

ARTICULO ORIGINAL – ORIGINAL ARTICLE

Diabetes Tipo 2, Herencia Multifactorial y Prevención Primaria

*Drs. Norberto Bassan, Miguel Vinuesa, Oraldo Soldano,
Esteban Sciarresi, Guadalupe Bruera, Agustina Di Sipio,
Sebastián Venecia*

*Cátedra de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.*

**E-mail: norbassan@sinectis.com.ar*

Acta Científica Estudiantil 2008; 6(4):168-178.

Recibido 13 Ago 08 – Aceptado 10 Oct 08

Resumen

La diabetes 2 es producida por la interacción entre factores genéticos poligénicos y factores ambientales. Determinar la influencia relativa de los factores genéticos mediante el pedigrí, permite un adecuado asesoramiento sobre los factores ambientales referidos al estilo de vida, antes de que la patología se manifieste clínicamente, Objetivo: detectar en alumnos de la Facultad de Medicina de Rosario de la Universidad Abierta Interamericana, los antecedentes genéticos de diabetes 2 y entrenarlos en la realización del asesoramiento médico. Alumnos del curso de Genética Humana (n = 267) realizaron su propio pedigrí con relación a diabetes tipo 2. Los resultados fueron: 149 alumnos (55.8 %) sin antecedentes familiares de diabetes; 118 alumnos (44.2 %) con antecedentes. De ellos (n = 118) el 6.8% sólo en familiares de 1º grado; el 76.3% sólo en familiares de 2º grado y el 16.9% en familiares de 1º y 2º grado. Las manifestaciones clínicas se evidencian cuando se alcanza el umbral y esto es determinado por los factores ambientales. Se confeccionó un instructivo referido a factores ambientales (dieta, actividad física, stress, tabaquismo) a ser tenidos en cuenta por los alumnos con antecedentes genéticos y para que se desempeñen como agentes de salud con sus familiares de primer grado con antecedentes que no alcanzaron el umbral y en consecuencia no presentan síntomas de diabetes. Es competencia del médico de atención primaria conocer e indagar sobre los factores genéticos, diagnosticar los factores de riesgo y realizar las acciones de promoción y prevención correspondientes relacionados a diabetes tipo 2.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2, Herencia multifactorial, Pedigrí, Alumnos de medicina, Prevención primaria.

(fuente: DeCS Bireme)

Abstract

Diabetes type II results of the interaction between genetic and environmental factors . To determine the relative influence of genetic factors by means of pedigree allow an accurate advice about environmental factors related to style of life, before clinical expression of the pathology.

The aim of this research was to detect the genetic background of Diabetes type II in students and to train them in making and interpreting pedigrees and in promotive and preventive actions about the environmental factors. Human Genetics' class students of the Rosario School of Medicine of the Interamerican Open University (n=267) made their own Diabetes pedigree.

Results: 44,2% (n=118) of students had diabetes records; 6,8% were present in first degree relatives, 76,3% in second degree relatives and 16,9% in both of them.

Clinical expression appears after reaching threshold, determined by environmental factors. To sum up, pedigree analysis helped to detect students with Diabetes records; so applying a special instructive module designed for supporting promotive and preventive actions on their relatives,

general physicians and specialists may contribute to diminishing the risk of appearance of Diabetes in predisposed subjects by acting on the cited environmental factors.

Key Words: Diabetes type II, Multifactorial inheritance, Pedigree, Medicine students, Primary prevention.

(Source: DeCS Bireme)

Introducción

La diabetes, enfermedad que se caracteriza por la alta concentración de glucosa en sangre, afecta a 180 millones de personas en todo el mundo Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2030 el número de diabéticos será de 300 millones. Las cifras, alarmantes de por sí, cobran especial relevancia si se tiene en cuenta que un 10% del total de la población -un tercio de los pacientes diabéticos- está infradiagnosticado. [1]

Entre el 85-90% de la población diabética padece la diabetes tipo 2. que se manifiesta habitualmente en personas mayores de 45 años, razón por la que se la conoce como diabetes del adulto. Además, la incidencia de este tipo de trastorno aumenta significativamente con la edad, llegando a alcanzar su incidencia el 18% en los mayores de 65 años y más del 20% en los mayores de 80. Se presenta por igual en ambos sexo y los blancos hispanos tienen el doble de predisposición que los blancos anglosajones. [2]

La diabetes tipo 2 es una patología multifactorial producto de la interacción del medio ambiente con un conjunto de genes que confieren riesgo y/o protección. En los caracteres complejos o multifactoriales, los patrones de herencia no se ajustan a las proporciones mendelianas, sino que se habla de “predisposición” o “susceptibilidad genética” de los caracteres. Existen factores ambientales que modifican el efecto del genotipo, de manera que la correlación entre éste y el fenotipo no es siempre precisa. Esto se manifiesta como variaciones en la expresividad, es decir, el grado o rango de manifestaciones fenotípicas en los afectados, y en la penetrancia, es decir, en la presencia o ausencia de expresión clínica en el individuo con una mutación.[3]

Existen más de 60 alteraciones genéticas entre cuyas manifestaciones figura la intolerancia a la glucosa y, en algunos casos, la diabetes clínica, lo que demuestra que las mutaciones en diferentes locus pueden producir intolerancia a la glucosa.

La diabetes puede originarse en la herencia de una mezcla de genes "predispuestos", particularmente cuando se combinan con factores exógenos, como la dieta y la falta de actividad física con obesidad consiguiente.

Como en otras patologías multifactoriales, la afección se define de manera arbitraria cuando la variable (glicemia) alcanza un valor determinado denominado umbral. Actualmente se consideran como diabéticas las personas con glicemia superiores a 126 mgr/dl .

Puede postularse que en la mayoría de los casos, variantes muy prevalentes pero poco penetrantes de ciertos genes podrían conferir susceptibilidad o protección para la afección. En este grupo de genes se encontrarían los denominados “genes candidatos”, que codifican para sustancias muy relacionadas con la glicemia [4; 5; 6; 7; 8; 9; 10]

A ellos debe agregarse las mutaciones en genes del ADN mitocondrial, solo transmitido por las mujeres y asociados con la diabetes tipo 2. [11]

Los factores genéticos, así como los factores ambientales, alimentación consumo de drogas, stress y actividad física, son compartidos por los miembros de una familia.

Determinar la influencia relativa de los factores genéticos permite un adecuado asesoramiento, a nivel individual, en relación a los factores ambientales. En patologías como diabetes 2, donde el componente hereditario es relativamente mayor, cobra relevancia el estudio del pedigrí, utilizado en el análisis de la heredabilidad, [12] posibilitando la información proporcionada por el mismo, asesorar sobre la importancia del cambio en el estilo de vida antes de que la patología se manifieste clínicamente.

El objetivo del presente trabajo fue detectar los antecedentes genéticos de diabetes tipo 2 en alumnos de Genética Humana de la Facultad de Medicina de Rosario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI) y entrenarlos en las competencias de confección e interpretación del pedigrí y en la realización de las acciones de promoción y prevención primaria pertinentes, efectuando el asesoramiento médico adecuado.

Materiales y Métodos

Un total de 267 alumnos que cursaban la asignatura Genética Humana en la Facultad de Medicina de Rosario (Argentina) de la UAI, durante los años 2006 y 2007, confeccionaron su propio pedigrí en relación a diabetes tipo 2. Los alumnos contaban con los conocimientos teóricos de herencia multifactorial referidos a la patología a estudiar.

Se consideró familia de primer grado a los padres y familia de segundo grado a los abuelos paternos y maternos.

Los resultados fueron volcados en una planilla de cálculos de Microsoft Excel y analizados estadísticamente con el programa Epi-Info utilizando las pruebas no paramétricas de Chi² (X²) y de la Probabilidad Exacta de Irwin Fisher (según correspondiera) a los efectos de determinar:

- 1) Cantidad de alumnos con y sin antecedentes hereditarios de diabetes 2.
- 2) Antecedentes hereditarios de diabetes 2 según grado de parentesco (1^a y 2^a generación).
- 5) Antecedentes hereditarios de diabetes 2 según línea de descendencia (paterna o materna).

Los resultados se expresaron como números absolutos y porcentaje de la población estudiada.

Se confeccionó un instructivo (Anexo 1) con las acciones de promoción y prevención a ser tenidas en cuenta por los alumnos con antecedentes hereditarios y para que, como agentes de salud, actúen con sus familiares de primer grado con antecedentes de diabetes que no alcanzaron el umbral de la enfermedad y en consecuencia no presentaban signos ni síntomas de diabetes 2.

Resultados

El número de alumnos con antecedentes de diabetes se presenta en la Figura N° 1.

Antecedentes familiares de diabetes en los alumnos, según grado de parentesco, se visualizan en la figura N° 2.

Antecedentes de diabetes en familiares de 1º grado en los alumnos según correspondan a padre, madre o ambos se presentan en la figura N° 3.

Antecedentes de diabetes en los alumnos según línea paterna, materna o ambas se muestra en la figura N° 4.

En la figura N° 5 se visualizan los antecedentes hereditarios de los familiares de 1º grado diabéticos.

Discusión

Los factores que posibilitan que una persona desarrolle diabetes tipo 2 se denominan factores de riesgo. Estos pueden dividirse en no modificables y modificables. Los no modificables están representados por los factores genéticos (edad, sexo, raza y antecedentes familiares de diabetes). Los factores modificables son los ambientales y corresponden a la dieta (consumo de glúcidos, lípidos), aumento de peso, tabaco, poca actividad física y stress. [13; 14].

Se conoce que la diabetes tipo 2 es un síndrome poligénico y multifactorial con un alto impacto para la salud pública ya que afecta a 180 millones de personas en todo el mundo. Se calcula que en 2005 hubo 1,1 millones de muertes debidas a la diabetes y aproximadamente el 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos o medios. Casi la mitad de las muertes por diabetes ocurren en pacientes de menos de 70 años y el 55% en mujeres.

La OMS calcula que las muertes por diabetes aumentarán en más de un 50% en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes. Es más, se prevé que entre 2006 y 2015 las muertes por diabetes aumenten en más de un 80% en los países de ingresos medios altos. [15] La diabetes y sus complicaciones tienen importantes consecuencias económicas para los pacientes, sus familias, los sistemas de salud y los países.

En la población estudiada, el uso del pedigrí permitió detectar un porcentaje elevado de alumnos con antecedentes hereditarios de diabetes (44,2%) (Figura N° 1) posibilitando el inicio de la prevención primaria en los mismos con el cambio de hábitos vida en relación a los factores de riesgo modificables.

El hecho que el 76,3% de los alumnos con antecedentes de diabetes los tengan en familiares de segundo grado y no presenten antecedentes los de primer grado, (Figura N° 2) hace relevante el estudio ya que permite realizar acciones de promoción y prevención en los familiares de primer grado, que tienen antecedentes genéticos pero no alcanzaron el umbral necesario para manifestar clínicamente la diabetes.

Es importante el número de alumnos con antecedentes hereditarios en familiares de 1º grado (Figura N° 3), siendo estos alumnos los que deben controlar desde ya los factores modificables, dada su mayor predisposición.

No se detectaron diferencias entre los antecedentes hereditarios en relación a la línea materna o paterna (Figura N° 4)

Es de remarcar que del total de alumnos con antecedentes en familiares de 1º grado (Figura Nº 5), la gran mayoría (71,4%) tiene también antecedentes en familiares de 2º grado, ($p < 0.001$) dato que avala la importancia de los factores genéticos relacionados con diabetes tipo 2.

Una historia familiar positiva para la diabetes tipo 2 es el factor de riesgo más potente para desarrollar la enfermedad y se manifiesta solamente en personas con un estilo de vida occidental: una alimentación rica en grasa y pobre en fibra, y muy poco ejercicio. [16; 17]

La obesidad, como integrante del síndrome metabólico, es el mayor predisponente, lo cual una vez más enfatiza la importancia de tratar esta alteración nutricional como prevención del desarrollo de diabetes .

La prueba genética para diabetes tipo 2 es complicada. Son diversos los genes que influyen el riesgo de una persona. Si bien los estudios genéticos permiten detectar distintos polimorfismos en genes participantes en la regulación de la glicemia, todavía no están al alcance de la mayoría de los laboratorios y de toda la población. Se está lejos aun de una prueba genética para la diabetes tipo 2.

Las estrategias de la prevención, sobre todo en los grupos de alto riesgo, deben enfocar un cambio medioambiental que involucra participación de familias, escuelas, la comida e industrias de la alimentación y agencias gubernamentales. [18; 19]

Los antecedentes familiares de diabetes constituyen un factor de riesgo no modificable importante y, con el aumento de la edad, en este grupo de alto riesgo hay mayor predisposición a manifestarse la patología. Así pues, los profesionales de la salud deben aprovechar cuantas oportunidades tengan para extender a los familiares directos la educación sanitaria.[20]

Heredamos no sólo los genes de nuestros padres; también heredamos forma de vida. Los hábitos el comer y la carencia de ejercicio son comportamientos aprendidos que los niños pueden tomar de sus padres. Estos comportamientos no están relacionados con los genes, y torna difícil cuantificar el riesgo genético para la diabetes.

Esto hace que el análisis del pedigrí, por su fácil realización e interpretación, sea un elemento válido en la predicción del riesgo de diabetes

El hecho de confeccionar su propio pedigrí resultó altamente motivante para los alumnos. Los resultados individuales y poblacionales, que mostraron un importante porcentaje de alumnos con antecedentes genéticos de diabetes, los estimularon para valorar la importancia del pedigrí y la relevancia de las acciones de promoción y prevención a desarrollar con ellos mismos, sus familiares que no manifestaron clínicamente diabetes y fundamentales para su futura actividad como médicos de atención primaria.

Dada la importancia como patología, su frecuencia en la población y los resultados obtenidos en este estudio, consideramos fundamental entrenar a nuestros alumnos en la confección del pedigrí ya que es competencia del especialista y del médico de atención primaria conocer e indagar sobre los factores genéticos, evaluar los factores de riesgo modificables y realizar las

acciones de promoción y prevención primaria correspondientes referidas a diabetes tipo 2.

Referencias

1. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>)
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 518-524
3. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ y col: *Genética Médica* (2nd ed). Madrid, Harcourt 2000; pp 240-265.
4. Lawrence RD A new era in finding Type 2 diabetes genes-the unusual suspects. *Diabet Med*. 2007 Jul;24(7):696-701. Review. .
5. Grarup N, Andersen G Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jul;10(4):420-6.
6. Dedoussis GV, Kaliora AC, Panagiotakos DB. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. .- *Rev Diabet Stud*. 2007 Spring;4(1):13-24
7. Franks PW, Loos RJ. PGC_1 alpha gee physicalactivity in type 2 diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev*. 2006 Oct;34(4):171-5
8. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jul 14.
9. Soyala S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1477-88.
10. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3 adrenergic receptor with insulin resistance. *Obes Res*. 2005 Oct;13(10):1709-19.
11. Liu SM, Zhou X, Zheng F, Li X, Liu F, Zhang HM, Xie Y. Novel mutations found in mitochondrial diabetes in Chinese Han population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun;76(3):425-35.
12. Weires MB, Tausch B, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, Cannon-Albright LA. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Nov;115(10):634-40.
13. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, Haffner SM, Hoskin M, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Jul;4(7):382-93.
14. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. - *Ann Intern Med*. 2005 Aug 16;143(4):251-64
15. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>)
16. Grarup N, Andersen G. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jul;10(4):420-6
17. Dedoussis GV, Kaliora AC, Panagiotakos DB. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. *Rev Diabet Stud*. 2007 Spring;4(1):13-24
18. Libman IM. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth *Horm Res*. 2006 Sep 28;67(1):22-34



19. WHO. The overall goal of the strategy is to promote and protect health through healthy eating and physical activity.
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/en/index.html>
20. van der Sande MA, Walraven GE, Milligan PJ ed al. Family history: an opportunity for early interventions and improved control of hypertension, obesity and diabetes. Bull World Health Organ 2001; 79: 321-328.

Figura Nº 1

Antecedentes familiares de diabetes en los alumnos.
Números absolutos y porcentaje (n = 267)

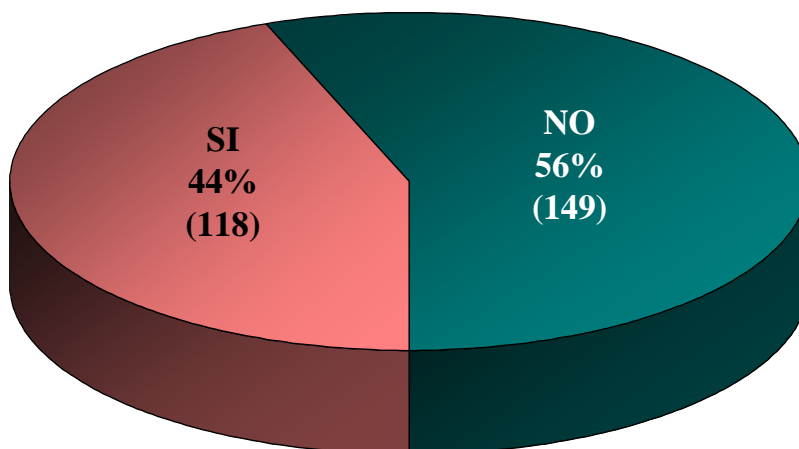


Figura Nº 2

Antecedentes familiares de diabetes en los alumnos
según grado de parentesco.
Números absolutos y porcentaje (n = 118)

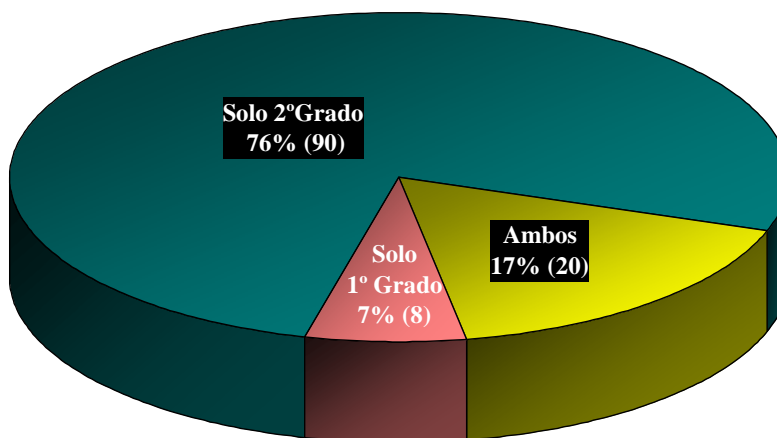


Figura Nº 3

Antecedentes de diabetes en familiares de 1º grado en los alumnos
Números absolutos y porcentaje (n = 28)

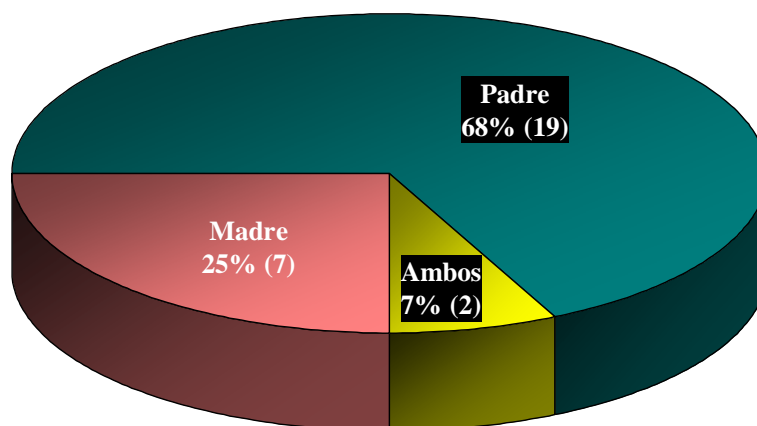


Figura Nº 4

Antecedentes de diabetes en los alumnos
Según línea paterna o materna
Números absolutos y porcentaje (n = 118)

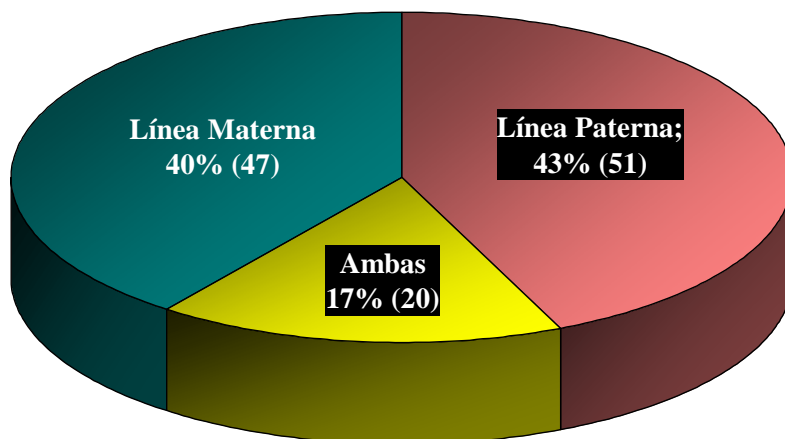
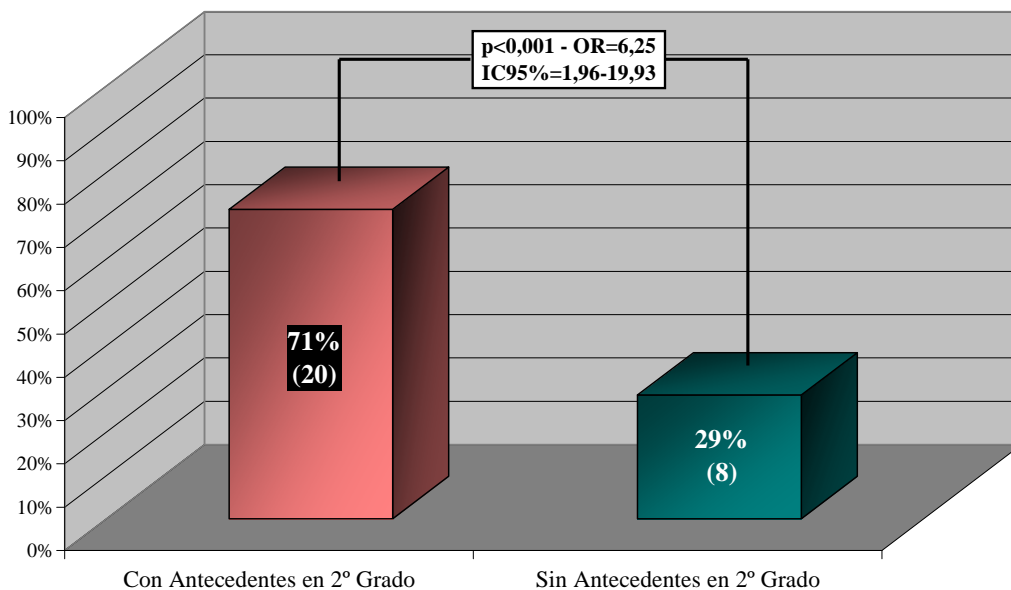


Figura Nº 5

Familiares de 1º grado diabéticos con y sin antecedentes hereditarios
Números absolutos y porcentajes (n = 28)



ANEXO Nº 1

ASESORAMIENTO PARA PERSONAS SANAS CON FAMILIARES DIABÉTICOS

La diabetes del adulto (diabetes tipo 2) es una enfermedad que tiene una base genética heredable, pero que se manifiesta cuando a ella se le suman condiciones relacionadas con el estilo de vida.

Si Ud. tiene familiares (padres, abuelos, tíos, hermanos) que sean o hayan sido diabéticos tiene probabilidad de padecer la enfermedad.

Ud. puede evitar su aparición o retrasarla controlando su estilo de vida.

- **Haga actividad física.**
 - .- Camine no menos de 30 minutos por día 4 días a la semana o realice otro tipo de actividad aeróbica controlada en un gimnasio.
- **Manténgase en el peso adecuado para su edad y altura.**
 - **No fume**
 - *Evite el stress*
 - **Alimentación.**
 - .- Consuma poco: azúcar, miel, mermeladas y dulces, caramelos, chocolates, frutas en lata, cerveza y vinos dulces, tartas, pasteles y masas.
 - .- Consuma leche y lácteos descremados.
 - .- No como la piel del pollo, cerdo o pescado.
 - .- Reduzca los fritos.
 - .- Como carne con poca grasa.
 - .- Evite consumir aceites saturados. Use aceite de girasol, soja u oliva.
 - .- Reduzca el consumo de manteca y otras grasas.
- **Contrólese la glicemia (azúcar en sangre) periódicamente.**
 - **Realice un control médico cada 6 meses**

**OBTENGA MAS INFORMACION
CONSULTANDO A SU MEDICO.**