

11227
1987



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

INCIDENCIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS
Y SUS FACTORES DE RIESGO

T E S I S

Que para obtener el Título de Especialista en:
MEDICINA INTERNA

presenta

DR. RAMON HUMBERTO PAREDES ECHEVERRIA

Asesor: Dr. Mario Hernández Yañez



México, D.F.

**TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION	1
PROTOCOLO DE INVESTIGACION	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

I N T R O D U C C I O N .

GENERALIDADES.

Diabetes mellitus es un término empleado para referirse a un grupo de trastornos hiperglicémicos heterogeneos clinica y etiológicamente (1). La hiperglicemia el hallazgo mas notable, es debida a una deficiencia absoluta o relativa de la función insular beta del páncreas endócrino (2, 3). El diagnóstico se basa habitualmente en niveles de glicemia en ayuno, post prandial o de una carga de glucosa (1, 3).

La diabetes mellitus (DM) es proteiforme en sus manifestaciones clinicas, lo cual es importante tomar en consideración tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Puede ser asintomática, o bien manifestarse como enfermedad aislada de cualquier órgano o sistema. La cetoacidosis diabética puede ser una forma de presentación con resultados fatales a menos que se utilice insulino terapia; pero las más de las veces la presentación es crónica con síntomas hiperglicémicos caracterizados por polifagia, polidipsia y poliuria; en algunas ocasiones la enfermedad se descubre por complicaciones vasculares como: retinopatía, nefropatía, infarto del miocardio, gangrena o padecimiento vascular cerebral. Otras veces la clave del diagnóstico son infecciones recurrentes en la piel; un niño anormalmente grande al nacimiento o prurito vulvar (4,5,6,7,8).

La DM se clasifica desde el punto de vista clínico en dos categorías: DM insulino dependiente (DMID) o tipo I; se atribuye a pacientes que dependen de insulina exógena para evitar la cetoacidosis y conservar la vida; generalmente se desarrolla en niños o adolescentes (1). La segunda categoría es la que realmente interesa para motivos de esta discusión, se le denomina DM no insulino dependiente (DMNID) o tipo II, la cual se observa en pacientes que no requieren de insulina para evitar la cetoacidosis, pero eventualmente pueden necesitarla en esta dos de descontrol agudo; se presenta en pacientes de edad ma - dia o tardía por lo que se le hallamado DM de inicio en la ma - durez y representa el 90% de todos los diabéticos (1,9,10,11). Esta categoría puede subdividirse en obesos y no obesos (1). "Otro tipos" de DM son secundarios y no son motivo de este es - tudio (1). La DM gestacional es aquella que se presenta durante el embarazo y puede o no desaparecer despues del parto (1).

ANTECEDENTES HISTORICOS

La DM fué descrita en Egipto unos 1000 años a.C. Charak y Susrut, 400 a.C. en la India notaron lo dulce de la orina, la correlación entre obesidad y DM, la tendencia de la enferme - dad para pasar de una generación a otra y aun más, 2 tipos de DM: uno asociado a emaciación, deshidratación, poliuria y aste - nia y otro asociado con corpulencia, polifagia y somnolencia -

(12). A principios de nuestra Era, los hermanos Areteo y Celso describieron el padecimiento y le dieron su nombre: diabetes (sifón) mellitus (miel o azúcar) (12). La relación con gangrena fue mencionada por el árabe Avicena 1000 años d.C. En 1675 Thomas Willis (12) llamó la atención nuevamente a lo dulce de la orina y 100 años después, Dobson demostró que se debía a azúcar y sugirió que el riñón la extraía del cuerpo, hecho demostrado científicamente por el francés Claude Bernard a mediados del siglo XIX (12). En 1889 Von Mering y Minkowski (12) produjeron por vez primera DM experimental al pancreatetectomizar a un perro. Opie reportó en 1901 (12) alteraciones en los islotes pancreáticos ya descritos por Langerhans en 1869 (12). Posteriormente se intentaron extractos pancreáticos para corregir la hiperglicemia, pero fue hasta 1921 en Toronto, cuando Banting y Best (12) lograron obtener la insulina, cambiando desde entonces la esperanza de vida del diabético. La insulina de acción intermedia se introdujo en 1936 con lo que se lograba mejor control metabólico. (12). Durante la Segunda Guerra Mundial se descubrió el efecto hipoglicemiante de ciertos derivados de sulfonilureas, iniciando los primeros ensayos clínicos Loubatieres en Francia (12). En 1955, se inició su uso como agentes hipoglicemiantes orales. En la década de los 60s aparecieron reportes de la clínica Joslin de DM en gemelos idénticos, así como de Steinberg y Wilder (12) entre otros. En nuestros días, los estudios de herencia son amplios, como los

de Koebberling en 1971 (13) señalando la heterogeneidad de la diabetes, y de Barnett 10 años despues, quién estudió 200 pares de gemelos idénticos (24).

INCIDENCIA

Se considera que el 2.4% de la población general es diabética (10,14) y el 3.2% de la población sin historia de DM tiene intolerancia a la glucosa; sin embargo, se desconoce la población no diagnosticada (4). La edad pico de presentación de la DMID es de 11-12 años y para la DMNoID alrededor de los 45 años, incrementandose progresivamente con la edad despues de los 45 años (9,14). Así por ejemplo, el riesgo para DM entre 0 y 19 años es menor del 1% y a más de 60 años el riesgo aumenta al 10% (15).

ETIOLOGIA

Podría considerarse la DM como un trastorno caracterizado por una predisposición heredada, insuficiencia de insulina y subsecuente trastorno del metabolismo intermedio y una tendencia a trastornos degenerativos. En este contexto, podría separarse a la DM heredada de aquellos trastornos hiperglicémicos-secundarios a insuficiencia pancreática primaria o hiperactividad de ciertas glándulas de secreción endocrina (16).

En la actualidad se acepta que la DM es dependiente de 2

factores: tendencia hereditaria y stress ambiental. Los grados relativos de cada uno de ellos, podrían explicar las variaciones en la edad de inicio y el hecho que algunos diabéticos potenciales no se vuelvan abiertamente diabéticos (16).

REFERENCIA

La naturaleza familiar de la DM tipo II es un hecho conocido por los hindúes desde hace siglos, pero la heterogeneidad de la enfermedad y su interacción con factores ambientales se ha apreciado recientemente (17,18). La concordancia del 90% en gemelos idénticos señala el carácter hereditario. Los conocimientos actuales apoyan la hipótesis que supone a los diabéticos homocigotos para un gen recesivo. Los estudios de Pinkus y White (15), Steinberg y Wilder (15) y de Thompson y Watson (15) apoyan esta hipótesis. Si el gen con rasgo diabético se denomina "d" y su alelo normal "D", la población podría incluir: la diabética "dd"; potencialmente diabética "Dd" o portadora, y la población sin rasgo diabético "DD" (16); de tal manera que el apareamiento de 2 diabéticos o potenciales podría procrear hijos todos diabéticos. La unión de un portador (Dd) y una persona sin tendencia diabética procrearía 2 portadores y 2 sin rasgo diabético; dos portadores producirían teóricamente: un diabético, 2 portadores y uno sin tendencia a DM; un portador y un diabético tendrían una progenie con 2 portadores y 2 diabéticos o potenciales. Sin embargo, las observaciones no son

concordantes y las variaciones son amplias, probablemente por influencia de factores ambientales en el desarrollo de la DM.

FACTORES AMBIENTALES

Numerosos factores ambientales se han relacionado al desarrollo de DM en personas con tendencia heredada. Se ha sugerido que tan solo la forma de vida "occidental" sea un predisponente, pero se ha dado mayor importancia a factores de stress ambiental que incluyen: dieta y obesidad (aceptado como el factor aislado mas importante) (19); embarazo, infección, inactividad física (20), tabaquismo, trastornos pancreáticos o endócrinos distintos del páncreas y padecimientos del sistema nervioso.

La asociación de obesidad y diabetes se ha reconocido por largo tiempo, hecho que parece ser apoyado por disminución de la incidencia de DM durante la Primera y Segunda Guerra mundial (15), períodos de escasez de alimentos. Aproximadamente el 40% de los diabéticos son obesos de más del 20% de sobrepeso al momento de hacer el diagnóstico, en comparación al 10-30% de obesos con sobrepeso del 10% en la población general (16). La obesidad puede explicarse por sobrenutrición y costumbres dietéticas, pero también se han sugerido factores hereditarios (gen ahorrativo), en personas con tendencia a la obesidad con la misma disponibilidad de alimentos que otras que no

son obsesas (21).

El embarazo se acepta como un factor de riesgo para DM debido a ciertas evidencias como son: trastorno de la tolerancia a la glucosa "durante" el embarazo y que desaparece despues - del parto, paridad elevada en prediabéticas, incidencia menor en mujeres sonteras que en mujeres casadas y una incidencia ma - yor en mujeres que en hombres despues de los 40 años de edad - (12). Sin embargo, estos datos son poco concluyentes ya que po - drían atribuirse a otras razones. La menarca puede presentarse a edades más tempranas en las prediabéticas, tambien se ha su- gerido aumento de fertilidad, factores que podrían conducir a una paridad más elevada (16,22).

El tabaco y la vida sedentaria se asocia a una mayor inci- dencia de DM, así como, los procesos infecciosos; sin embargo, lo más probable, es que la infección lleve a solicitar aten- - ción médica y de este modo se diagnostique una DM subclínica, - además, la infección aumenta la carga metabólica y podría agru- var una DM latante. Algunos trastornos hormonales y del siste- ma nervioso se pueden acompañar de trastorno de la tolerancia- a la glucosa. Aun más, algunos autores han mencionado factores psicológicos, invocando personalidad especial en los pacientes diabéticos (16).

PATOGENIA

En el siguiente cuadro se intenta resumir los mecanismos -
patogénicos en la DM idiopática.

HETEROGENEIDAD PATOGENICA DE LOS TIPOS COMUNES DE DM.

DIABETES SACARINA INSULINODEPENDIENTE

Destrucción viral pura

Destrucción autoinmunitaria iniciada por virus

Destrucción autoinmunitaria iniciada por virus

DIABETES SACARINA NO DEPENDIENTE DE INSULINA

Deficiencia pura de células beta (pérdida en relación a la
edad y función de las células beta, en especial liberación
de insulina inducida por glucosa.

Combinación de deficiencia insular beta y resistencia a la
insulina (la mayor parte de DM II con obesidad leve a mo
derada e inactividad física).

Resistencia pura a la insulina (poco frecuente) tipo A y B
y otros tipos de DM lipotrófica.

WYNGAARDEN, 1985.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

HIPOTESIS

La diabetes mellitus tiene tendencia familiar por lo que investigando a los familiares de diabéticos pueden detectarse pacientes asintomáticos.

OBJETIVO

El presente estudio tiene como finalidad conocer la incidencia familiar de DM tipo II e identificar los factores de riesgo y su importancia.

JUSTIFICACION

El impacto socioeconómico de la diabetes mellitus, especialmente, en relación a complicaciones micro y macrovasculares es grave, por lo que la investigación de familiares de diabéticos tipo II, puede conducir a detección temprana y disminución de complicaciones mediante un buen control metabólico y modificación de algunos factores de riesgo.

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio prospectivo y longitudinal realizado en familiares de diabéticos tipo II, en forma abierta, -- descriptiva y observacional en un periodo comprendido entre - Diciembre de 1985 y Septiembre de 1986.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Ser familiar de diabético tipo II. Se consideró diabéticos, a pacientes conocidos tipo II con hiperglicemia diagnóstica (ADA 1979) o complicaciones pecu-
liares de diabetes mellitus.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Tener una enfermedad intercurrente.
- 2.- No asistir a la cita.

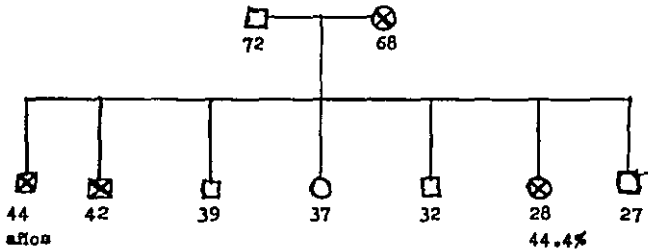
Se detectaron pacientes diabéticos tipo II, se citó a -- sus familiares en primer grado y a todos se sometió a un interrogatorio dirigido especialmente para detectar factores de - riesgo (hábitos alimentarios, obesidad, tabaquismo, actividad- física, medicamentos, enfermedades intercurrentes) o síntomas- que sugieran complicaciones de DM como son: neuropatía, retino- patía o nefropatía. Se les practicó examen físico completo que incluyó fundoscopia, examen neurológico y vascular. Aceptando-

la herencia como factor de riesgo, a todos los familiares se les practicó glicemia venosa en ayuno y unicamente se le practico curva de tolerancia a la glucosa a los familiares con cifras altas de glicemia pero no diagnósticas según criterios de la American Diabetes Association. Los resultados fueron analizados estadísticamente por prueba de χ^2 para los factores de riesgo y prueba de t para la edad. Con este fin, se formó un grupo con los pacientes diabéticos descubiertos en este estudio para compararlos con los familiares no diabéticos.

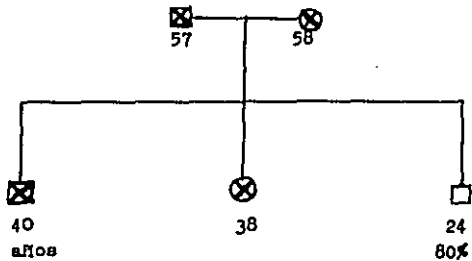
R E S U L T A D O S .

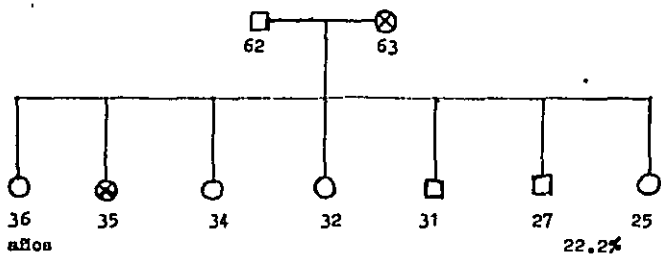
Se estudiaron 21 familias formadas por 133 personas, de las cuales se investigaron 95 sujetos debido a inasistencia o rechazo de los restantes. Se encontró 10 diabéticos tipo II conocidos y se detectó 6 nuevos diabéticos tipo II, con cifras de glicemia entre 135 y 202 mg/dL. A un paciente se le practicó curva de tolerancia a la glucosa y resultó positiva. El número de diabéticos por familia (conocidos y nuevos) fué de 1 a 4, con porcentaje de 14.2 y 80%. Los factores de riesgo investigados no mostraron diferencias estadísticamente significativas por χ^2 . Obesidad P 0.1; sedentarismo P 0.60; tabaquismo: P 0.40; embarazo P 0.50. No obstante que el tabaquismo, obesidad y sedentarismo se observó en todos los nuevos diabéticos. La edad fué de 38 a 46 años y 18-46 años entre los diabéticos y no diabéticos respectivamente. La edad media de los primeros fué de 41.6 \pm 3.4 y de los segundos 31.27 \pm 9.33; encontrando diferencia significativa entre los 2 grupos (P 0.01) utilizando la prueba de t. En relación al sexo 4 fueron masculinos y 2 mujeres, sin diferencia significativa (P 0.7). No se encontraron medicamentos conocidos causantes de hiperglicemia. En ninguno de los diabéticos descubiertos se encontraron complicaciones propias de DM. En todos los diabéticos nuevos se encontró albuminuria de +, la cual no se encontró en los no diabéticos (P 0.01).

• ARBOL GENEALOGICO No. 1



ARBOL GENEALOGICO No. 2





ARBOL GENEALOGICO No. 3

D I S C U S I O N .

Aunque en la India antes de la Era Cristiana ya se había notado la relación entre obesidad y diabetes, así como la tendencia de la enfermedad de pasar de una generación a otra a través de una semilla, solo recientemente se ha apreciado su heterogeneidad y su interrelación con factores ambientales, como reportó Chern en 1982 y Rotter en 1985 (17, 18).

La herencia en la DM tipo II es claro que tiene gran importancia, ya que la concordancia en gemelos idénticos es del 90% y casi del 100% cuando se investiga por curva de tolerancia a la glucosa en individuos de más de 40 años, reportado por Notkins en 1979 (23); sin embargo, los mecanismos genéticos de transmisión están aún por definirse. Si bien, los conocimientos actuales sugieren un gen autosómico recesivo (16), - en otras ocasiones podría darse otro tipo de herencia (16). La incidencia familiar de DM tipo II varía ampliamente, pero autores como Koebberling en 1971 (24) han reportado incidencias de 38% en hermanos y cerca de un tercio en hijos de diabéticos. - En el presente estudio, la incidencia familiar de DM tipo II - varió entre 14.2 y 80%, por lo que no puede establecerse el tipo de herencia. En algunas familias como el caso que muestra el árbol genealógico 3, con incidencia cercana al 25% podría - corresponder a herencia autosómica recesiva que no parece ser-

el caso demostrado en el árbol genealógico 2, del 80%. Por otra parte, haber descubierto 6 nuevos pacientes diabéticos es mala que la DM puede cursar asintomática y sin diagnóstico por tiempo no definido. En concordancia con reportes de otros autores (9), no se encontraron diferencias en cuanto al sexo. En relación a la edad, se observó diferencia estadísticamente significativa entre los diabéticos y no diabéticos, hecho que podría ser de poco valor por el reducido número de sujetos investigados, pero por otra parte, podría señalar que a mayor edad sería mayor el número de diabéticos diagnosticados (9).

El concepto actualmente aceptado en la etiología de la DM tipo II es que depende de 2 factores: la herencia (Fajans, 1979) y stress ambiental (16). En este sentido, la dieta y su consecuencia, la obesidad, es el factor ambiental más importante según Rossini y Cahill (19); en este estudio todos los diabéticos detectados tuvieron un sobrepeso de más del 25%, pero comparados con los diabéticos no se encontró diferencia significativa. Estos reportes, no pueden tomarse como negativos o contrarios a los reportes de la Literatura, ya que como se mencionó anteriormente, el número de sujetos de este estudio es reducido.

La proteinuria observada en todos los diabéticos detectados y que no se encontró en los no diabéticos con diferencia estadísticamente significativa, puede indicar daño renal preclínico. Viberti en 1982 reportó microalbuminuria como indicador inicial de daño renal en diabéticos (25).

A pesar de que el control estricto de los niveles de glucemia en límites normales no tiene relación con el desarrollo de complicaciones vasculares de la diabetes mellitus, se acepta que la hiperglicemia clínica induce alteraciones en la membrana basal de los capilares que condicionan el deterioro del órgano afectado (26). De ahí, que el control óptimo puede redundar en retraso de la aparición de complicaciones vasculares (26). En los pacientes diabéticos detectados no se encontraron complicaciones aparentes, sugiriendo un buen momento para iniciar un tratamiento adecuado.

CONCLUSIONES .

- 1.- Investigar familiares de diabéticos tipo II conduce a la detección de nuevos diabéticos.
- 2.- Claramente se apoya la incidencia familiar de diabetes mellitus, mayor que en la población general.
- 3.- La obesidad estuvo presente en todos los diabéticos, aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas con los no diabéticos.
- 4.- No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, sedentarismo, tabaquismo y embarazo.
- 5.- Indudablemente, se requieren estudios más amplios para definir la incidencia y factores de riesgo de diabetes , pero este estudio da una idea de su importancia.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039;1979.
- 2.- Reaven, Chen, Coulston, Hollenbeck: Insulin secretion and action in non-insulin dependent diabetes. Am. J Med. 1983.
- 3.- Rahier, Goebbels, Henquin: cellular composition of the human diabetic pancreas. Diabetologia 24:366; 1983.
- 4.- The Carter Center of Emory University: the problem of diabetes mellitus in The United States. Diabetes Care 8: 391; 1985.
- 5.- Ganda: pathogenesis of macrovascular disease in the human-diabetic. Diabetes 29:931; 1980.
- 6.- The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Clinical application of diabetic retinopathy study. DRJ report No. 8. Ophthalmology 88:583; 1981.
- 7.- Greene, Latimer, Ulbrecht et al: glucose-induced alterations in nerve metabolism. Diabetes Care 8:290; 1985.

- 8.- Colwell, Winocor, Lopen-Virella, Halushka: New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. - Am. J Med. nov:67; 1983.
- 9.- Zimmet: Type 2 diabetes: an epidemiological overview. - Diabetologia 22:359; 1982.
- 10.- Kaplan, Lippe, Brinkman, Davidson, Geffner, UCLA conference diabetes mellitus. Ann. Int. Med. 96:635; 1982.
- 11.- Ito, Miko, Hara: Review of criteria for diagnosis of diabetes based on results of follow-up study. Diabetes 32:343; 1983.
- 12.- Wyngaarden, Smith. Vol 1, 1985.
- 13.- Barnett, Eff, Lealie et al: Diabetes in identical - - twins: a study of 200 pairs. Diabetologia 20:87; 1981.
- 14.- Melton, Anderson, Chu: incidence of diabetes by type. Diabetes Care 6:75; 1983.
- 15.- Mazzaferri, Endocrinology, 1974.

- 16.- Williams: diabetes, 1962.
- 17.- Rottor: the genetics of diabetes clinical. Diabetes 3: 49; 1985.
- 18.- Chern, Anderson, ⁴Carboas: Futher definition of genetic heterogeneity. Diabetes 31:1115; 1982.
- 19.- Rossine, Cahill: obesity, Differential diagnosis: 769; 1982.
- 20.- Fleir, Kahn, Roth: Receptores y resistencia a la insulina. N. Engl. J Med. 300:413; 1979.
- 21.- DeFronzo, Ferrannini: The pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes. An Update. Medicine 61:125; 1982.
- 22.- Freinkel: of pregnancy and progeny. Diabetes 29:1023; 1980.
- 23.- Notkins: The causes of diabetes Sci. Am. 241:62; 1979.
- 24.- Koeberling: Studies on the genetic heterogeneity of

diabetes mellitus. Diabetologia 7:46; 1971.

25.- Viberti, Hill, Jarrett et al: microalbuminuria as a -
predictor of clinical nephropaty. Lancet 1:1430; 1982.

26.- Viberti; increased capillary permeability in diabetes_
and its relationship to microvascular angiopathy, Am.
J Med. Nov:81; 1983.