

11237
2EJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA**

**ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABE-
TES COMO FACTOR DE RIESGO EN
PACIENTES MEXICANOS DIABETICOS
TIPO I ADULTOS**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A**

DR. MELCHOR ALPIZAR SALAZAR

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALBERTO FRATI MUNARI



IMSS

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México

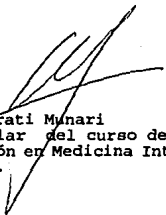


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



Dr. Alberto Frati Munari
Profesor titular del curso de
Especialización en Medicina Interna
del H.E.C.M.R.



Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Enseñanza e
Investigación, H.E.C.M.R.



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

A G R A D E C I M I E N T O S

**A MIS PADRES, MI ESPOSA Y A MIS HIJOS MARIA FERNANDA Y RODRIGO.
ELLOS SON MI PRINCIPAL MOTIVO DE VIVIR PARA TRIUNFAR.**

**AL DR. ALBERTO FRATI MUNARI
A QUIEN ADMIRO Y RESPETO YA QUE ME
HA IMPULSADO A BUSCAR MI SUPERACION**

**LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO
EN PACIENTES MEXICANOS DIABETICOS TIPO I ADULTOS**

I N D I C E

1.- RESUMEN	1
2.- INTRODUCCION	3
3.- MATERIAL Y METODOS	7
4.- ANALISIS ESTADISTICO	9
5.- RESULTADOS	10
6.- DISCUSION	12
7.- CONCLUSIONES	16
8.- TABLAS Y FIGURA	17
9.- BIBLIOGRAFIA	21

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de Antecedentes Familiares de Diabetes (AFD) en los pacientes mexicanos adultos con diabetes mellitus tipo I (DMI) y determinar la correlación con edad, sexo fenotipo, así como identificar la edad de inicio más frecuente.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 90 pacientes (55 mujeres y 35 hombres), de nacionalidad Mexicana, portadores de DMI, con una x de edad de 23.44 y un tiempo de evolución de su Diabetes con una x de 10.07. Así también, se incluyó un grupo control con características similares en cuanto a número, edad, sexo y fenotipo.

Se investigaron los AFD, tanto de DMI como de diabetes mellitus tipo II (DMII) en ambos grupos y se clasificaron de acuerdo a, si la afectación era en familiares de primero, segundo o tercer grado de parentesco, estudiándose la correlación existente con sexo y fenotipo en ambos grupos, edad de inicio y tiempo de evolución en el grupo índice.

RESULTADOS: Se encontraron AFD en el 73.3% (n=66) de los pacientes con DMI, mientras que en el grupo control se encontraron solamente en el 53.3% (n=48), $p = 0.0001$. De los pacientes con DMI 37.7% (n=34) tuvieron AFD en familiares de primer grado y 58.8% (n=53) en familiares de segundo grado y el 17.7 % (n=18) en los de tercer grado.

El antecedente de DMI fue positivo en el 11.1% (n=10) del grupo índice y en el grupo control fué negativo (p= 0.029).

El AFD en el padre fué similar en el grupo estudio y el grupo control, mientras que el AFD en la madre fue del 18.8% (n=17) vs un 6.6% (n=6) en el grupo control (p= 0.012). Por otra parte los AF de hermanos con DMII fueron similares en ambos grupos (3.3% Vs 2.2%). Se encontró una mayor prevalencia de AFD en el sexo femenino, siendo positivos en el 76.36% (n=42), a diferencia de un 68.57% (n=24) en el sexo masculino del grupo índice (Tabla 1). En el grupo control los AFD fueron similares en ambos sexos con un 52.97% (n=18) en los hombres y un 53.6% (n=30) en las mujeres.

En cuanto al fenotipo, el grupo estudio estuvo constituido por un 65.5% (n=59) de blancos y un 34.5% (n=31) de mestizos.

La edad de inicio de la DMI fué más frecuente en la etapa peripuberal, siendo en las mujeres entre los 10 y los 14 años en los hombres entre los 14 y los 16 años.

CONCLUSION: Los factores que se asocian en forma más frecuente a la DMI en este estudio son: los antecedentes familiares de DMII, el sexo femenino, fenotipo blanco y el antecedente de madre con DMII. La mayor incidencia de DMI se presentó en la etapa peripuberal.

INTRODUCCION

La DMI es una enfermedad de presentación abrupta que inicia su fase clínica cuando el daño inmunológico a la población de las células Beta del páncreas ya ha progresado importantemente. Sin embargo en la última década se han realizado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la DMI identificándose factores predictivos y preventivos en el desarrollo de la misma.

Las determinaciones de Antígenos de Histocompatibilidad (HLA), Anticuerpos contra células de los Islotes (ICAs) y Anticuerpos Antinsulina (IAAs), han demostrado ser de indiscutible importancia en la predicción de la DMI. Los HLA DR3 y/o DR4 se han demostrado en un 90 a 95% de los pacientes con DMI (1,2,3), mientras que los HLA DR2 y DR5 se han asociado con un efecto protector para el desarrollo de la misma (4). Por otra parte, los ICAs se han encontrado positivos desde un 77 hasta un 100% en los pacientes con DMI de reciente diagnóstico (5,6,7) y los IAAs se han demostrado en el 69% de estos pacientes (8). A pesar de ello no es posible predecir con certeza absoluta en base a estos estudios si un paciente va a desarrollar la enfermedad, ya que estos mismos HLA se han demostrado en controles no diabéticos, y por otra parte la presencia de ICAs y de IAAs tienen las prevalencias referidas en

pacientes en etapas clínicas de la enfermedad y la presencia de estos en etapas preclínicas se infiere que son muy bajas o indetectables ya que son en proporción directa al daño inmunológico. Sumado a lo anterior se encuentra el hecho de que no es factible realizar estos estudios sin identificar a los grupos de alto riesgo para el desarrollo de la DMI, ya que su incidencia se reporta en cifras de un 2 a un 15.16/100,000/año en menores de 15 años (9,10).

El reconocer a los grupos de alto riesgo en la población mexicana nos permitirían trabajar en un grupo más reducido con la posibilidad de realizarles determinaciones de ICAs e IAAs para en base a resultados proceder a la realización de Pruebas Intravenosas de Intolerancia a la Glucosa y determinación de HLA, lo que nos establecería una predictibilidad cercana al 100% y la posibilidad de iniciar tratamiento en etapas preclínicas de la DMI.

Actualmente en los pacientes con DMI de reciente diagnóstico se ha establecido que el uso de Ciclosporina puede preservar la capacidad residual secretora de Insulina de los Islotes pancreáticos prolongando los períodos de remisión y manteniendo una sensibilidad óptima a la Insulina (11), reportándose remisión de hasta 7 años con este tratamiento (12). Otros fármacos de probable utilidad son:

La Aminoguanidina que es un inhibidor del óxido nítrico el cual se encuentra implicado en la lesión a la célula beta durante el proceso inmunológico de la DMI (13); la Vitamina E, por su efecto antioxidante se ha demostrado que reduce el daño a la célula beta (14); el probucol que se ha implicado con un efecto protector (15) y la Nicotinamida que previene el desarrollo de la DMI ante células beta dañadas por agentes diabetogénicos (16). Todos estos son fármacos que en un futuro podrían tener aplicaciones no solo en la DMI de reciente diagnóstico, sino más inportántemente en las etapas preclínicas de la misma.

Los estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que existe una gran variabilidad en la presentación de la DMI en cuanto a prevalencia e incidencia de acuerdo al grupo étnico que se estudie con variaciones en cuanto a edad de inicio de la diabetes, sexo y antecedentes Familiares principalmente.

Se ha demostrado que la DMI es de mayor prevalencia en caucásicos o en poblaciones que tienen una mezcla genética sustancial con caucásicos. La prevalencia de DMI varía de país a país y entre los grupos étnicos de un mismo país. En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia estimada es de 0.26% para la edad de 20 años, mientras que en Malanesios y Japoneses es de 0.007% (17,18).

En cuanto a incidencia, la más alta reportada en el mundo es en Finlandia con una tasa de 35.2/100,000 hab/año (19) y la más baja la reportada en Japón con 1.7/100,000 hab/año (20).

En cuanto a la prevalencia de AF de DMII en los pacientes con DMI, se ha demostrado en algunos estudios que estos son mucho más frecuentes que en la población no-diabética considerándose en estos casos a los AFD como un factor de riesgo para la presentación de la DMI, Controversialmente en otros estudios se ha demostrado lo contrario (21,22).

En base a lo anterior nosotros decidimos estudiar en los diabéticos tipo I adultos mexicanos, la prevalencia de AFD y las implicaciones de estos con el fenotipo, sexo, edad de inicio y otros factores adicionales con el objetivo de reconocer a los que más frecuentemente se asocian a la DMI y de esta forma identificar posteriormente y en base a estos datos a los grupos que tiene mayores probabilidades de desarrollar DMI en la población mexicana.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a pacientes con DMI que acuden a la Clínica de DMI adultos del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, obteniéndose su aprobación por escrito para su inclusión en el estudio. Se investigaron los AFD a través de entrevista directa con el paciente y confirmándose los datos a través de él o los familiares más cercanos (generalmente la madre y/o el padre), así como el llenado de un cuestionario donde entre otros datos se recababan nuevamente los AFD y se subclasificaban de acuerdo al grado de parentesco de los familiares afectados de DMI o DMII. Así mismo se documentaba color de la piel, ojos y cabello y antecedentes de Familiares Caucásicos para en base a ello documentar el fenotipo clasificándose a los pacientes en Blancos y Mestizos. Se recabo la edad de Inicio de la DM y factores adicionales que pudieran relacionarse con la presentación de la DMI.

Se excluyeron del estudio a los pacientes en los que por alguna razón se desconocían los Antecedentes familiares (adopción, desconocimiento de la rama paterna, etc) así como los que no eran de nacionalidad Mexicana.

Así también se estudiaron a 200 personas no diabéticas seleccionadas al azar, y a través de la aplicación de un cuestionario en escuelas de educación universitaria, oficinas públicas y transuéntes, realizándose pareación con el grupo estudio para obtener un grupo de 90 controles similares en cuanto a Sexo, Edad y Fenotipo, también en el grupo control se obtuvo la información a través del control y su familiar o familiares y se excluyó del estudio a los que por alguna razón desconocían sus antecedentes familiares.

Quedaron incluidos en el estudio 90 pacientes con DMI (55 mujeres y 35 hombres) con una \bar{x} de edad de 23.44 (DS 7.044) y con un tiempo de evolución de su diabetes con una \bar{x} de 10.07. (rango de 1 a 28), el grupo control quedó constituido por 90 sujetos (56 mujeres y 34 hombres con una \bar{x} de edad de 23.12.

Se consideró como familiares de primer grado a Padres y Hermanos, como de segundo grado a tíos (hermanos de los padres) y abuelos tanto paternos como maternos, y como familiares de tercer grado al resto de familiares.

ANALISIS ESTADISTICO

Consiste en la descripción de los datos demográficos mediante tablas de distribución de frecuencias y expresando los datos numéricos con base en la media y desviación estándar.

La comparación entre las variables aleatorias discretas se realizó utilizando prueba T de student y suma de rangos de Wilcoxon.

La comparación de las variables categóricas se establecieron mediante la utilización de Chi cuadrada en tablas de contingencias 2×2 . Se utilizó ANOVA con comparación múltiple tipo Duncan para establecer diferencias significativas entre grupos. En todos los casos se consideró significancia estadística en un nivel alfa de .05 y prueba de dos colas.

Para lo anterior los datos fueron manejados en la computadora en un manejador de base de datos (Dbase IV) y los datos fueron exportados al programa estadístico STATA.

RESULTADOS

Se encontraron AFD en el 73.3% (n=66) de los pacientes con DMI en comparación con un 53.3% (n=48) que se encontró en el grupo control $p= 0.0001$.

Los AFD en el grupo índice se encontraron en familiares de primer grado en el 37.7% (n=34); en segundo grado en el 58.8% (n=53) y solamente en el 17.7% (n=16) se encontraron los AFD en Familiares de tercer grado. (tabla 2)

El antecedente de padre diabético en el grupo estudio y en el grupo control no fue significativo, mientras que el antecedente de madre diabética fue del 18.8% (n=17) en el grupo índice y en el grupo control fue del 6.6% (n=6) con una $p=0.012$.

El antecedente familiar de DMI en nuestro grupo estudio se encontró en el 11.1% (n=10), mientras que en los controles dicho antecedente fue de cero, con una $p=0.029$.

Los AFD en el grupo índice tuvieron una mayor prevalencia en el sexo femenino, siendo positivos en el 76.36% (n=42) vs un 68.57% (n=24) encontrado en el sexo masculino. En el grupo control estos antecedentes fueron similares en ambos sexos con un 52.97% (n=18) en los hombres y un 53.6% (n=30) en la mujeres. (Tabla 1)

Se demostró una diferencia muy significativa ($p=0.0008$), comparando los AFD del grupo índice femenino con los controles femeninos. En hombres también hubo una diferencia significativa, aunque menor ($p=0.0350$).

El fenotipo tipo caucásico en el grupo estudio se encontró en el 65.5% ($n=59$), correspondiendo el 34.5% restante ($n=31$) a fenotipo mestizo, siendo similar esta distribución en el grupo control. Los AFD tuvieron una prevalencia significativamente más alta en los mestizos, ya que fueron positivos en el 80.65% ($n=31$), mientras que en los caucásicos (blancos) fueron positivos en el 66.1% ($n=39$). El grupo de más alta prevalencia de AFD, fue el de las mestizas con un 82.35%. (Tabla 3).

En cuanto a la edad de inicio de la DMI en el grupo índice, se encontró en las mujeres un pico de mayor incidencia entre los 10 y los 14 años de edad iniciando a esta edad el 58.18% ($n=32$) de las pacientes. Otro incremento de la incidencia (menor que el anterior) se encontró a los 8 años de edad donde iniciaron 9.09% ($n=5$) de las pacientes con DMI. Por otra parte en los hombres el pico de mayor incidencia fue entre los 14 y los 16 años de edad 28.57% ($n=10$) y otro incremento (menor que el anterior) entre los 8 y 10 años con un 14.28% ($n=5$). (gráfica 1).

DISCUSION

En nuestro estudio se demostró que los AFD en los diabéticos Tipo I adultos de nacionalidad Mexicana son significativamente más frecuentes que en grupos de poblaciones no diabéticas similares en edad, sexo y fenotipo con una $p=0.0001$, lo cual remarca el concepto de que en la génesis de la DMI el factor hereditario juega un papel importante.

El porcentaje de AFD encontrado en nuestro estudio fué del 73.3% en forma global; la afectación en familiares de primer grado se demostró en el 37.7%, siendo una de las prevalencias más altas de las reportadas en la literatura mundial, Así, en un grupo de 70 Hispanos Blancos con DMI se encontraron AFD en familiares de primer grado en el 11% de ellos, mientras que en 93 diabéticos Tipo I blancos no hispanos se encontraron solo en el 3% (21). Por otra parte en un grupo de 198 japoneses con DMI los AFD en familiares de primer grado se documentaron en el 11% (22).

En un estudio multicéntrico en 201 pacientes con DMI de nacionalidad Rusa, los AFD se documentaron en un 44.28% (primero y segundo grado), estableciéndose en este grupo al factor hereditario como alto riesgo para la presentación de la DMI (18).

Es importante señalar que el aumento impresionante de los AFD en nuestros diabéticos tipo I se explica en parte por su edad adulta de captura, que como tal, sus padres, en edad productiva (35-44 años), la prevalencia de DM se incrementa 2 veces en comparación a las edades de padres con 25 a 34 años y 3 veces más en edades 15 a 24 años (23). De tal forma que es una condición sinequanón, el estudio de AFD en pacientes DMI en edad pediátrica, para corroborar dicha aseveración. No obstante comparando nuestro grupo con sus controles, la prevalencia de AFD es significativamente alta.

En cuanto a la prevalencia de AFD con afectación a rama paterna no se encontró una diferencia significativa entre el grupo estudio y el control, sin embargo el AFD en rama materna fué significativamente más frecuente en el grupo estudio que en el control con una $p=0.012$. Esta mayor prevalencia en rama materna coincide con lo reportado en estudios de AFD en Diabéticos Tipo II (24) lo que sugiere que los factores hereditarios de la DMI y la DMII están íntimamente relacionados.

El antecedente familiar de DMI en nuestro grupo estudio se encontró en el 11.1%. En estudios previos ha quedado establecido que el antecedente de DMI confiere un alto riesgo para la presentación de la DMI, y que los hijos de madres con DMI tienen un riesgo del 2.3

al 2.6% de desarrollar diabetes, mientras que los hijos de padre con DMI tienen un riesgo de 2 a 3 veces más alto. En base a ello se ha establecido que aproximadamente 30 a 40% del riesgo para desarrollar DMI está genéticamente determinado (25,26). En un estudio multicéntrico realizado en 194 japoneses con DMI se encontró que el 13.5% de ellos tenía algún familiar con DMI, y que en el 6.4% de los casos el afectado era el padre, a diferencia de ello, solo el 4.3% tenían a uno de los padres con DMII por lo que en este estudio se concluyó que el antecedente de DMI confería un más alto riesgo para el desarrollo de la DMI en los hijos en relación con los que tenían antecedentes de DMII (27). En otro estudio solo 2 de 75 pacientes con DMI tuvieron antecedente de DMI y en ninguno de los casos el afectado fue alguno de los padres, lo que remarca la gran variabilidad genética hereditaria de la DMI dependiente del grupo étnico estudiado. Nuestros resultados concluyen que en población mexicana el antecedente familiar de DMII confiere un alto riesgo para su presentación en la descendencia.

En cuanto al sexo más frecuentemente afectado los resultados también han sido variables dependiendo del grupo poblacional estudiado, En un estudio multicéntrico donde se lograron reunir a 373 pacientes caucásicos se encontró una mayor prevalencia en

hombres a razón de 1.55 vs 1 en mujeres (28), En Inglaterra, Luxemburgo y Francia también se ha reportado una más alta prevalencia en hombres (29,30,31), mientras que en Estonia, Hungría y Malta la mayor prevalencia se ha presentado en mujeres (32,33). En nuestro estudio el sexo más afectado fue el femenino que representó el 61.1% del total, así también los AFD fueron más frecuentes en el sexo femenino siendo positivos en el 76.36% por lo que podemos concluir que el sexo femenino es un factor de mayor riesgo para la presentación de la DMI que el sexo masculino.

En nuestro grupo estudio el fenotipo caucásico fue el que prevaleció ya que fue del 65.5% por lo que se infiere que en población mexicana este fenotipo condiciona un mayor riesgo para la presentación de la DMI. Por otra parte llama la atención que los AFD fueron de mayor prevalencia en los mestizos y aún más en las mujeres que alcanzaron una prevalencia de AFD en el 82.35%, lo anterior puede estar condicionado en parte por la mayor prevalencia de DMII en población mexicana que en caucásicos, pero también apoya una relación etiopatogénica entre la DMI y la DMII.

En cuanto a la edad de inicio la mayor incidencia coincidió en ambos sexos con la edad peripuberal lo cual puede estar relacionado con el desajuste hormonal característico de esta edad.

CONCLUSIONES

En los pacientes diabéticos tipo I de nacionalidad mexicana, atendidos en el HECMR hay una alta prevalencia de antecedentes familiares de diabetes tipo I y tipo II. El sexo más afectado es el femenino y el fenotipo más frecuente es el caucásico, el antecedente de madre con DMII o el antecedente familiar de DMI confiere un mayor riesgo para la presentación de la DMI. La edad de inicio más frecuente en ambos sexos es en etapas peripuberales.

TABLA 1**ANTICEDENTES FAMILIARES DE DIABETES SEGUN EL SEXO
EN DIABETICOS TIPO I Y CONTROLES**

GRUPO	DMID (n=90)				CONTROLES (n=90)			
	MASCULINO		FEMENINO		MASCULINO		FEMENINO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CON ANTECEDENTES	24	68.57	42	76.36	18	52.97	30	53.60
SIN ANTECEDENTES	11	31.43	13	25.64	16	47.03	26	46.40
TOTAL	35	100	55	100	34	100	56	100

TABLA 2**ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES SEGUN EL GRADO DE PARENTESCO EN DIABETICOS TIPO I Y CONTROLES**

	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
FAMILIARES DE 1er GRADO	37.7 % (n =34)	20.0 % (n=18)
FAMILIARES DE 2do GRADO	58.8 % (n=53)	38.8 % (n=35)
FAMILIARES DE 3er GRADO	17.7 % (n=16)	04.4% (n= 4)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

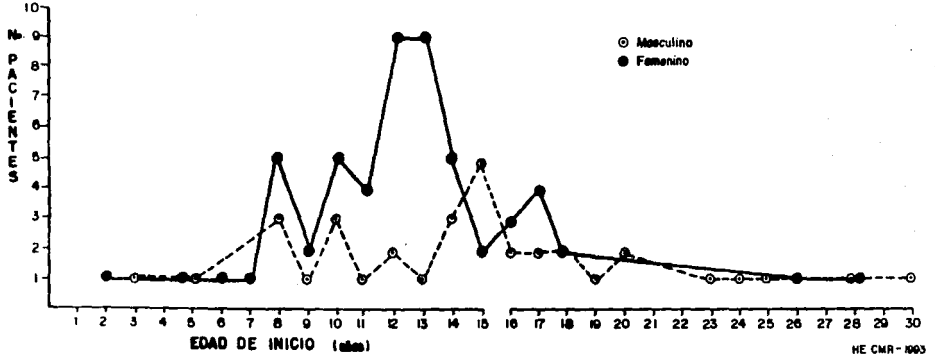
TABLA 3

**ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES SEGUN EL
FENOTIPO EN DIABETICOS TIPO I**

	BLANCOS		MESTIZOS	
	n	%	n	%
POSITIVOS	39	66.1	25	80.65
NEGATIVOS	20	33.9	6	19.35
TOTAL	59	100	31	100

Gráfica 1

EDAD DE INICIO DE LA DIABETES TIPO I DE ACUERDO AL SEXO
(N= 90)



B I B L I O G R A F I A

- 1.- Sheehy MJ: HLA and insulin-dependent diabetes. Diabetes 1992, 41:123-129.
- 2.- Ziegler R, Alper CA, Awdeh ZL, Castano L, Brink SJ, Soelner JS, Jackson RA, Eisenbarth GS: Sspecific association of HLA-DR4, with increased prevalence and level of insulin autoantibodies in first-degree relatives of patients with type I diabetes. Diabetes 1991, 40:709-14.
- 3.- Nepom JT: A unified hypothesis for the complex genetic of HLA asociations with IDDM. Diabetes 1990, 39:1153-7.
- 4.- Bingley PJ, Bonifacio E, Shattock M, Gillmor HA, Sawtel PA, Dunger DB, Scott RDM, Bottazzo GF, Gale EAM: Can islet cell antibodies predict IDDM in the general population?. Diabetes care 1993, 16:45-50.
- 5.- Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A. et al: Islet cell and thyrogastric antibodies in 633 consecutive 15-to 34 yr-old patients in the diabetes incidence study in Sweden. Swe Diabetes 1992, 41:1022-27.
- 6.- Deaizpurua HJ, Harrison LC, Cram DS: An ELISA for antibodies to recombinant glutamic acid decarboxylase in IDDM. Aus Diabetes 1992, 41:1182-7.

- 7.- Hegewald MJ, Schoenfeld SL, McCulloch DK et al.: Increased specificity and sensitiviti of insulin antibodies measurements in autoimmune thyroid disease and type I diabetes. *J Immunol Methods* 1992, 154:61-8.
- 8.- Wong GWK, Leung SSF, Oppenheimer SJ: Epidemiology of IDDM in Southern Chinese children in Hong Kong. *Diabetes care* 1993,16:926-8.
- 9.- Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto WE, Reunanen A, Virtala E, Kaprio EA, Akerblom HK: Epidemiology of childrood diabetes mellitus in Finland-background of a nationwide study of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. the childrood diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetologia* 1992, 35:70-6.
- 10.- Bourcelis RG, Eddouks M, Beylot M, Normand S, Boitand CH, Feutren G, Landais P, Riou JP, Girard JR, Bach JF, Assan RI: Hipersensitivity to insulin during remissions in Cyclosporin treated IDDM patients. *Diabetes care* 1993, 16:881-95.
- 11.- Koivisto VA, Leirisalo-Repo M, Eveling P, Tuominen JA, Knip M, Turunen U, Mandrup Poulsen T, Pelkonen R: Seven years of remission in a Type I diabetic patients: Influence of cyclosporin and regular exercise. *Diabetes care* 1993, 16:990 5.
- 12.- Corbett JA, McDaniel ML: Does nitric oxide mediate autoimmune

destruction of beta cells? Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes* 1992, 41:897-903.

- 13.- Hayward AR, Shriber M, Sokol R: Vitamin E supplementation reduces the incidence of diabetes but no insulinitis in NOD mice. *J Lab Clin Med* 1992, 119:5037-14.
- 14.- Yoshino G, Matsushita M, Maeda E, et al.: Effect of probucol on recovering from streptozotocin diabetes in rats. *JPN Horm Metab res* 1992, 24:306-9.
- 15.- Manna R, Migliore A, Martin LS, et al.: Nicotinamide treatment in subjects at high risk of developing IDDM improves insulin secretion. *Br J Cr1 Pract* 1992, 46:177-9.
- 16.- Lim TO: Prevalence, age at diagnosis, clinical characteristics and treatment of diabetes in the young in Pahang, Malaysia. *Diabetes Res Clin Pract* 1991, 12:201-7.
- 17.- Zimmet P: The Global epidemiology of diabetes mellitus. *Tohoku J exp med suppl* 1983 141:41-54.
- 18.- Kuraeva TL, Sergeev AS, Mazovetskii AG, Koroleva AB: Medico genetic counselling of the relatives of patients with type I diabetes mellitus. *Probl Endokrinol Mosk* 1991, 37:14-7.
- 19.- Poussier P, Schiffrin A, et al.: The risk of developing disease for siblings of patients with insulin dependt diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1991, 14:1-8.

- 20.- Arzamastseva LV, Martynova MI: Socio-demographic characteristics of the families of children with diabetes mellitus. *Pediatrriia* 1991, 2:10-4.
- 21.- Jill N, Kostraba PHD, Jaren J, Cruickshanks et al.: Clinical characteristics of IDDM in Hispanics and Non-Hispanics whites. *Diabetes care* 1992, 15:1303-9.
- 22.- Naoko Nagai, Sumiko Takayama, Yukimasa Hirata, Hiroshi Maruyama: Classification and Heredity of diabetes among Japanese patients with diabetes foun before 30-year-old. *Tohoku J Exp Med* 1984, 143:289-94.
- 23.- Adalia F, Lee Ramos, Ramírez O, Hector I, Flores B: Estudio sobre egresos hospitalarios de Diabetes Mellitus durante 7 años, a nivel nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 1980-1986. *Rev Med IMSS* 1989, 27:141-6.
- 24.- Mitchell BD, Valdez R, Hazuda HP, Haffner SM, Monterrosa A, Stern MP: Differences in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance according to maternal or paternal history of diabetes. *Diabetes Care* 1993, 16:1262-7.
- 25.- Dosh HM, Martin JM, Robinson BH, Akerblom HK, Karjalainen JK: An immunological basis for disproportionate diabetes risks in children with a type I diabetic mother or father. *Diabetes care* 1993, 16:949-51.

- 26.- Kay F Mcfarland MD, Janice G, Alva L, Strickland MD, Richard Lampert MD: Incidence of diabetes mellitus in parents and grandparents of diabetic children. Cleveland Clin J Med 1988,55:217-9.
- 27.- Matsuda A, Kuzuya T: Glucose tolerance and insulin response in parents of patients with insulin-dependent and juvenile-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1992,16:37-46.
- 28.- Muntoni S, Songini M: High incidence rate of IDDM in Sardinia. Diabetes care 1992, 15:1317-22.
- 29.- Metcalfe MA, Baum JD: Incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 15 years in the British Isles during 1988. Br Med J 1991, 302:443-7.
- 30.- De Beaufort CE, Michel G, Veenhof FJ, Drayer NM: The incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxembourg: a retrospective study from 1977 to 1986. Diabetologia 1988, 31:758-61.
- 31.- Marchal L, et al.: Incidence of juvenil type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. Diabetologia 1990, 33:465-9.
- 32.- Kalitis I, Podar T: Incidence and orevalence of type I (insulin-dependent) diabetes in Estonia in 1988. Diabetologia 1990, 33:346-9.

- 33.- Soltesz G, Madacsy L, Bekefi D, Danko I: Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group: Rising incidence of type I diabetes in Hungarian children. Diabetic Med 1990, 7:11-14.
- 34.- Savilahti E, Saukkonen T, Virtala ET, Toumilehto J, Akerblom H: Increased levels of Cow s Milk and B-lactoglobulin Antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. Diabetes care 1993, 16:984-8.