En el seguimiento, sin complicaciones crónicas, el coste es de unos 1.300 euros/persona/año. En aquellos pacientes con complicaciones crónicas, ingresos y gastos sociales, el coste puede ascender a una media de 3.300 euros/paciente/año<sup>15</sup>.

Para profundizar en la investigación epidemiológica en la DM1, algunos países de nuestro entorno disponen de registros nacionales. En España, aunque lo hay en 5 comunidades autónomas (de las que solo Cataluña y Navarra incluyen a pacientes por encima de la edad pediátrica), no lo hay a nivel de Estado. El grupo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes está trabajando actualmente para intentar ponerlo en marcha. A través del Registro Español podríamos disponer de datos que nos permitieran obtener respuestas y, a su vez, crear nuevas preguntas a las que

trataríamos de buscar respuesta. Intentando encajar las piezas, como en un gigantesco puzle.

## Financiación

Los estudios correspondientes a la epidemiología de la diabetes tipo 1 en Navarra incluidos en este editorial han sido financiados por 2 ayudas a proyectos de investigación, una inicial del Departamento de salud del Gobierno de Navarra (53/2008) y otra posterior del Instituto de Salud Carlos III (PI10/02715).

## Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes Atlas. 6th edition Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
2. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012;41:679-94.
3. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M, en representación del Grupo de Estudio de Diabetes tipo 1 de Navarra. Diferencias por edad y sexo en la incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009-2011). *Gac Sanit*. 2013;27:537-40.
4. Negrato CA, Dias JPL, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:373-7.
5. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55:2142-7.
6. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Chueca M, Berrade S. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain). *Gac Sanit*. 2015;29:51-4.
7. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, Torjesen PA, Andersen LF, Ronningen KS. Infant feeding in relation to islet autoimmunity and type 1 diabetes in genetically susceptible children: The MIDIA study. *Diabetes Care*. 2015;38:257-63.
8. Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci*. 2013;125:1-17.
9. Jindal A, García-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome. Old disease, new perspectives. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013;42:789-808.
10. Meléndez-Ramírez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:625-40.
11. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9-16.
12. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: The VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care*. 2015;38:308-15.
13. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes 2008-2010. *JAMA*. 2015;313:37-44.
14. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972-82.
15. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006;20 Supl 1:15-24.