Interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una población del municipio Jaruco, 2008-2009.

Genome − environment interaction in the emergence of type 2 diabetes mellitus in a town of Jaruco municipality on 2008-2009.

Yamilit Hernández Castillo,[I] Roberto Lardoeyt Ferrer,[II] Ileana Rosado Ruiz-Apodaca,[III] Alicia Martínez de Santelices.[IV]

Resumen

En Cuba, ha sido una prioridad para la Genética Médica abordar el estudio de enfermedades complejas y en particular de la Diabetes Mellitus por su alta prevalencia en el país. Se realizó una investigación observacional analítica de casos y controles con base poblacional en fase exploratoria, en el periodo febrero 2008 a febrero 2009, en el municipio Jaruco de la provincia Mayabeque. El objetivo fue determinar la interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una muestra de 30 pacientes y 60 sujetos sanos apareados por la edad y la zona geográfica de residencia con los casos, en proporción 2:1. Para explorar los factores ambientales se recogió información de los sujetos sobre: actividad física, sedentarismo, obesidad, dieta rica en grasas saturadas, dieta rica en azúcares refinados, consumo de vegetales, consumo de alcohol y tabaquismo. Para determinar los factores genéticos se recogieron los antecedentes de familiares de primer, segundo, tercer y cuarto grado afectados. Se determinó que un individuo que presente antecedentes familiares de primer grado tiene un riesgo 3,25 veces más de presentar la enfermedad que aquel que no lo presente. Al analizar la interacción del genoma y el ambiente se pudo observar que los factores ambientales incrementaron el riesgo genético de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 aproximadamente 2 veces. Los resultados son un punto de partida para establecer a nivel de atención primaria, una estrategia de prevención de la enfermedad en el marco del asesoramiento genético dirigido a las familias afectadas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2, factores ambientales, factores genéticos, interacción genoma y ambiente.

Abstract

In Cuba, the study of complex diseases has been a priority for Medical Genetics, particularly in the case of diabetes mellitus, due to its high prevalence in the country. An analytic observational investigation of population-based cases and controls was carried out in an exploratory phase on February 2008 to February 2009 in the Jaruco municipality of Mayabeque province. The aim was to determine the genome − environment interaction in the emergence of type 2 diabetes mellitus in a sample of 30 patients and 60 healthy individuals, matched with cases by age and geographic residence zone in a 2:1 ratio. In order to explore environmental factors, information was acquired from the subjects regarding their physical activity, sedentariness, obesity, saturated fats rich diet, refined sugars rich diet, vegetables intake and alcohol and tobacco consumption. In order to assess influencing genetic factors, the antecedents of first, second, third and fourth degree affected relatives were investigated. It was determined that an individual having first degree relatives antecedents faces a risk for suffering the disease 3,25 times greater than for an individual with no antecedents. When analyzing the genome − environment interaction it was noted that environmental factors increased the genetic risk of suffering type 2 diabetes mellitus by approximately a factor 2. These results are a starting point in order to establish a disease-prevention strategy at the primary healthcare level by means of genetic counselling to the affected families.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, environmental factors, genetic factors, genome-environment interaction.

[I] Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Mayabeque. Cuba.

[II] Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: lardgen@infomed.sld.cu

[III] Doctor en Ciencias Veterinarias. Licenciada en Bioquímica. Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

[IV] Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome heterogéneo con etiología compleja donde influyen tanto factores genéticos como ambientales. La interacción de éstos determina una hiperglicemia crónica, acompañada de trastornos del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que originan complicaciones agudas y/o crónicas.

En nuestros días asistimos a un sustancial progreso en la identificación de los genes relacionados con el riesgo de padecer esta enfermedad, innumerables son los esfuerzos que realiza la comunidad científica en la búsqueda de alelos de riesgo para la DM. Los hallazgos en este campo contribuyen al conocimiento de la fisiopatología de la Diabetes y abren nuevas y promisorias perspectivas para la prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento de una de las condiciones más gravemente limitantes en los seres humanos del mundo moderno.

Una de las herramientas más importante en este propósito es la Epidemiología Genética, la cual se ha focalizado en el estudio de enfermedades comunes o complejas, con determinantes genéticos y ambientales. Los estudios epidemiológicos de interacción genoma-ambiente son la piedra angular de los mismos.

En Cuba, ha sido una prioridad para la Genética Médica abordar el estudio de enfermedades complejas y en particular de la DM, ya que alrededor de 375 mil personas la padecen y ésta ocupa el octavo lugar entre las 10 primeras causas de muerte desde el año 2007,[1] se estima que para el 2015 la cifra de enfermos se duplique.[2,3]

En la provincia Mayabeque la Diabetes Mellitus tiene una prevalencia de 29,6 x 1 000 habitantes.[4] El municipio Jaruco, de esta provincia, es el de mayor prevalencia para la Diabetes Mellitus, superando incluso la tasa provincial reportada todos los años. En el año 2007 se reportó una tasa de prevalencia de 55,3 por cada mil habitantes.[1]Estos valores motivaron un estudio de pesquisaje de DM en el municipio, realizado en el año 2007 por el Instituto Nacional Endocrinología; como resultado, toda la población diabética de las áreas de salud del municipio se encuentra clínicamente caracterizada desde el punto de vista metabólico, lo que permitió abordar por primera vez en este territorio estudios de interacción genoma-ambiente en la aparición de la enfermedad.

Métodos

Se realizó una investigación observacional analítica de casos y controles con base poblacional en fase exploratoria, en el periodo comprendido entre febrero 2008 a febrero 2009, en el municipio Jaruco de la provincia Mayabeque.

El universo estuvo constituido por 90 individuos con Diabetes Mellitus Tipo 2 dispensarizados en los tres consultorios del área de salud Bainoa del municipio Jaruco de la provincia La Habana en el período 2008-2009, y la muestra por 30 pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus Tipo 2 seleccionados por muestreo aleatorio simple (casos) y 60 sujetos sanos (controles) apareados por la edad y la zona geográfica de residencia con los casos, en proporción 2:1.

Para la recolección de la información se confeccionó un cuestionario que permitió definir los aspectos clínicos, epidemiológicos y genealógicos de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el medio que se estudia.

Para explorar los factores ambientales se recogió información de los sujetos sobre: actividad física, sedentarismo, obesidad, dieta rica en grasas saturadas, dieta rica en azúcares refinados, consumo de vegetales, consumo de alcohol y tabaquismo.

Actividad física: Fue estimada a través de un índice metabólico equivalente (MET) que representa la razón entre la energía gastada durante una actividad física concreta y la tasa metabólica en reposo, con independencia del peso corporal. El tiempo en horas consumido en la realización de cada una de las actividades fue multiplicado por el número de METs específicos a cada actividad y sumados para todas las actividades. De este modo se obtuvo, el valor de METs-horas semanales que informa sobre la cantidad y la intensidad relativa de ejercicio en el tiempo libre durante una semana para cada individuo. Los METs asignados a cada actividad física fueron los recomendados por el cuestionario de Paffenbarguer y en el compendio de actividades físicas de este autor,[5,6] y expresados en percentiles.

El índice de sedentarismo: Se definió aplicando el cálculo de los METs-horas semanales que consiste en la sumatoria de las horas/semana empleadas en actividades sedentarias, como por ejemplo: estar sentado viendo televisión o video, estar sentado frente al ordenador y durmiendo la siesta. Se expresó en percentiles y se definió como punto de corte el 50 percentil. Valores por encima de esta cifra definieron un índice de sedentarismo alto y por debajo un índice de sedentarismo bajo.

Obesidad: Se consideraron obesos aquellos individuos que al examen físico tuvieron un índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2) mayor o igual que 30 y con sobrepeso los de IMC entre 25 y 29,9. Entre 20-24,9 fueron considerados normo peso y con menos de 20 bajo peso.

Dieta rica en grasa saturada: Cuando los individuos refirieron utilizar grasa animal para la elaboración o cocción de los alimentos, independientemente de la frecuencia o la cantidad con que ésta se utilice.

Dieta rica en azúcares refinados: Cuando los individuos refirieron ingerir todos los días de la semana azúcar refinada: dulces, postres, y/o refrescos.

Hábito tabáquico: Se definió como no fumador a la persona que no practicaba el hábito de fumar; como fumador pasivo al individuo expuesto al humo del cigarro habitualmente y por largos periodos de tiempo; como exfumador, a la persona que abandonó el hábito, discriminando el tiempo transcurrido; como fumador activo a toda aquella persona que practicaba el hábito. Para el fumador activo se tuvo en cuenta el número de cigarrillos consumidos al día: mayor igual a 25, de 15 a 24, y de 1 a 14.

Dieta rica en fibras y cereales: Cuando los individuos refirieron ingerir todos los días de la semana.

Consumo de alcohol: Se definió como abstemio a la persona que no consumía; como consumidor social a la ingestión no patológica de bebidas alcohólicas; como consumidor patológico a aquellos que refirieron necesidad de consumo diario de alcohol, consumo de grandes cantidades de una sola vez o manifestaciones de intoxicación por alcohol.

Los datos recogidos para explorar las características clínicas de la enfermedad fueron los siguientes:

Presencia antes del diagnóstico de DM de enfermedades coronarias: Insuficiencia cardíaca, Cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial (HTA), Accidente vascular encefálico (AVE), Insuficiencia Arterial Periférica, Hipercolesterolemia.

Complicaciones de la DM: Ulceras en miembros inferiores, amputaciones, ateroesclerosis, infecciones recurrentes, cetoacidosis diabética, Pie de diabético, retinopatías, accidentes vasculares encefálicos, miocardiopatía, infartos silenciosos, cardiopatías isquémicas.

Para explorar los factores genéticos se recogieron los antecedentes de familiares de primer, segundo, tercer y cuarto grado afectados. Se confeccionó el árbol genealógico con más de cuatro generaciones de los 90 individuos encuestados y se identificaron los que presentaron antecedentes familiares de DM II en casos y controles según proporción de genes compartidos.

Procesamiento estadístico: Para el análisis de las variables epidemiológicas sexo, escolaridad y estado civil se calculó la proporción o porcentaje según el grupo, y para el caso específico del sexo se realizó la Dócima de Hipótesis de Diferencia de Proporciones de dos grupos independientes, a través del paquete estadístico MICROSTAT En los casos que se constató asociación estadísticamente significativa, se calculó el *Odds Radio* (OR) como medida de magnitud de asociación. Para las variables cuantitativas continuas se resumieron los datos a través de medidas de tendencia central como la media, y de dispersión como la desviación estándar, a través del paquete estadístico SPSS, versión 18.0 y se realizó una Prueba de Hipótesis de Diferencia de Media para las variables Índice de actividad física y el Índice de sedentarismo.

Para determinar la existencia de factores genéticos en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en la muestra estudiada, se confeccionó el árbol genealógico con más de cuatro generaciones de los 90 individuos encuestados y se identificaron los que presentaron antecedentes familiares de DM II en casos y controles según proporción de genes compartidos, y su posible asociación. Para este último propósito se calculó el Ji cuadrado de Pearson (X^2P) a través del paquete estadístico SPSS, versión 18.0.

Para determinar la contribución genética en la aparición de la DM tipo 2 se realizaron estudios de agregación familiar particulares, teniendo en cuenta que los casos y los controles no formaron parte del análisis, a través de la Dócima de Independencia u Homogeneidad Ji cuadrado (X^2). En los casos donde se obtuvo significación estadística, se calculó el *Odds Ratio* (OR) como magnitud de asociación. Se utilizó el paquete estadístico STATISTICA.

Para determinar la existencia de factores ambientales en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 se identificaron los mismos y se cálculo el Ji cuadrado de Pearson a través del paquete estadístico MICROSTAT, con un nivel de significación estadística de 0,05 para cada factor ambiental. En los casos que se constató la asociación estadísticamente significativa, se calculo el *Odds Ratio* (OR). Se realizó un estudio de interacción genoma-ambiente de casos y controles en las situaciones donde se obtuvo significación estadística y un OR mayor de 1, tanto para el factor de riesgo genético (antecedente familiar de DM tipo 2 según el grado de parentesco), como para el factor de riesgo ambiental.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica. Las encuestas a los pacientes se realizaron con previo consentimiento informado.

Resultados

En el estudio predominó el sexo femenino sobre el

masculino representado en un 23,3 % en los casos (21/30) y en un 46,8 % en el grupo control (42/60), sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a esta variable, por lo que fue descartado como posible factor confusor.

El nivel escolar que predominó en la muestra fue el primario, lo que responde a la edad de los encuestados, y el estado civil casado.

Los datos referidos a la edad biológica, edad de debut de la enfermedad, actividad física, e índice de sedentarismo en los sujetos estudiados aparecen en la tabla 1. La edad biológica media de la muestra estudiada fue de 62 años sin diferencias significativas entre los grupos por lo que no constituyó un sesgo. El índice de actividad física resultó estadísticamente significativo a favor de los controles, el índice de sedentarismo y el número de individuos con obesidad fue superior en los casos ($p<0.05$).

Tabla 1. Edad biológica, edad de debut de la enfermedad, actividad física, e índice de sedentarismo en los sujetos estudiados. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.

Variables clínicas	Casos		Controles		p
	Media	SD	Media	SD	
Edad biológica	62,0	11,2	62,1	11,3	0,96
Edad de debut	51,6	12,1	-	-	-
Índice de Actividad física	304	101,7	459,2	86,8	0,00001
Índice de sedentarismo	106,3	23,5	65,7	18,3	0,00001
Índice de Masa Corporal	28,7	5,1	25,3	3,8	0,0006

La Hipertensión Arterial fue la enfermedad que con mayor proporción se encontró en los casos antes del debut de la Diabetes Mellitus tipo 2, le siguieron en orden de frecuencia la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la hipercolesterolemia (Figura 1). Las complicaciones más frecuentes, en orden descendente, fueron: los cambios tróficos de miembros inferiores, los accidentes vasculares encefálicos, las afecciones cardiacas y la sepsis (Figura 2).

Figura 1. Presencia de enfermedades crónicas ante el diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.

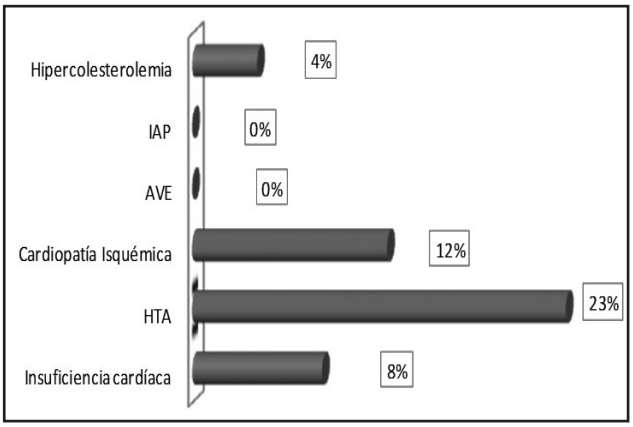
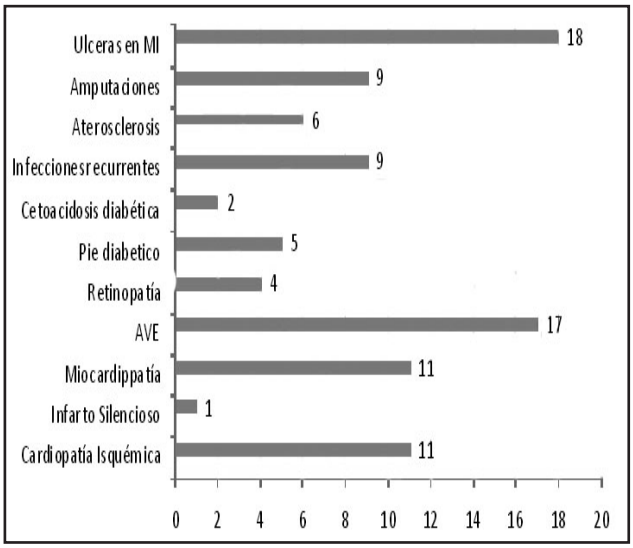


Figura 2. Complicaciones más frecuentes en los casos con Diabetes Mellitus tipo 2. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.



Cuando analizamos los factores genéticos asociados a la Diabetes Mellitus Tipo 2 en este estudio, atendiendo a los antecedentes de la enfermedad en familiares de primer, segundo, tercer y cuarto grado, se encontró un mayor porcentaje de la sumatoria de familiares de primer y segundo afectados, respecto a los familiares

de tercer y cuarto grado. Cabe destacar que encontramos diferencias significativas entre el número de familiares afectados según el grado de parentesco en el grupo de los casos con respecto a los controles (Tabla 2). El riesgo de padecer DM resultó de 3,25 veces mayor si se tiene un familiar de primer grado afectado que si no se tiene (Tabla 3).

Tabla 2. Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus Tipo 2 en casos vs controles. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.

Antecedentes Familiares	Z	p
Primer Grado Casos vs Primer Grado Controles	2,32	0,01
Segundo grado casos vs Segundo grado controles	2,17	0,01
Tercer grado casos vs Tercer grado controles	2,01	0,02
Cuarto grado casos vs Cuarto grado controles	1,93	0,02

Tabla 3. Antecedentes familiares de DM tipo 2 en casos y controles. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.

Antecedentes familiares	Casos		Controles		X^2p	p	OR
	No.	%*	No.	%*			
Primer Grado	22/29	75,8	29/59	49,1	4,64	0,03	**3,25**
Segundo Grado	24/28	85,7	37/59	62,7	4,79	0,02	3,56
Tercer Grado	26/28	92,8	38/52	73,0	4,45	0,02	4,78
Cuarto Grado	23/30	76,6	33/59	55,9	3,66	0,04	2,58

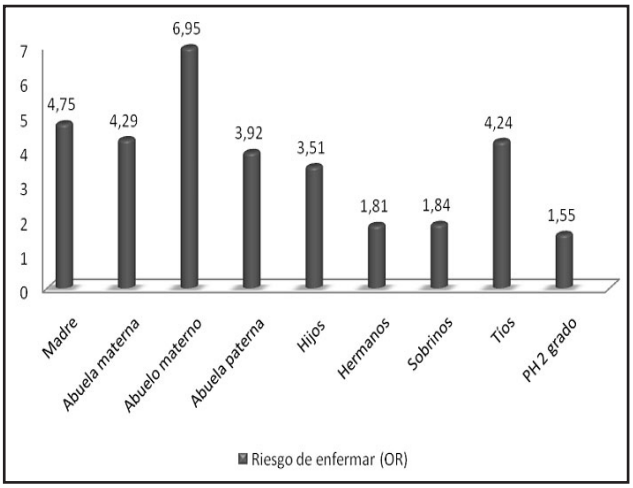
Haciendo una disquisición en cada uno de los grados de parentesco observamos que existe una tendencia significativa a la agregación de la enfermedad por la vía materna en los casos (Tabla 4), por lo que se constató un aumento del riesgo de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 en estos cuando se tiene una madre enferma, una abuela materna, o un abuelo materno afectado (Figura 3).

Tabla 4. Análisis de agregación familiar en la Diabetes Mellitus tipo 2. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.

Grado de parentesco	Casos		Controles		X^2p	p
	No.	%	No.	%		
Padre	8/30	7,1	14/60	5,4	0,008	0,93
Madre	19/30	0,004	16/60	7,1	9,82	0,003*
Abuela Materna	23/30	4,4	26/60	0,001	7,66	0,005*
Abuelo Materno	22/30	0,005	17/60	8,02	14,71	0,0001*
Abuela Paterno	17/30	0,003	15/60	0,0006	7,42	0,006*
Abuelo Paterno	20/30	0,004	28/60	0,002	2,46	0,11
Hijos	15/95	2,49	8/158	2,5	7,01	0,008*
Hermanos	46/171	7,2	41/243	2,8	5,49	0,01*
Sobrinos	54/352	2,35	54/549	9,6	8,41	0,003*
Nietos	3/133	5,08	5/237	4,5	0,06	0,8
Tíos	161/359	0,002	102/634	2,5	95,89	7,5E-11*
Primos hermanos dobles	10/51	3,8	2/23	7,5	0,7	0,40
Primos Hermanos	55/361	2,3	107/774	1,9	0,29	0,58
Primos hermanos de segundo grado (PH 2 grado)	61/411	2,2	63/626	1,01	4,93	0,02*
Conyugues	8/30	7,1	12/60	0,004	0,2	0,65

*Resultado estadísticamente significativo

Figura 3. Estimación del riesgo de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 según grado de parentesco. Bainoa, municipio Jaruco. 2009.



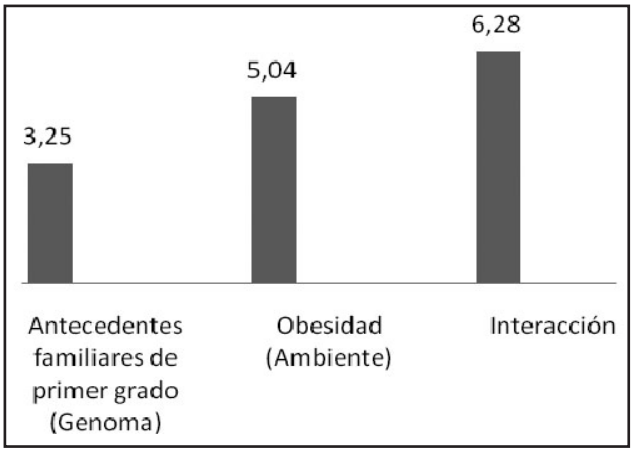
De los factores de riesgo ambiental explorados sólo no resultaron riesgo para la enfermedad el hábito de fumar y el consumo de alcohol. Los mayores valores de magnitud de asociación entre los factores de riesgo y la enfermedad se encontraron en el sedentarismo, la ingestión de grasa animal y el consumo de alimentos ricos en azucares refinados (Tabla 5).

Tabla 5. Factores de riesgo ambientales en la Diabetes Mellitus tipo 2. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009

Factores de riesgo	X^2p	p	OR
Obesidad	8,0	0,0004	5,04*
FA-FP-EXF	4,05	0,04	0,34
Consumidor social y patológico de alcohol	0,16	0,68	
Índice de sedentarismo mayor de 90 METS	41,7	1,7E-10	37,8
Ingestión de grasa animal	31,3	6,9E-07**	27*
Ingestión de azucares refinados	26,9	6,1E-08**	16,4*
Ingestión de vegetales	0,26	0,87**	

Al analizar la interacción del genoma y el ambiente se pudo observar que los factores ambientales incrementaron el riesgo genético de padecer DM tipo 2. Como se muestra en la figura 4, un individuo de la muestra que presente antecedentes familiares de primer grado tiene un riesgo 3,25 veces más de presentar la afección que aquel que no lo presente. Si existe el antecedente familiar y además la obesidad, factor de riesgo que implica que el individuo está expuesto a sedentarismo, dieta rica en grasa y azúcares, este riesgo se incrementa aproximadamente dos veces.

Figura 4. Representación ascendente del riesgo de padecer la Diabetes Mellitus Tipo 2 (OR) cuando están presentes los factores de riesgo ambiental, genético y de su interacción. Bainoa, Municipio Jaruco. 2009.



Discusión

En Cuba, la Diabetes Mellitus entre 1991 y 2005 se reportó en el sexo masculino con una tasa de 25,0 por cada 1 000 habitantes, mientras que para el sexo femenino de 41,5 por cada 1 000 habitantes.[7]Otros estudios nacionales[8]muestran resultados similares al de esta investigación, en cuanto a que existe una mayor afectación de la enfermedad en el sexo femenino. Las investigaciones a nivel mundial apuntan al predominio de este sexo, que en ocasiones supera en 10 % a los hombres.

En general, como se constató en esta investigación, la DM suele iniciar en las edades medias de la vida, entre 50 y 60 años, con una tendencia cada vez más frecuente a aparecer a edades más tempranas. En tal sentido, algunos autores plantean que la prevalencia de la misma antes de los 35 años es del 5 %, y que llega a alcanzar el 20 % a los 60 años.[9]Otros investigadores reportan la edad de debut a partir de los 40 años. La mayoría reconocen como la edad de debut, aquella a la que se realiza el diagnóstico,[10]sin embargo, es necesario señalar que alrededor de un 30 % a un 50 % de los pacientes desconocen su problema por meses e incluso años. En relación a esto se reportan estudios en España donde la relación entre DM conocida e ignorada varía entre 6,7/3,6 en un estudio en Cataluña, y 4/5,9 en Asturias.[11]

Para esta enfermedad se encuentra bien documentado el hecho de que mientras menor es la actividad física

evaluada a través de la cantidad y la intensidad relativa de ejercicio en el tiempo libre durante una semana, mayor es el riesgo de presentar la enfermedad.[12-15]De ahí que la actividad física se relaciona inversamente con el riesgo de diabetes y se ha considerado parte del tratamiento de la misma, especialmente de la diabetes tipo 2. Diversos estudios de intervención han puesto de manifiesto que el ejercicio moderado reduce la progresión de Tolerancia a la Glucosa alterada en la diabetes entre un 30-58 %.[11]Kunik (2004) afirma en su estudio que la actividad física realizada por los pacientes diabéticos, mejora la tolerancia a la glucosa y la respuesta insulínica a la ingestión de glucosa, mejorando también la sensibilidad periférica y hepática a la insulina;[15] se reportan además cambios significativos en los promedios de presión arterial sistólica y glucosa en ayuna.[16]Uno de los estudios que abordan las perspectivas y estrategias de la actividad física como tratamiento de la diabetes, más recientes e interesantes es el realizado por Ronald C. (2006) en la ciudad de Quebec (Canadá). En el se constató la importancia de la actividad física en el tratamiento de la diabetes y que el entrenamiento de la fuerza emergiendo actualmente como modalidad de ejercicio físico en el tratamiento de la diabetes tipo 2.[17] Otros estudios han evaluado la repercusión del ejercicio sobre la grasa hepática en los diabéticos tipo 2. Los resultados muestran una disminución de la misma en un 5,6%, frente al 8,5% del grupo que no hizo ejercicio, lo que mejora el pronóstico en cuanto a desarrollar enfermedad cardiovascular o insuficiencia hepática en los diabéticos tipo 2.[18]

Sería lógico pensar que en una población rural como la estudiada, en la que la actividad laboral fundamental es la agricultura, la actividad física no sea baja, sin embargo, en el grupo de los casos el índice de sedentarismo fue alto lo que sustenta el valor de estos resultados y los hallazgos de otros autores. El sedentarismo aumenta las causas de mortalidad, duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular, de diabetes Tipo 2 y de obesidad. Las encuestas de salud realizadas en todo el mundo son notablemente similares: el porcentaje de adultos sedentarios o casi sedentarios varía entre el 60 % y el 85 %.[18-20]

De un análisis conjunto del comportamiento del índice de actividad física, el índice de sedentarismo y la obesidad se desprende que en los individuos diabéticos fueron los más sedentarios, los de menor índice de actividad física y en correspondencia los más obesos. En investigaciones similares realizadas en nuestro país, en el municipio Santo Domingo, provincia Villa Clara y en el municipio Pinar del Río, capital de la provincia de igual nombre, estas variables se comportaron de igual modo.[21,22] Otros autores plantean que el aumento de la prevalencia de la DM tipo 2 en el mundo se atribuye fundamentalmente al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de la obesidad resaltando que, aun moderada, triplica el riesgo de padecer DM tipo 2 en edades medias de la vida.[23-25]

Dentro de las enfermedades crónicas más asociadas a la Diabetes Mellitus se encuentra la Hipertensión Arterial.[26] En este estudio fue la enfermedad que con mayor proporción se encontró en los casos antes del debut de la Diabetes Mellitus tipo 2. Otras, investigaciones han demostrado la estrecha relación entre la hipertensión, la diabetes y las enfermedades coronarias.[27]Si se tiene en cuenta que la Insulina es un importante factor de crecimiento vascular, se puede explicar la alta prevalencia de hipertensión en pacientes obesos y diabéticos tipo 2 obesos, con resistencia insulínica, y su consecuente hiperinsulinismo, es también conocido que la hipertrofia vascular perpetúa la hipertensión por incremento del tono arterial basal,[28] todo lo que explica que entre las enfermedades crónicas encontradas en los casos esté la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la hipercolesterolemia, resultados muy similares son expuestos en un largo estudio de casos controles de más de 15 000 casos con patologías coronarias en relación con la diabetes.[29] Estas enfermedades crónicas y la diabetes comparten los mismos factores de riesgo,[26] y tienen una herencia multifactorial, siendo su fenotipo el efecto acumulativo de la expresión defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.[10]

Es ya aceptado que la DM tipo 2 es, al menos en parte, una condición hereditaria. Así, los familiares de primer grado tienen un riesgo 3 veces mayor que la población general, llegando a 6 si ambos padres están afectados y la concordancia entre gemelos monocigóticos (20-90%) es superior a la de los dicigóticos (10-40%).[30] Por esta razón se sustenta que además de los factores ambientales los factores genéticos juegan un papel importante en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Los resultados obtenidos a partir del estudio de agregación familiar, realizado para determinar la contribución genética en la aparición de la DM tipo 2 en la muestra, confirman que mientras más genes se comparten en común existe más predisposición a padecer la enfermedad y mayor probabilidad de que los familiares sean concordantes para la entidad; el riesgo de padecer esta enfermedad resultó 3,25 veces mayor si

se tiene un familiar de primer grado afectado que si no se tiene y este riesgo disminuye en la medida en que se aleja el parentesco con el familiar afectado, tal y como reportan otros autores.[31-33]

Es de destacar que el hallazgo de agregación de la enfermedad por la vía materna en los casos resulta interesante si se tiene en cuenta que en la literatura se reportan asociaciones entre diabetes y mutaciones del ADN mitocondrial.[34] Los trabajos de Ballinger *et al* y Ouweland [30,35] han relacionado la diabetes con una herencia materna. Estos resultados pudieran ser considerados en futuras investigaciones dirigidas a dilucidar aspectos del componente genético de esta enfermedad, a través de estudios de segregación mediante herramientas de la epidemiología genética.

Se pudo constatar además que la interacción genoma-ambiente incrementa el riesgo de padecer la enfermedad si se compara con el riesgo atribuible por ambos factores: genético y ambiental de manera independiente. De acuerdo con los resultados obtenidos consideramos importante cuestionar hasta que punto la DM tipo 2 no solo es un ejemplo de interacción genoma ambiente, sino de interacción gen - gen, pues muchos genes descritos para la obesidad son comunes a los genes que se han estudiado para la DM tipo 2, y para los síndromes de resistencia insulínica. Sería interesante determinar los polimorfismos más frecuentes comunes a la obesidad como entidad y a la DM, en esta muestra, en futuras investigaciones.

Los resultados de este estudio serán un punto de partida para establecer a nivel de atención primaria, una estrategia de prevención, en el marco del asesoramiento genético, a las familias afectadas y a la población en general, que tenga en consideración los factores genéticos, ambientales y la interacción de ambos en la aparición de la misma.

Referencias bibliográficas

1. Mesa Redonda. Prevalencia de la Diabetes Mellitus en Cuba y Estudio de diabetes en el municipio Jaruco, 22 de noviembre de 2007 [en línea] 2007. URL disponible en: http://multimedia-tv-mesaredonda.cubasi.cu.
2. American Diabetes Association. Diabetes statistics: total prevalence of diabetes and pre-diabetes. American diabetes association, Alexandria. [en línea] 2008 [fecha de acceso 15 de junio de 2009]. URL disponible en: www.diabetes.org.
3. Roca Goderich R, Smith Smith VV, Presilla Paz E, Gómez Losada G, Rodríguez Serret B, Sierra Ramos N. Diabetes Mellitus. En: Temas de Medicina Interna. Vol. 3. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2002: 211- 234.
4. Domínguez Alonso Emma, Seuc Jo Armando H, Díaz Díaz Oscar, Aldana Padilla Deysi. La carga de la diabetes en Cuba, período 1990-2005. Rev Cubana Endocrinol. [Serie en Internet]. 2008 [fecha de acceso 15 de junio de 2009];19(2). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.
5. CM López-Fontana, MA Martínez-González, A. Sanchez-Villegas, JA Martínez. Comparación de la estimación de la actividad física en una población de mujeres obesas por acelerometría y con cuestionario. Dpto. de fisiología y nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra;2005.
6. M Martinez-Gonzales. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. International Journal of Obesity. 1999; 23.
7. Epidemiología de la diabetes en Cuba. [en línea] 2007 [fecha de acceso 28 julio de 2008]. URL disponible en: http://www sld.cu/galerias/diabetes/epidemiología de la diabetes en Cuba.
8. Ernesto Ramírez Leyva, Dagoberto Álvarez Aldana, Reinol García Moreira, Mayté Álvarez Fernández,Yuliet Rodríguez Bebert, Yanara Matos Valdivia. Diabetes mellitus en Ciego de Ávila: serie secular 1997-2008. Revista Cubana de Endocrinología. 2009; 20(3):104-119.
9. Muller FR, Young DI. Genética Médica Emery's. 10ª ed. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2006.
10. Foster DW. Diabetes Mellitus. En: Faucy AS, Braunwald E, Isselbacker KG,Wilson LD, Martin JM, Kasper DL, Hausser SL, Longo DL. Madrid: Mc Graw Hill Interamerican; 2003: 2341-65.
11. Alberto Calderón Montero Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. Medicina de Familia. Centro de Salud Rosa Luxemburgo. Madrid. España. Rev Esp Cardiol. 2007 Sup;7:3H-11H.
12. Farrera Valenti, P. Medicina Interna Tomo I. Barcelona: Ediciones DOYMA; 2000.
13. Strissel, K. J., Stancheva, Z., Miyoshi, H. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. Diabetes. 2007;56:2910-2918.
14. Yabe, D, Komuro, R, Liang, G, Goldstein, J. L, Brown, M. S, Liver-specific mRNA for Insig-2 down-regulated by insulin: implications for fatty acid synthesis. Proc Nat Acad Sci. 2003;100:3155-3160.
15. Kunik H. Actividad Física y Diabetes. Boletín PROAPS-REMEDIAR. Atención Primaria de la Salud Nº 9. 2004:12-13.
16. Emilio José Chaparro Ballesteros. Actividad física y diabetes tipo 2. Revista Digital Buenos Aires. [en línea] 2009 [fecha de acceso 15 de junio de 2009] Año 14 - Nº 131 URL disponible en: http://www.efdeportes.com.

17. Ronald C. Plotnik off. Physical Activity in the Management of Diabetes: Population-based Perspectives and Strategies. Canadian Journal of Diabetes. 2006;30(1):52-62.
18. Kerry Stewart, et al. People with type 2 diabetes can put fatty livers on a diet with moderate exercise 18ª reunión anual de la American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Indianapolis, septiembre 2008.
19. Gonzales M. La diabetes en México. Atención Medica. 2003; 2:12.
20. Popkin, Barry. The World Is Fat. Scientific American. 2007; BB: 94. ISSN 0036-8733
21. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-1350.
22. José A. de Velascoa, Esteve Llarguésb, Ramón Fitób, Joan Salac, Alfonso del Ríod, Enrique de los Arcose y Ángel Llamas Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional. Rev Esp Cardio.l 2001;54:159-168.
23. M Lopez de la Torre Casares. Obesidad y DM endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada http://www.elendocrino.com/linked/Archivos%20profesionales/ObesidadDM.pdf.
24. Basat O, Uçak S, Ozkurt H, Basak M, Seber S, Altuntas Y. Visceral adipose tissue as an indicator of insulin resistance in nonobese patients with new onset type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114:58-62.
25. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Vamvakou G, Katsichti P, Protogerou A, Revela I, et al. The relative impact of different measures of adiposity of markers of early atherosclerosis. Int J Cardiol. 2007;119:139-146.
26. Jiménez JT, Palacios M, Cañete F, Barrio Canal LA, Medicina U, Figueredo R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors in and adult urban population in Paraguay. Diabetic Medicine. 2005; 15:334-338.
27. José A. de Velascoa, Esteve Llarguésb, Ramón Fitób, Joan Salac, Alfonso del Ríod, Enrique de los Arcose, Ángel Llamas Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico. Rev Esp Cardio.l 2001;54:159-168.
28. Maggie C.Y. Familial Early-Onset Type 2 Diabetes in Chinese Patients. Diabetes Care. 2001;24:663-671.
29. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. Lancet. 2004;364:937- 52.
30. Ballinger S, Wallace D: Maternally transmitted diabetes and deafness. Endocrinologist. 1995;5:104.
31. Domínguez E, Seuc A, Aldama D, Lima M, Días O, López E. Impacto de la diabetes sobre la duración y calidad de vida de la población cubana. Rev Cub Endocrinol. 2006;17(2).
32. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Turnbull WH, Rosales-Garay P & Severino-Lugo I A flexible, low-glycemic index mexican-style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during a 6-week treatment period. Diabetes Care. 2003; 26:1967-1970.
33. Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M. et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science. 2007;316:1336–1341.
34. Wu, H., Kanatous, S. B., Thurmond, F. A. Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by camk. Science. 2002;296:349–352.
35. van den Ouweland J, Lemkes H, Ruitenbeek W, Sandkuijl L, de Vijlder M, Struyvenberg P, van de Kamp J, et al.: Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type 2 diabetes mellitus and deafness. Nat Genet. 1992;1:368.

Revista Cubana de Genética Comunitaria