

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11213

8

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES
EN DIABETICOS TIPO 1**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA

QUE PRESENTA LA

DRA. MARIA ALICIA IBARRA OLMOS

290430

MEXICO, DF

FEBRERO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

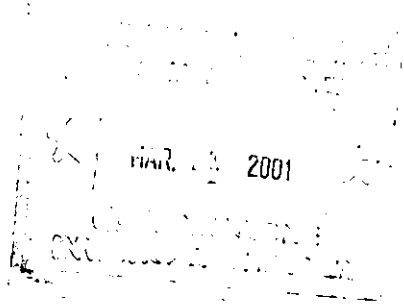


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



Handwritten signature of Dr. Niels Wachter Rodarte

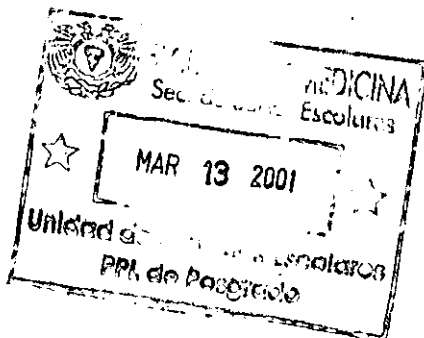
DR. NIELS WACHER RODARTE

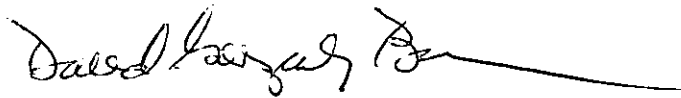
TITULAR DE LA JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Handwritten signature of Dr. Moises Mercado Atri

DR. MOISES MERCADO ATRI

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI





DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

ASESOR DE TESIS Y JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA



INDICE

	Página
RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS	8
GRAFICAS	9
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES EN DIABETICOS TIPO 1

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

* 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 de Oaxaca, Oax.

**** Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza" IMSS.

***** Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", IMSS..

* y ***** Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" IMSS

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

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%, el 51.2% y 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 solo 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.

SUMMARY

In order to identify risk factors in the presentation of type I diabetes, we studied 190 patients of the Medical Center "La Raza".

We found mayor prevalence in females with 59.47%, the onset age was between 8 and 13 with 59.67% . In males 40.53% began between the age of 10 and 15.

The white phenotype prevailed over the "mestizo" with 65.79%.

In the analysis of Family Antecedents, a control group was included, finding antecedents of type 1 diabetes in 10.52 % of patients and in 1.05 % of the control group and the antecedents of type 2 diabetes in 72.63 % and 52.68 % correspondingly.

We identify as risk factors for type 1 diabetes: family antecedents of type 1 and 2 diabetes, white phenotype, female and pre-adolescent age.

Key words: type 1 diabetes mellitus, risk factors, familial antecedents of diabetes

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 período, 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 Acido 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 DMT1¹⁶⁻¹⁷.

OBJETIVO

Identificar los AFDT2 en diabéticos tipo 1

MATERIAL Y METODOS

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, 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 ó mestizo, sexo y edad de inicio de la DMT1.

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 solo 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 fué abrupto, con cuadro de cetoacidosis, requirieron insulina desde el inicio y 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 frecuencias, 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 del (n = 113) 59.47% en comparación con (n = 77) 40.53% en el sexo masculino. (Grafica 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=67.42) 59.67% . En los hombres la mayor incidencia fue entre los 10 y los 15 años con (n= 39.42) 51.2%. (Grafica 2)

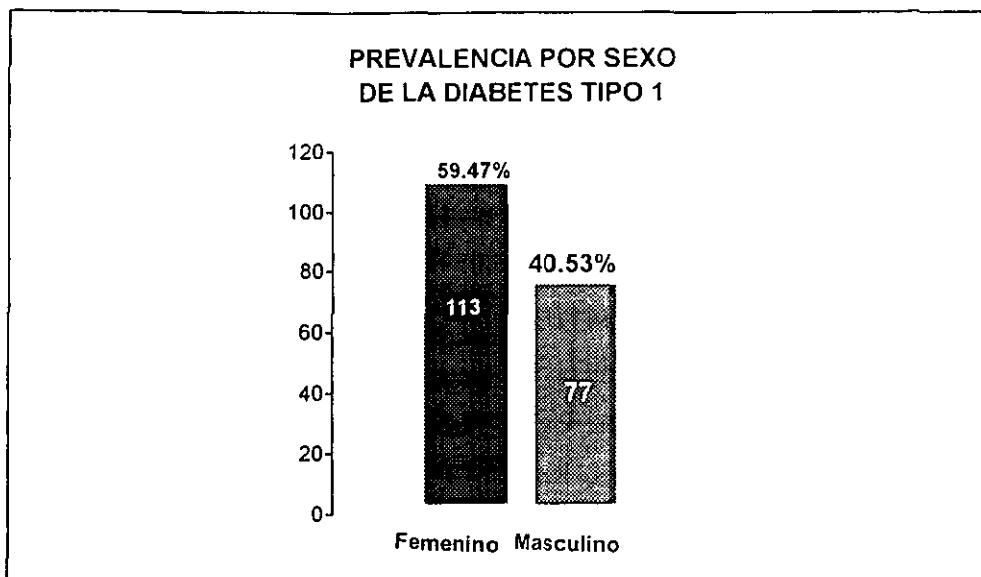
Los 190 pacientes se compararon con 190 controles similares en edad, sexo y fenotipo. En los pacientes con DMT1 prevaleció el fenotipo blanco con un 65.79% (n = 125) y en mestizos 34.21% (n = 65), y en los controles fueron similares y no hubo odiferencia significativa con el grupo problema.

Los AF de DMT1 fueron positivos en el 10.52% (n = 20) 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%. (Grafica 3)

Los AF de DMT2 fueron positivos en el (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% 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 29.61% (n = 61) en la primera generación, 55.82% (n = 115) en la segunda generación y 21.84% (n = 45) en la tercera, versus un 18.45% (n = 38), 36.89% (n = 76) y 4.37% (n = 9) respectivamente en el grupo control. (Tabla 1).

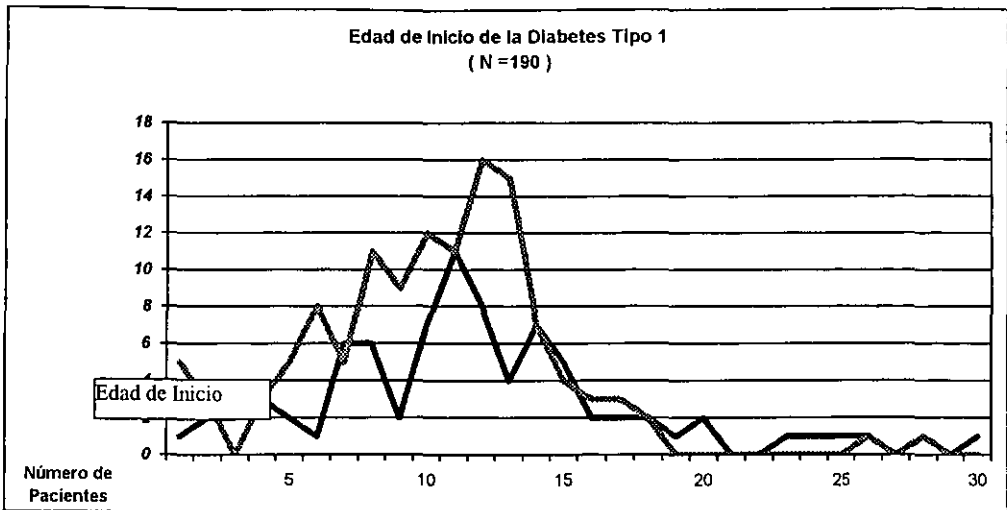
GRAFICA 1



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

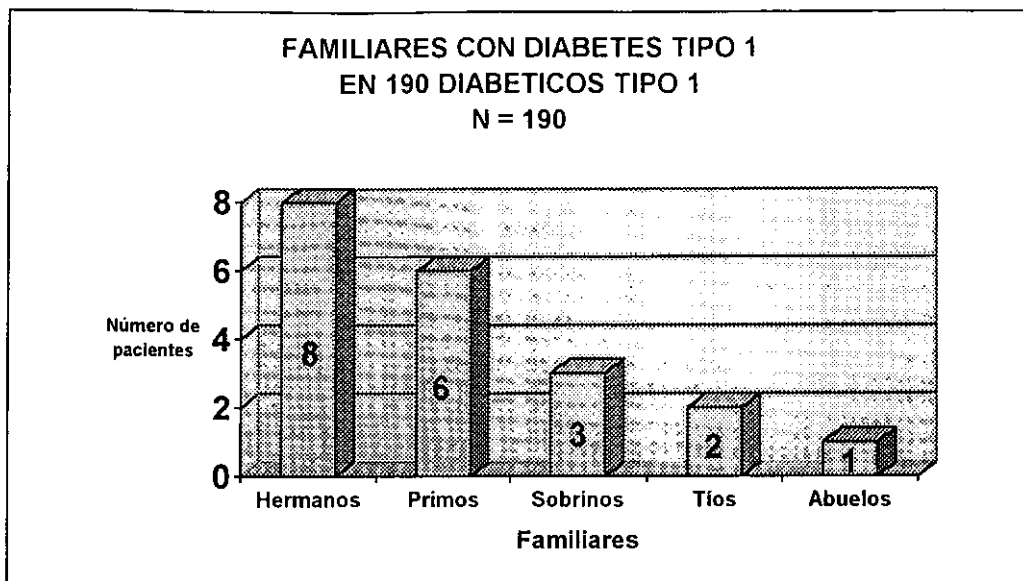
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

GRAFICA 2



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

GRAFICA 3



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

TABLA 1

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES TIPO 2
EN 190 PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 Y CONTROLES

	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
FAMILIARES DE 1ª. GENERACIÓN	29.61 % (n = 61)	18.45 % (n = 38)
FAMILIARES DE 2ª. GENERACIÓN	55.82 % (n = 115)	36.89 % (n = 76)
FAMILIARES DE 3ª. GENERACIÓN	21.84 % (n = 45)	4.37 % (n = 9)

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 si confirieron un mayor riesgo para la presentación 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 de 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 para que DMT1, para en base a 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 establecer 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 Antiislote (ICA), Anticuerpos Antiinsulina (IAA), Anticuerpos Anti ácido Glutámico Descarboxilasa (GADA) y Curva de Tolerancia a la Glucosa (CTG) intravenosa.

BIBLIOGRAFIA

- 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* . 1997Apr; 44(2): 269-84
- 3.- Kakka-R, Koda-Kimble-MA. Can Insulin Therapy Delay or Prevent Insulin-Dependent Diabetes Mellitus?. *Pharmacotherapy.* 1997 Jan-Feb, 17 (1) : 38-44
- 4.- Skiler JS, Marks JB: Immune Intervention in Type I 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 I 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, abstract. *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 I 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.- 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 Aditive 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, Malasya, abstract. *Diabetes Res Clin Oract* 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 I 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.