



Trabajo original

Antecedentes familiares de diabetes en diabéticos tipo 1

María Alicia Ibarra Olmos,* Melchor Alpizar Salazar,** Mario Eduardo Martínez Sánchez,***
Marisela Jiménez Sánchez,**** Fernando Mendoza Morfín,***** David González Bárcena *****

* Médico Endocrinólogo Titular de la Clínica de Diabetes Tipo 1.
** Médico Internista Coordinador del Programa Institucional de Diabetes del IMSS.
*** Médico Endocrinólogo Clínica Integral de Diabetes. Oaxaca, Oax.
**** Médico Endocrinólogo adscrito a la clínica de diabetes.
***** Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza" IMSS.
***** Jefe del Servicio de Endocrinología
*,****
y ***** Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", IMSS.

Correspondencia:
Dra. María Alicia Ibarra Olmos
Ejército Nacional 505-1202 esquina Arquímedes
Col. Granada
CP 11520, México DF
Teléfono 5250 5898
E-mail: aliciai@terra.com

Fecha de recepción: Julio-2000
Fecha de aceptación: Agosto-2000

Resumen

Con el objetivo de identificar factores de riesgo para la presentación de diabetes tipo 1, se estudiaron 190 pacientes atendidos en el Centro Médico La Raza. Se encontró mayor prevalencia en el sexo femenino 59.47%, con una edad de inicio entre los 8 y 13 años 59.67%. En el sexo masculino, la frecuencia fue de 40.53%, y en el 51.2% el inicio fue entre los 10 y los 15 años de edad. El fenotipo blanco prevaleció sobre el mestizo con un 65.79%. Se incluyó un grupo control para estudiar los antecedentes, que fueron positivos para diabetes tipo 1 en 10.52% de los pacientes y sólo en 1.05% en los controles y los antecedentes de diabetes tipo 2 en 72.63% y 52.68% respectivamente. Se identificaron como factores de riesgo para diabetes tipo 1: Antecedentes familiares de diabetes tipo 1 y tipo 2, fenotipo blanco, sexo femenino y edad prepuberal. Estos datos permitirán tener un grupo más reducido de pacientes con alto riesgo para diabetes mellitus tipo 1, para que en base a los resultados de tipificación de marcadores genéticos e inmunológicos y las pruebas de sensibilidad a la insulina y reserva pancreática, tener la posibilidad de establecer un tratamiento preventivo que evite o retarde la presentación de la diabetes mellitus tipo 1.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, factores de riesgo, antecedentes familiares de diabetes. Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.100-104.

Abstract

In order to identify risk factors in the presentation of type 1 diabetes, we studied 190 patients of the Medical Center "La Raza". We found a higher prevalence of females (59.47%) with an age of onset between 8 and 13 years compared to 40.53% in males with an age of onset between 10 and 15 years (51.2%). White phenotype prevailing over non-white Hispanic (65.79%). A control group was included in order to study family history. A family history for type 1 diabetes was positive in 10.52% of patients and in just 1.05% in the control group and for type 2 diabetes this history was positive in 72.63% and 52.68% in the former and latter groups respectively. The risk factors identified for diabetes mellitus type 1 are: positive family history for type 1 and 2 diabetes, white phenotype, female sex and pre-adolescence. This data will enable us to identify a particular group of patients (through studies of genetic markers and insulin sensitivity assays) with very high risk for diabetes type 1 for whom preventive measures could retard the clinical manifestations of this disease.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, risk factors, familial antecedents of diabetes. Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.100-104.

INTRODUCCIÓN

La presentación clínica de la diabetes tipo 1 (DMT1), representa el estadio final de una progresiva destrucción de las células beta pancreáticas, mediada por procesos inmunológicos que generalmente es precedida por un lapso asintomático de varios años de evolución, durante este periodo, las personas con riesgo para desarrollar la DMT1, pueden ser identificadas a través de marcadores genéticos, inmunológicos o metabólicos.¹

Los nuevos conocimientos sobre intervenciones preclínicas en la DMT1 abren nuevas perspectivas en la prevención primaria de esta enfermedad. En la actualidad se lleva a cabo en los Estados Unidos el estudio multicéntrico: "Diabetes Prevention Trial for Type 1", utilizando terapia insulínica en los pacientes identificados con alto riesgo para el desarrollo de la DMT1. En la Comunidad Europea, el estudio "European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial", utiliza la nicotinamida. Ambos estudios tienen como objetivo detener o retardar el progreso de la destrucción de las células beta dependiente de daño inmunológico.² El uso de insulina como agente profiláctico es un nuevo concepto que está demostrando prevenir o retardar la progresión de la DMT1.³

Los principales marcadores que identifican el riesgo para desarrollar DMT1 son: antígenos de histocompatibilidad (HLA), anticuerpos contra células de los islotes (ICA), auto anticuerpos contra insulina (IAA), isoforma 65 kDa de los anticuerpos contra el ácido glutámico de la descarboxilasa (GADA) y la proteína IA-2 (IA-2A) y que pueden estar presentes desde varios años antes del inicio clínico de la DMT1.⁴

Los HLA DR3 y/o DR4 se han demostrado en un 90 a 95% de los pacientes con DMT1;⁵ sin embargo estos mismos HLA han sido demostrados en población no diabética hasta en 40%.⁶ Los ICA se han encontrado positivos desde 77 hasta 100% en los pacientes de reciente diagnóstico,^{7,8} y los IAA en 69%.⁹

Los ICA tienen alta sensibilidad (83%) y un valor predictivo bajo (59%), la IA-2A tiene un alto valor predictivo (70%) y el valor predictivo más alto se ha obtenido con la combinación de IA-2A y GADA. El valor predictivo de HLA DR3/DR4 es bajo (19%), pero cuando son positivos uno o más de los anticuerpos, resulta en un alto valor predictivo (67%). La determinación de IAA, GADA y IA-2A permiten identificar a los sujetos con alto riesgo para desarrollar DMT1.¹⁰ Esto remarca la importancia de identificar a quienes tienen factores de riesgo para desarrollar DMT1, seleccionándolos para la determinación de estos marcadores.

Los factores de riesgo principalmente reconocidos son: los antecedentes familiares (AF) de DMT1,^{11,12} exposición a toxinas¹³ y las infecciones virales por Coxsackie B y por

el virus de la rubéola.^{14,15} La variabilidad de la incidencia y prevalencia de la DMT1 en cuanto a raza y sexo y la prevalencia de los AF de DMT2, condicionan que en algunas poblaciones, estos factores se constituyan como un mayor riesgo para la presentación de DMT1.^{16,17}

OBJETIVO

Identificar los antecedentes familiares de diabetes mellitus en diabéticos tipo 1.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio, en el que se incluyeron a los pacientes con DMT1 que acudieron para su atención médica a los Departamentos de Endocrinología del Hospital de Especialidades y de Endocrinología Pediátrica del Hospital General en el Centro Médico "La Raza", región que comprende población del Norte del D.F., Edo. de México, Hidalgo y Querétaro durante un periodo de 4 meses, se incluyeron un total de 190 pacientes, en todos ellos se obtuvo en forma inicial el consentimiento por escrito de los pacientes y en su caso de los padres o tutores. La obtención de datos fue a través de entrevista directa con el paciente y sus familiares (principalmente padres), complementándose con la revisión del expediente clínico.

Se clasificaron los AF de diabetes de acuerdo al grado de parentesco de los familiares diabéticos, señalándose como primera generación a los padres, hermanos e hijos, de segunda generación a los abuelos, tíos y sobrinos y de tercera generación al resto de los familiares.

Las variables de estudio fueron: AF de DM1, AF de DM2, grado de parentesco en los AF fenotipo blanco o mestizo, sexo y edad de inicio de la DMT 1.

Se documentó el color de la piel, ojos y cabello, y ascendencia de tipo caucásico para en base a ello, clasificar a los pacientes en blancos y mestizos. Se consideraron como fenotipo blanco a los pacientes con ojos azules o verdes, el cabello rubio o la tez blanca y el antecedente de ascendencia de tipo caucásico. En el caso de ojos claros (no azules ni verdes), cabello claro o tez morena clara, se consideraron como fenotipo blanco cuando el paciente tenía 2 o más de estas características o bien cuando tenía sólo una, pero se sumaba el antecedente de ascendencia de tipo caucásico.

El diagnóstico de diabetes tipo 1, se estableció por características clínicas, bioquímicas, evolutivas y edad de inicio. En los pacientes en los que el diagnóstico se hizo después de los 20 años de edad, el inicio fue abrupto, con cuadro de cetoacidosis, requirieron insulina desde el inicio. Por medición de insulina y péptido C se comprobó nula reserva pancreática.

Análisis estadístico: La descripción de los datos demográficos se realizó mediante tablas de distribución de fre-

cuencias, la comparación entre las variables aleatorias discretas fue por T de Student y suma de rangos de Wilcoxon. La comparación de las variables categóricas se estableció mediante Chi Cuadrada en tablas de contingencias de 2 x 2. Se utilizaron ANOVA y comparación múltiple tipo Duncan para establecer diferencias entre grupos. En todos los casos se consideró significancia estadística con un nivel alfa de 0.05 y prueba de dos colas.

RESULTADOS

En los 190 pacientes estudiados se encontró una prevalencia en el sexo femenino de $n = 113$ (59.47%) en comparación con $n = 77$ (40.53%) en el sexo masculino (Figura 1).

En cuanto a la edad de inicio de la DMT1, se encontró en las mujeres un pico de mayor incidencia entre los 8 y los 13 años en $n = 67$ (59.67%). En los hombres la mayor incidencia fue entre los 10 y los 15 años con $n = 39$ (51.2%) (Figura 2).

Los 190 pacientes se compararon con 190 controles similares en edad, sexo y fenotipo. En los pacientes con DMT1 prevaleció el fenotipo blanco con un $n = 125$ (65.79%) y en mestizos $n = 65$ (34.21%), y en los controles fueron similares y no hubo diferencia significativa con el grupo problema.

Los AF de DMT1 fueron positivos en $n = 20$ (10.52%) del grupo estudio, en 8 casos el familiar con DMT1 era un hermano, en 6 un primo, en 3 un sobrino y en 1 un abuelo (fallecido por DM1 a los 25 años de edad). En los controles los AF de DMT1 se encontraron en 1.57% (Figura 3).

Los AF de DMT2 fueron positivos en $n = 138$ (72.63%) de los pacientes y $n = 100$ (52.68%) en los controles con una $p = 0.001$. En el grupo estudio estos AF de DMT2 tuvieron una prevalencia más alta en los mestizos 76.46%

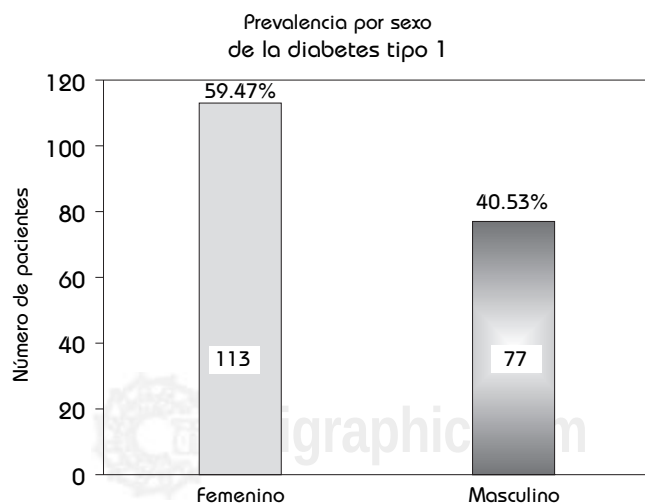


Figura 1. Se encontró mayor prevalencia de DMT1 en varones que en mujeres.

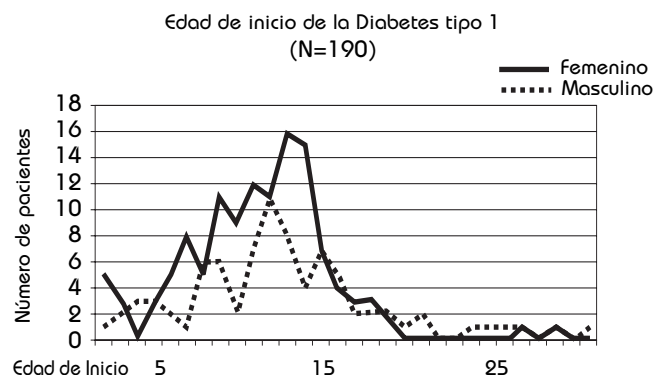


Figura 2. La mayor incidencia de inicio de DMT1 fue en la etapa prepuberal.

y aún mayor en las mujeres mestizas 80.2% con una $p = 0.003$ al compararlas con el fenotipo blanco.

De acuerdo al grado de parentesco los AF de DMT2 en los pacientes con DMT1, fueron positivos en $n = 61$ (29.61%) en la primera generación, $n = 115$ (55.82%) en la segunda generación y $n = 45$ (21.84%) en la tercera, versus un $n = 38$ (18.45%), $n = 76$ (36.89%) y $n = 9$ (4.37%) respectivamente en el grupo control (Cuadro I).

DISCUSIÓN

El antecedente familiar de DMT1 en este estudio fue de 10.52%, llama la atención que de estos familiares afectados ninguno haya sido alguno de los padres. Otros estudios han mostrado que el antecedente de DMT1 en el padre es de 3.4% y en la progenitora de 1.8%.¹¹ Los AF de DMT1 sí confirieron un mayor riesgo para la presenta-

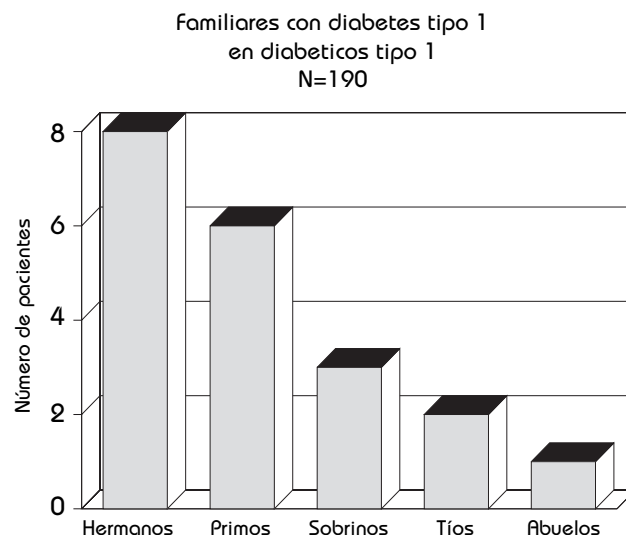


Figura 3. La frecuencia de DMT1 en los familiares es baja, los más afectados son los hermanos.

Cuadro I. Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en 190 pacientes diabéticos tipo 1 y controles.

	Grupo estudio		Grupo control	
	n	%	n	%
Familiares de 1ª generación	61	29.61	38	18.45
Familiares de 2ª generación	115	55.82	76	36.89
Familiares de 3ª generación	45	21.84	9	4.37

ción de la enfermedad sobre todo si el familiar era un hermano. En el grupo control los AF de DMT1 se encontraron en 1.05% (n = 2).

El porcentaje de AF de DMT2 encontrado fue de 72.63%. En Rusia un estudio multicéntrico realizado en 201 pacientes con DMT1, los AF de DMT2 en familiares de primera y segunda generación se encontraron en 44.28%, estableciéndose en este grupo a los AF de DMT2 como un factor de riesgo para la presentación de la DMT1.¹⁸ En nuestro estudio los AF de DMT2 en familiares de primera y segunda generación se encontraron en el 68.42%. El AF de DMT2 en rama materna fue más frecuente en el grupo estudio que en el control con una p = 0.012, mientras que en la rama paterna no hubo diferencia significativa. Esta mayor prevalencia en la rama materna coincide con lo reportado en estudios de AF de DMT2 en diabéticos tipo 1.¹⁹ Lo que sugiere que los factores hereditarios de la DMT1 y la DMT2 están íntimamente relacionados.

Se encontró una mayor afectación en el sexo femenino con un 59.47%, así también los AF de DMT2 fueron más frecuentes en el sexo femenino siendo positivos en 76.10% por lo que podemos concluir que el sexo femenino y los AF de DMT2 son factores de riesgo para la presentación de la DMT1.

En este estudio el fenotipo blanco prevaleció con un 65.79%, por lo que se infiere que en población mexicana este fenotipo condiciona un mayor riesgo para la presentación de la DMT1. Por otra parte llama la atención que los AF de DMT2 fueron de mayor prevalencia en el fenotipo mestizo sobre todo en las mujeres, las que alcanzaron una prevalencia del 80.2%. Lo anterior puede estar condicionado en parte por la mayor prevalencia de DMT2 en población mexicana que en caucásicos, pero también apoya una relación etiopatogénica entre la DMT1 y la DMT2.

En cuanto a la edad de inicio, la mayor incidencia coincidió en ambos sexos con la etapa prepuberal que puede relacionarse a los cambios hormonales que se presentan a esta edad y que condicionan una mayor activación del

sistema inmunológico, la edad de inicio fue menor en el sexo femenino y coincide con el desarrollo puberal más temprano propio de este sexo. Se encontró otro incremento de la incidencia entre los 5 y 7 años de edad en las mujeres y entre los 7 y los 8 años en los hombres, se considera que en estos casos ocurre un daño inmunológico más temprano, por lo que es necesario investigar los factores de riesgo y la evolución de estos pacientes y compararlos con los que inician en etapa puberal y en edad adulta, debe investigarse también en estos últimos, los factores que pudieran condicionar la presentación de la DMT1 después de la pubertad. En nuestro estudio 17 pacientes iniciaron la DMT1 entre los 16 y los 20 años de edad y 8 después de los 20. En base a lo anterior se establece la posibilidad de que por medio de estos factores, se identifiquen a los grupos poblacionales con mayor riesgo para la presentación de la DMT1, para que sirvan de base y posteriormente se realicen estudios de escrutinio a través de la tipificación de los marcadores genéticos e inmunológicos.

Para seleccionar al grupo de alto riesgo debemos considerar a pacientes en etapas prepuberales, para tener la posibilidad de detectarlos antes del inicio de la fase clínica de la DMT1, poniendo mayor atención al sexo femenino y al fenotipo blanco, y a los que tengan AF de DMT2 o de DMT1.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que en los pacientes con DMT1, hay una mayor prevalencia de AF de DMT1, AF de DMT2, sexo femenino y fenotipo blanco.

La edad de inicio de la DMT1 en esta población tiene su mayor prevalencia entre los 8 y los 14 años de edad en el sexo femenino y entre los 10 y los 15 en el masculino.

Estos datos permiten tener finalmente un grupo más identificado de niños y jóvenes con alto riesgo de desarrollar DMT1, con base en los resultados de tipificación de marcadores genéticos e inmunológicos y las pruebas de sensibilidad a la insulina y reserva pancreática, se tenga la posibilidad de establecerles un tratamiento preventivo que evite o retarde la presentación de la diabetes mellitus tipo 1.

El reconocimiento de estos factores de riesgo en la población infantil, debe tomarse en cuenta para la realización de pruebas de escrutinio, que permitan iniciar el tratamiento preventivo ante el diagnóstico preclínico de la diabetes mellitus tipo 1 que se hace mediante antígenos de histocompatibilidad (HLA), anticuerpos antiislot (ICA), anticuerpos antiinsulina (IAA), anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa (GADA) y curva de tolerancia a la glucosa (CTG) intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatrica*. Supplement. 1998; 425: 54-62.
2. Department of pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, USA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr-Clin-North-Am* 1997; 44(2): 269-84.
3. Kakka-R, Koda-Kimble-MA. Can insulin therapy delay or prevent insulin-dependent diabetes mellitus? *Pharmacotherapy* 1997; 17(1): 38-44.
4. Skiler JS, Marks JB. Immune intervention in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Reviews* 1993; 1: 15-42.
5. Ziegler R, Alper CA, Awdeh ZL, Castano L, Brink SJ, Soelner JS, Jackson RA, Eisenbarth GS. Specific association of HLA-DR4, with increased prevalence and level of insulin auto antibodies in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 709-14.
6. Thai AC, Eisenbarth GS. Natural history of IDDM. *Diabetes Reviews* 1993; 1: 1-14.
7. Bingley PJ, Bonifacio E, Shattock M, Gillmor HA, Sawtel PA, Dunger DB, Scott RDM, Botazzo GF, Gale EAM. Can islet cell antibodies predict IDDM in the general population. *Diabetes Care* 1993; 16: 45-50.
8. Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A et al. Islet cell and thyrogastric antibodies in 633 consecutive 15-to 34 year-old patients in the diabetes incidence study in Sweden, abstrct. *Swe Diabetes* 1992, 41-1022-27.
9. Hegewald MJ, Schoenfeld SL, McCulloch DK et al. Increased specificity and sensitivity of insulin antibodies measurements in autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes, abstract. *J Immunol Methods* 1992; 154: 61-8.
10. Yamamoto Am, Deschamps I, Garchon HJ et al. Young age and HLA markers enhance the risk of progression to type 1 diabetes in antibody-positive siblings of diabetic children, abstract. *Journal of Autoimmunity* 1998; 11(6): 643-50.
11. Familial risk of type 1 diabetes in european children. The eurodiab ace study group and the eurodiab ace substudy 2 study group. *Diabetologia* 1998 41(10): 1151-612.
12. Warram JH, Krolewsky AS, Gottlieb MS, Kaahn CR: Differences in risk of insulin dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149-52.
13. Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 1981; 2: 716-20.
14. Rubinstein P, Walker ME, Fedun B, Witt ME, Cooper LZ, Ginsberg-Fellner F. The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 1088-91.
15. Rossini AA, Greiner DL, Friedman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Reviews* 1993; 1: 43-75.
16. Lim TO. Prevalence, Age at diagnosis, clinical characteristics and treatment of diabetes in the young in Pahang, Malaysia, abstract. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 12: 201-7.
17. Zimmet P. The global epidemiology of diabetes mellitus, abstract. *Tohoku J Exp Med Suppl* 1983; 141: 41-54.
18. Kuraeva TL, Sergeev AS, Mazovetskii AG, Koroleva AB. Medico genetic counseling of the relatives of patients with type 1 diabetes mellitus, abstract, *Probl Endokrinol Mosk* 1991; 37: 14-7.
19. Mitchell BD, Valdez R, Hazuda HP et al. Differences in the prevalence of diabetes and impaired glucosa tolerance according to maternal or paternal history of diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1262-7.