

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS
EN PACIENTES DIABÉTICOS

Departamento de Chiquimula
2006

MARÍA ISABEL GUANCÍN VILLEDA

GUATEMALA, JULIO 2006

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS
EN PACIENTES DIABÉTICOS

Departamento de Chiquimula
2006

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala
por

MARÍA ISABEL GUANCÍN VILLEDA

Previo a conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

GUATEMALA, JULIO 2006

CONTENIDO

	PÁGINA
1. RESUMEN	1
2. ANÁLISIS DEL PROBLEMA	2
2.1 Antecedentes del problema	2
2.2 Definición del Problema	3
2.3 Delimitación del Problema	4
2.4 Planteamiento del Problema	4
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDÍO	6
3.1 Magnitud	6
3.2 Trascendencia	6
3.3 Vulnerabilidad.	6
4. REVISIÓN TEÓRICA Y DE REFERENCIA	8
4.1 Aspectos generales	8
4.1.1 Definición	9
4.2 Epidemiología	8
4.3 Diagnostico	10
4.4 Clasificación	12
4.5 Complicaciones	18
4.6 Tratamiento	19
4.7 Diabetes Mellitus Tipo 1	19
4.7.1 Aspectos Genéticos	19

4.7.2 Bases genéticas	20
4.7.3 Patogénesis	24
4.7.4 Incidencia y manejo	25
4.7.5 Tratamiento	27
4.8 DIABETES MELLITUS TIPO 2	27
4.8.1 Fisiopatología	27
4.8.2 Factores genéticos	29
4.8.3 Factores Ambientales	30
4.8.4 Diagnostico	32
4.8.5 Tratamiento	32
4.9 Diabetes MODY	33
4.9.1 Introducción	33
4.9.2 Formas clínicas	34
 5. OBJETIVOS	 40
5.1 General	40
5.2 Específicos	40
 6. DISEÑO DEL ESTUDIO	 41
6.1 Tipo de Estudio	41
6.2 Unidad de Análisis	41
6.3 Población y Muestra	41
6.4 Definición y operacionalización de la(s) variable(s)	41
6.5 Técnica(S), Procedimiento(S) E Instrumento(S) Utilizado(S).	41
6.6 Aspectos Éticos De La Investigación.	42
6.7 Alcances y Limitaciones de la Investigación	42
6.8 Plan De Análisis Y Tratamiento Estadístico De Los Datos.	43
 7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	 44
 8. ANÁLISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	 45
 9. CONCLUSIONES	 47

10. RECOMENDACIONES	48
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
12. ANEXOS	54

1. Resumen

Se realizó un estudio observacional descriptivo de la historia familiar de Diabetes Mellitus (DM) en 30 familias del casco urbano de Chiquimula, en la cual, uno o los dos cónyuges referían historia clínica de Diabetes Mellitus, se planteo describir la historia familiar de DM en familiares, entre los padres, hermanos, abuelos maternos y paternos. Se pretende además que este estudio sea una aproximación a otros estudios analíticos e incluso a estudios de intervención en la predicción y prevención de la enfermedad.

A través de una entrevista, se recolectó información sobre el antecedente de morbilidad o mortalidad de DM, en padres, hermanos y abuelos maternos o paternos de ambos cónyuges. Se agrupó los pacientes según sexo, grupos de edad, media de edad, además, la proporción de DM según sexo y familiar con historia familiar de DM. Se encontró problemas con la falta de memoria o conocimiento sobre las enfermedades o causa de muerte de familiares.

Se encontró una prevalencia de la enfermedad en el 70% de los cónyuges, solamente 13% de los casos entrevistados no refirieron historia familiar de Diabetes Mellitus. La proporción de individuos con padre/madre fue del 70%, 40 para el cónyuge masculino y 30 para el femenino. La razón de madre/padre fue de 3:1.

Se recomienda iniciar acciones inmediatas para el control y prevención de la enfermedad en la población estudiada y continuar con otros estudios que analicen e intervengan para el mejor conocimiento de la enfermedad y su control.

2. Análisis del Problema

2.1 Antecedentes del problema

Las enfermedades crónicas no transmisibles, que incluyen la Diabetes Mellitus (DM) y la Hipertensión arterial, están aumentando en forma acelerada en los países en desarrollo, particularmente en áreas urbanas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que para el 2005, la cifra de población con Diabetes Mellitus en el mundo se elevaría a 300 millones, por el aumento, envejecimiento y urbanización de la población. Como mínimo el 50% de los afectados ignora que la padece. Es una enfermedad crónica, incurable, caracterizada por niveles aumentados de azúcar (glucosa) en la sangre. Lo normal es que en ayunas, los niveles de glucosa en sangre sea entre 70 y 110 mg/dl. Cuando estos son superiores a 110 mg/dl en ayunas, es mejor consultar.

Hasta ahora la Diabetes Mellitus tipo 2 es la más extendida, representa entre el 85 - 90 % de los casos.

Se puede controlar, manteniendo niveles adecuados de glucosa en la sangre, una dieta sana, libre de grasas saturadas y 30 minutos de ejercicio diario y dejar de fumar, si se fuma, son fundamentales.

En Guatemala, se reporta una prevalencia de 8.4%, similar a la encontrada en México D. F. (8.7%) y mayor que las de otras ciudades de América Latina, tales como la Paz (5.7%), Santiago (6.5%), Bogotá (7.4%) y Asunción (6.5%). Esta prevalencia reportada para el país, amerita de acciones inmediatas para su prevención y control.¹

¹ IV Taller De La Iniciativa Centroamericana De Diabetes(CAMDI): Vigilancia Y Control De La Diabetes En Centro América, Tegucigalpa, Honduras, Julio 2003.

2.2 Definición del Problema

La DM y sus complicaciones tienen fuertes determinantes genéticos. Mientras que por un lado, la diabetes parece desarrollarse como resultado de muchos factores, como los medioambientales, prácticamente todas las formas de la afección parecen tener influencias genéticas. Están involucrados varios genes, haciendo de la DM una afección genética compleja que es particularmente difícil de comprender.

Las personas desarrollan Diabetes tipo 1 cuando su sistema inmune busca y destruye las células Beta del Páncreas, productoras de la insulina. La interacción de los factores medio-ambientales con una serie de variantes genéticas tiene como resultado la alteración del sistema inmune, que provoca la afección.²

En la DM tipo 1, el proceso inmune de destrucción está influido por los genes que controlan el sistema inmune. En estudios recientes, se utilizó un método conocido como "el enfoque del gen candidato" (adivinar a partir de su funcionamiento que genes conocidos podrían estar involucrados) para demostrar que los genes más fuertes que predisponen al paciente a desarrollar Diabetes tipo 1 son variaciones genéticas comunes de los genes que controlan el reconocimiento de sustancias químicas propias o extrañas gracias a las proteínas de la superficie celular del sistema inmune (genes MHC). Estos juegan un papel fundamental en la activación del sistema de defensa inmune del organismo, ayudando a identificar antígenos potencialmente dañinos.³

Más recientemente, otros enfoques, basados en la herencia de partes del genoma humano en asociación con la DM, se han utilizado para apuntar a genes no sospechosos que determinan la susceptibilidad de desarrollar Diabetes tipo 1. Los éxitos futuros dependerán de grandes estudios realizados con familias con Diabetes y un mejor conocimiento de la compleja arquitectura genética de los humanos modernos.

4

² entender Las Causas Genéticas De La Diabetes, Tony Merriman, Diabetes Voice, marzo 2004, volumen 49, número 1

³ Idem

⁴ Idem

La DM tipo 2 es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, que se caracteriza por un curso crónico y caracterizado por tres diferentes procesos:

1. Resistencia a la insulina
2. Deterioro de la tolerancia a la glucosa y,
3. Acelerada progresión de aterosclerosis con presencia de manifestaciones tardías macro y micro-angiopáticas en el corazón, sistema nervioso central, retina y riñón que llevan a elevada morbilidad y mortalidad.⁵

La DM tipo 2 parece ser una enfermedad multifactorial y algunas variables han sido identificadas como factores de riesgo, tales como la obesidad, historia familiar de DM tipo 2 y el antecedente en mujeres de productos macrosómicos.⁶

2.3 Delimitación del Problema

Se pretende hacer una aproximación de estudio descriptivo de prevalencia de historia familiar de DM, en pacientes con referencia de padecer dicha enfermedad en 30 familias que residen en el casco urbano de la cabecera departamental de Chiquimula.

2.4 Planteamiento del Problema

Al igual que la mayoría de personas, se cree que las enfermedades genéticas son infrecuentes. Millones de personas en el mundo, sufren enfermedades que se deben, totalmente o en parte, a genes o cromosomas defectuosos. Las enfermedades genéticas son mucho más frecuentes de lo que generalmente se piensa, tal como lo indican los datos siguientes:

⁵ Carlos A. Rosado Guillermo et al, "influencia de la herencia maya sobre el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2", Revista de Endocrinología y Nutrición, Vol. 9, No. 3, Julio-septiembre 2001, pags. 122-125.

⁶ Idem

- Entre 12 y 15 millones de americanos padecen una alteración genética de un tipo u otro.
- De cada 250 recién nacidos, uno tiene una enfermedad genética.
- Uno de cada tres bebés o niños pequeños hospitalizados son ingresados a causa de un problema genético.
- Cada uno de nosotros es portador entre cuatro y siete genes defectuosos recesivos.⁷

Se conoce la alta frecuencia de DM entre familiares de pacientes diagnosticados con esta enfermedad. Diferentes estudios que aportan con más fuerza elementos a favor de un componente genético en su etiología incluyen los resultados en gemelos univitelinos (genéticamente idénticos), que muestran concordancia para DM superior al 90% cuando la enfermedad aparece después de los 40 años, e inferior al 50% cuando aparece antes de dicha edad.

Considerando la prevalencia existente en el país se plantea la interrogante ¿Cuál será la historia familiar de Diabetes Mellitus en familiares de pacientes que refieren padecer de Diabetes Mellitus?

3. Justificación

3.1 Magnitud

⁷ Myra Vanderpool Gormley, “El Arbol Genealógico de la Salud”, Alianza Familiar VHL, <http://www.alianzavhl.org>, alianzavhl@vhl.org.

En América Latina, se reporta unos 15 millones de personas con DM. La cifra aumentará a 32 millones para 2030

En Guatemala, se reporta una prevalencia de 8.4 entre la población.⁸

En Chiquimula, se reporta una población total, para el 2006, de 86, 165 habitantes, y para el área urbana de 37,529 en una extensión territorial de 372 kms²

Según la Memoria de labores del Distrito de Salud de Chiquimula, existe una prevalencia de 15% en la población.

3.2 Trascendencia

Se reporta la DM en el municipio de Chiquimula, en el octavo lugar de mortalidad con una tasa de 41.27.

La DM representa entre el 2.5 y el 15 % de j gasto en salud de los países en América Latina. Sólo 7% se asocia a medicamentos.

Las complicaciones más comunes asociadas a la enfermedad son cardiovasculares, ceguera y falla renal

3.3 Vulnerabilidad.

Los cálculos de riesgo genético de la DM ayudarán a dirigir las medidas preventivas hacia aquellas personas que corran un mayor riesgo de desarrollar la afección. Esto resulta especialmente importante si se piensa realizar intervenciones que sean eficaces cuando se apliquen antes de la aparición de marcadores de riesgo más convencionales, tales como los antecedentes familiares de DM.

⁸ Op Cit. pag. 2

4. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

4.1 Aspectos generales

4.1.1 Definición

La Diabetes Mellitus engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre, también llamada hiperglicemia, que puede estar producida por: una deficiente secreción de insulina, una resistencia a la acción de la misma, o una mezcla de ambas, es considerada como uno de los mas grandes problemas de salud publica a nivel mundial, en el cual se observan diversos factores hereditarios, factores relacionados con el paciente, factores ambientales. La diabetes esta asociada a un incremento del riesgo de muerte prematura, porque esta asociada a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad de distribución universal. El término diabetes, considerado en forma aislada, significa “pasar a través”. Este concepto fue atribuido hace ya muchos siglos a una supuesta alteración renal responsable de la producción de poliuria, uno de los signos característicos de la enfermedad.

La diabetes es un trastorno crónico de base genética, caracterizado por tres tipos de manifestaciones:

- Un síndrome metabólico, consistente en hiperglicemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina.
- Un síndrome vascular, que puede ser macroangiopático y microangiopático, que afecta a todos los órganos, pero especialmente al corazón, circulación cerebral y periférica, riñones y retina.
- Un síndrome neuropático, que puede ser a su vez autónomo y periférico.

La fisiopatología implica la páncreas pero según avanza la enfermedad compromete a otros órganos, aparatos y sistemas, siendo la hiperglicemia y la deficiencia o resistencia o la unión de ambas para la insulina, dando como resultado la expresión de las distintas formas de presentación clínica y las principales complicaciones.

4.2 Epidemiología

La Diabetes Mellitus es considerado uno de los mayores problemas de salud publica a nivel mundial, debido a que cada día su incremento es notable, especialmente los países desarrollados, pero actualmente su aumento en los países en desarrollo ha sido por la migración progresiva de la población del campo a la ciudad y a la incorporación de hábitos que favorecen la aparición de obesidad. En los estados Unidos se esta observando una tendencia en el incremento en la prevalencia de la diabetes y algunos estudios demuestran que ese mismo proceso esta ocurriendo en América Latina y Caribe.

Las cifras entregadas por la Organización Mundial Salud muestran que actualmente existen 157 millones de personas con diabetes y que esta cifra podría duplicarse en los próximos 10 años.

En los Estados Unidos hay 16 millones de individuos con la enfermedad y se dice que por cada paciente que ha sido diagnosticado existe al menos otra persona que desconoce su diagnóstico.

La incidencia aumenta con la edad, alcanzando en la mayoría de los países occidentales una prevalencia del 10-20% en la población mayor de 60 años. Estudios demuestran que cerca de la mitad de la población mayor de 55 años en USA tiene alguna alteración en la tolerancia a la glucosa.

Según el boletín epidemiológico de la OPS menciona que se estimo que 35 millones de personas padecen de diabetes en el año 2000, de las cuales 19 millones viven en América latina y el caribe. Se realizaron proyecciones que indican que para el año 2025 la cifra será de 64 millones, de los cuales 40 millones corresponderán a América y el caribe.

En Guatemala se tuvo una prevalencia de diabetes de 8.4%. Los resultados fueron anunciados oficialmente el día 11 de agosto de 2003 en una reunión que agrupó a oficiales del Ministerio de Salud y de varias otras instituciones y organizaciones, este estudio se realizo en Villanueva, con colaboración de la organización de mundial de la

salud, estos resultados fueron anunciados al terminar el CAMDI IV: Vigilancia y control de la diabetes en Centro América. En el CAMDI V se habló sobre los avances y programas a implementar para mejorar la situación en Salud e iniciar la segunda fase para su vigilancia y control.

Según el Plan de Acción para Latinoamérica y el Caribe 2001-2006 de DIA, la diabetes es la causa principal de alrededor de 45.000 muertes que ocurren anualmente en la región.

Sin embargo, esta cifra se cree es conservadora ya que el número podría ser seis veces mayor. "Se considera que la diabetes podría estar causando una mortalidad mucho mayor que la notificada en las estadísticas vitales. Es posible que el número total de muertes anuales relacionadas con la diabetes en Latinoamérica y el Caribe ascienda aproximadamente a 300.000", según el estudio.

En Guatemala, según el ministerio de salud publica en el 2004 se atendieron 5.5 millones de personas de las cuales 2.3 millones los constituyen enfermedades crónico degenerativas entre las cuales se encuentra la diabetes y daños o enfermedades a causa de la violencia.

Se calcula que por cada mes se presentan 200 casos nuevos, a la vez se estima que por cada familia existe 1 o mas pacientes diabéticos.

Aun no existen datos estadísticos del MSPAS acerca de enfermedades crónico degenerativas a causa de la tormenta STAN.

4.3 Diagnostico

Los criterios utilizados actualmente son el resultado de datos epidemiológicos y metabólicos, estos fueron revisados y publicados por la National Diabetes Data Group y la OMS. Los criterios diagnósticos utilizan las siguientes premisas:

1. el espectro de la glucosa plasmática en ayunas(GPA) y la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa.

2. definición de Diabetes Mellitus como el nivel de glicemia en el que se observan complicaciones específicas de la diabetes, no basándose en el nivel de tolerancia a la glucosa desde el punto de vista de la población.

Criterios diagnósticos para confirmar diabetes.

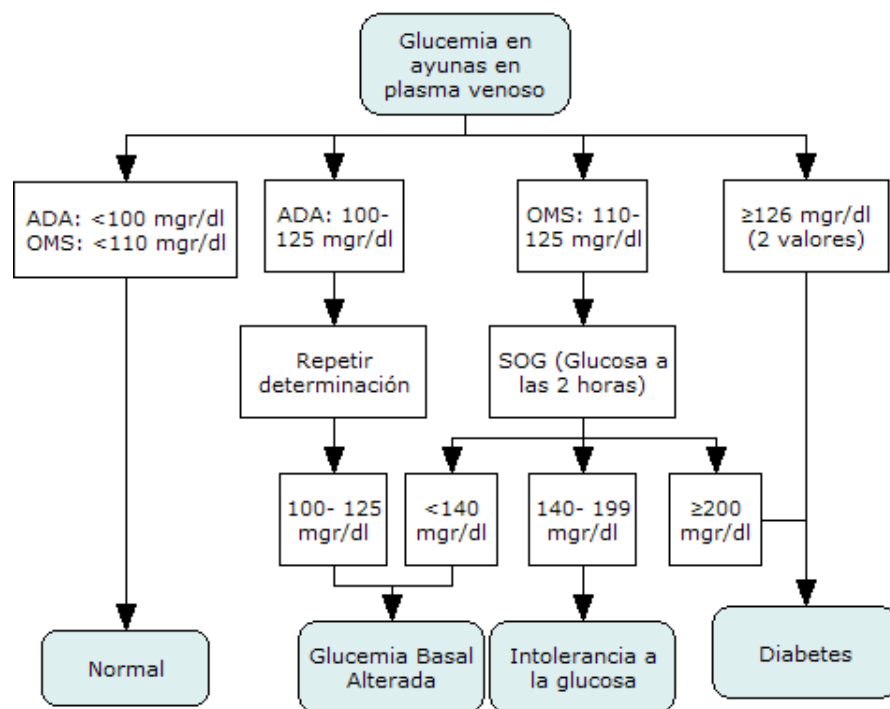
- Glucemia al azar ≥ 200 mgr/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada)
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mgr/dl
- Glucemia ≥ 200 mgr/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 grs. de glucosa

Existe un grupo intermedio de sujetos cuyo nivel de glucemia no reúne los criterios para diabetes pero es muy alto como para considerarlo normal. Este grupo se define de acuerdo a la glucemia de ayuno, en tres categorías:

1. Glucemia en ayuno normal: menor a 110 mg/dl
2. Intolerancia a la glucosa: glucemia en ayuno mayor o igual a 110 mg/dl o menor a 126 mg/dl.
3. Diagnóstico provisional de diabetes: Glucemia en ayuno mayor de 126 mg/dl.

Las categorías correspondientes cuando se usa la prueba de tolerancia oral a la glucosa son los siguientes:

1. Tolerancia normal a la glucosa: cuando a las 2 horas posteriores a la carga presenta glucemia < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
2. Intolerancia a la glucosa: cuando a las 2 horas posteriores a la carga presenta glucemia mayor o igual 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y menor a 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
3. Diagnóstico de diabetes confirmado: cuando a las 2 horas posteriores a la carga presenta glucosa > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)



4.4 Clasificación

Hasta en Junio de 1997 se habían utilizado varias formas de clasificar la DM las cuales fueron propuestas por el GNDD, se ha propuesto una nueva clasificación de la Diabetes y nuevos criterios diagnósticos, formulados tras el acuerdo del Comité de Expertos de la ADA y de la OMS. Los cambios fundamentales han sido:

1. Se eliminan los términos de Diabetes Mellitus insulino-dependiente (DMID) y Diabetes no insulino-dependiente (DMNID).
2. Se propone utilizar los términos Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 (con números arábigos, puesto que los números romanos a veces dan lugar a confusión)
3. Se definen nuevos valores de normalidad-enfermedad
4. Se introduce una nueva categoría clínica, la Glucemia Basal Alterada.
5. Se recomiendan nuevos criterios de diagnósticos de Diabetes Mellitus.
6. Desaparece la recomendación del cribado universal de la Diabetes gestacional, recomendándose el cribado selectivo. No se

recomienda el cribado en mujeres de bajo riesgo: menores de 25 años, normopeso, sin antecedentes familiares de diabetes y que no sean miembros de grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes).

Con esta forma de clasificación se pretende dividir las formas frecuentes de la DM, estando de acuerdo con el agente etiológico. La nueva clasificación etiológica propuesta por la AAD y la OMS para la DM es:

I. Diabetes Mellitus tipo 1: Destrucción de células beta con deficiencia absoluta de insulina

a) Diabetes mediada por procesos autoinmunes.

- Está causada por un proceso autoinmune que destruye las células beta pancreáticas.
- Se pueden detectar autoanticuerpos en el 85-90% de los pacientes en los que se detecta hiperglucemia por primera vez.

b) Diabetes idiopática

- Forma de la enfermedad cuya causa es desconocida.

II. Diabetes Mellitus tipo 2

- Puede presentarse por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia relativa en su producción pancreática.

III. Diabetes Gestacional

- La DMG se define como una intolerancia a los hidratos de carbono, de severidad variable, que comienza o se diagnostica en el presente embarazo.

IV. Otros tipos específicos de diabetes

a. Defectos genéticos de la función de la célula beta:

1. Cromosoma 12, HNF-1 alfa (antes MODY 3)
2. Cromosoma 7, glucokinasa (antes MODY 2)
3. Cromosoma 20, HNF-4 alfa (antes MODY 1)
4. DNA mitocondrial
5. Otras

b. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia insulínica tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipoatrófica
5. Otras

c. Enfermedades del páncreas exócrino:

1. Pancreatitis
2. Traumatismo/pancreatectomía
3. Neoplasia
4. Fibrosis quística
5. Hemocromatosis
6. Pancreatopatía fibrocalculosa
7. Otras

d. Endocrinopatías:

1. Acromegalia.
2. Síndrome de Cushing
3. Glucagonoma

4. Feocromocitoma
5. Hipertiroidismo
6. Somatostinoma
7. Aldosteronoma
8. Otras

e. Inducida por químicos o drogas:

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Ácido nicotínico
4. Glucocorticoides
5. Hormonas tiroideas
6. Diazoxido
7. Agonistas beta-adrenérgicos
8. Tiazidas
9. Dilantin
10. Alfa-interferón
11. Otras

f. Infecciones:

1. Rubeola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otras

g. Formas no comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunes:

1. Síndrome de "stiff-man"
2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
3. Otras

h. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes:

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Síndrome de Wolframs
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington
7. Síndrome de Laurence Moon Beidl
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader Willi
11. Otros

TABLA. *Clasificación fisiopatológica de la Diabetes Mellitus*

Diabetes	Autoinmune	No autoinmune	Tipo de tratamiento
1. Diabetes tipo 1 (fallo primario por destrucción o ausencia de células β)	. Tipo 1 (forma común) . Tipo 1 latente. (LADA) . Diabetes gestacional asociada a autoanticuerpos (poco frecuente) . Diabetes asociada al Stiff Man Syndrome (forma poco común)	. Infecciones virales* . Daño β celular por toxinas (Vacor, etc) . Tipo 1 idiopática . Enfermedades pancreáticas** . Asociada a malnutrición . Síndrome de Wolfram	Todos con insulina
2. Diabetes tipo 2			
A. Resistencia a la insulina y/o	Anticuerpos antireceptor de	. Tipo 2 (obeso) (forma común)	Variable biguanidas, sulfonilurea y/o

hiperinsulinismo	insulina	. Mutaciones en el receptor de la insulina). . Diabetes lipoatrófica adquirida . Síndrome con ovarios poliquísticos. Inducidos por medicamentos*** . Endocrinopatías**** . Lipodistrofia generalizada congénita . Síndromes: Prader-Willi Turner Klinefelter	insulina
		. Diabetes gestacional (forma común)	Dieta y/o insulina
B. Fallo primario en la función de la célula β (disminución de la insulina secreción)	Diabetes mellitus mitocondrial (DMM) asociada a autoanticuerpos	. Tipo 2 (no obeso) . Diabetes por mutaciones en DNA mitocondrial (DMM) . Insulinopatías (anomalías de la proinsulina y mutaciones de la insulina) . MODY Mutaciones en: Cromosoma 7 p (glucoquinasa) . MODY2	Sulfonilurea y/o insulina

		cromosoma 20 (20 q) . MODY1 cromosoma 12 (12q) . MODY3 Endocrinopatías (*****) . Síndrome de Down	
--	--	--	--

4.5 Complicaciones

El manejo exitoso de la DM dependerá muchas veces del interés del paciente y del tratamiento dado dependiendo del tipo de DM, seguimiento, educación, asesoramiento sobre la dieta y ejercicio. Pero muchas veces no se manejan los diversos tipos de DM, como debería ser, dando el apareamiento de las diversas complicaciones debido al daño producido por las hiperglicemias. Las complicaciones son divididas en aguda y crónicas.

Entre las complicaciones agudas esta la Hipoglicemia, la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar; estas son resultado de una descompensación metabólica. Las complicaciones crónicas de la DM se dividen en vasculares y no vasculares. Entre las complicaciones crónicas vasculares se encuentran las microangiopatías y macroangiopáticas.

Las microangiopáticas se encuentran la retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética. Las macro angiopáticas las comprenden enfermedad coronaria, AVC y vasculopatía periférica. Según el manual Washington de terapéutica médica agrega las complicaciones varias que son la disfunción eréctil y las úlceras de pie diabético.

Las complicaciones no vasculares se mencionan la gastroparesia y las alteraciones de la piel.

El riesgo de complicaciones aumenta con la duración de la hiperglicemia, estas suelen hacerse evidentes en el segundo decenio de hiperglicemia.

4.6 Tratamiento

El tratamiento dependerá del tipo de DM, debido a que actualmente existe un plan terapéutico específico, el cual debe ser integral y abordar todo a la persona en sí misma. Estos planes terapéuticos incluyen educación en DM, tratamiento psicológico, físico, dietético, farmacológico con el fin de evitar las complicaciones antes mencionadas.

4.7 Diabetes Mellitus Tipo 1

4.7.1 Aspectos Genéticos

La DM tipo 1 se caracteriza por destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos, la que se traduce en un déficit absoluto de insulina y dependencia vital de insulina exógena. El carácter de autoinmunidad de esta enfermedad se determina por la presencia de anticuerpos anti-islotes (ICA), antiGAD y anti-insulina. Un 10 % de los casos son idiopáticos.

El inicio de la sintomatología acostumbra a ser brusco, con síntomas cardinales atribuibles a hiperglicemia mantenida por días o semanas de evolución, tales como: poliuria, polidipsia, polifagia e hiperorexia, astenia y pérdida progresiva de peso. En niños, la diabetes puede también manifestarse mediante una enuresis secundaria. Cabe también señalar que frecuentemente la enfermedad debuta como una cetoacidosis diabética.

Los pacientes con DM tipo 1 suelen ser delgados o tener un peso normal.

El tratamiento con insulina es necesario desde el diagnóstico mismo de la enfermedad. La DM tipo 1 se observa principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes,

generalmente menores de 30 años, aunque también puede aparecer en individuos de edades más avanzadas. Las tasas de prevalencia son muy bajas en los primeros años de vida, aumentan progresivamente hasta alcanzar un máximo entre los 11 y 14 años y luego descienden en forma abrupta alrededor de los 18 a 20 años, llegando a valores mínimos después de los 25 años.

4.7.2 Bases genéticas

Los factores genéticos por sí solos no son causa suficiente para la aparición de DM tipo 1, ya que la tasa de concordancia observada entre gemelos monocigóticos para esta enfermedad es de, aproximadamente, 40%. Sin embargo, existe evidencia fuerte que apoya la participación de factores genéticos en la DM tipo 1: la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos es muy superior a la que presentan los gemelos dicigóticos, y el riesgo para los hermanos de un probando afectado es relativamente alto, aproximadamente de 6%.

En la determinación genética de la DM tipo 1 participan numerosos genes. El principal grupo de genes que predisponen a esta enfermedad se localiza en el cromosoma 6 humano, específicamente en 6p21. Esta región cromosómica contiene un gran “cluster” o agrupación de genes llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) (véase Figura 1).

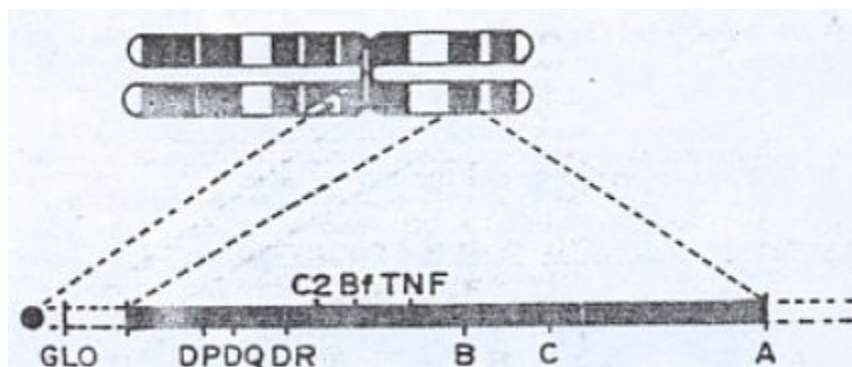


Figura 1. Representación esquemática del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 humano. Los *loci* están muy cercanos en la misma región

del cromosoma. C2 y Bf son sitios relacionados con el complemento y TNF es el gen codificante para el factor de necrosis tumoral.

Dos de las tres clases de genes agrupados en MHC, los genes de clase I y de clase II, son genes que codifican para antígenos de leucocitos humanos (genes *HLA*). Estos antígenos constituyen proteínas de la membrana celular de los leucocitos y juegan un papel crítico en la immuno-competencia y en el rechazo o aceptación de los transplantes, ya que normalmente tienen un papel importante en el inicio de la respuesta inmune.

El locus clase II es extraordinariamente polimórfico y está compuesto por varias subregiones formadas por *loci* específicos que codifican para distintos antígenos de superficie celular, tales como: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DP*, *HLA-DQ*, *HLA-DR* y otras proteínas que aunque no son antígenos de superficie celular, están involucradas en la respuesta inmune (véase Figura 2).

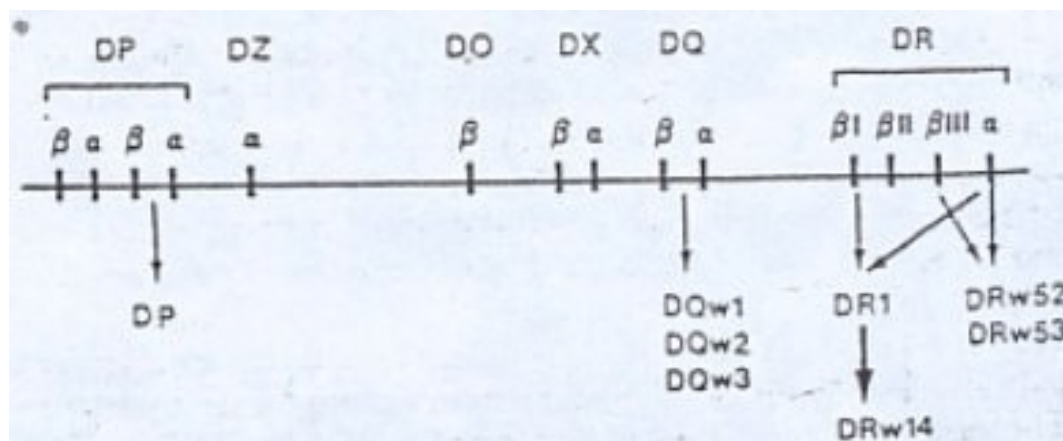


Figura 2. Mapa genético del loci clase II de la región HLA-D del brazo corto del cromosoma 6 humano. Estos genes codifican para antígenos de superficie celular de leucocitos humanos.

La DM tipo 1 se ha asociado principalmente con variantes alélicas de *HLA-DR* (*HLA-DR3* y *HLA-DR4*). Que el locus MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) es un factor genético de gran importancia en la DM 1 se mostró por primera vez en un estudio de asociación que reveló que alrededor de 95 % de todos los pacientes con DM 1 eran

heterocigotos para *HLA-DR3* o *HLA-DR4* y que los heterocigotos *DR3/DR4* eran particularmente susceptibles a este tipo de diabetes. Esta es una de las asociaciones más fuertes conocidas entre MHC y enfermedades. La mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen el haplotipo *HLA-DR3*, *HLA-DR4*, o ambos.

La asociación más estrecha con la DM tipo 1 se da con los haplotipos *DQA1*0301*, *DQB1*0302*, *DQA1*501* y *DQB1*0201* (2). La susceptibilidad a la DM tipo 1 está asociada a estos alelos *DQ* ligados que a menudo se encuentran en desequilibrio de ligamiento con *DR*. Se ha demostrado que las cadenas *DQ* beta de los afectados tienen valina, alanina o serina en la posición 57, cerca de la hendidura de unión al péptido, en contraposición al ácido aspártico normalmente presente.

La presencia del Asp57 conferiría resistencia a la enfermedad y su ausencia, susceptibilidad. Sin embargo existen excepciones a esta asociación, lo que indica que los aminoácidos distintos a Asp57 en la posición 57 de la cadena beta cumplen un papel importante, pero no exclusivo en la susceptibilidad a la DM tipo 1.

El modo de herencia de la DM tipo 1 es desconocido. Se han sugerido diversas hipótesis, como la de herencia dominante, pero se descarta por la rareza de la DM tipo 1 en parientes, hijos y descendientes. También se ha planteado la posibilidad de herencia recesiva, pero esta alternativa se invalida, porque en los homocigotos para los alelos *DR3* o *DR4*, la susceptibilidad para la enfermedad no se encuentra aumentada. La observación de que la heterocigosis *DR3/DR4* aumenta el riesgo para la diabetes, en comparación con la que presentan los homocigotos de otros alelos de alto riesgo, sugiere un modo de herencia poligénico.

El haplotipo MHC diabetogénico es necesario para la susceptibilidad a la DM tipo 1, pero debe ser influenciado positiva o negativamente por genes no ligados a MHC, como el gen ubicado cercanamente a la secuencia de DNA repetido minisatélite, en la región promotora del gen de la insulina (cromosoma 11p15); un gen en el cromosoma 11q y otro en el cromosoma 6q. También existen genes que parecen conferir protección contra el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, el haplotipo *DQA1*0102*,

*DQB1*0602* está presente en el 20% de la población de Estados Unidos, pero es extremadamente raro en individuos con DM tipo 1 ($< 1\%$). Esto nos indica que existen varios genes interactuando para determinar el fenotipo DM tipo 1, por lo que esta enfermedad presenta heterogeneidad genética.

Finalmente, a pesar del elevado riesgo relativo de DM tipo 1 en los sujetos con determinados alelos *HLA* clase II, ésta no se desarrolla en la mayoría de las personas que heredan estos alelos lo que sugiere que además influyen factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. La naturaleza de estos factores ambientales es hasta ahora totalmente desconocida.

4.7.3 Patogénesis

La DM tipo 1 se desarrolla como resultado de la sinergia de factores genéticos, ambientales (véase Tabla I) e inmunológicos, cuyo efecto final es la destrucción de las células beta-pancreáticas.

Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta al momento del nacimiento y comienzan a perderlas por una destrucción autoinmune que se produce a lo largo de meses y años. Se cree que este proceso inmunológico se desencadena por un estímulo infeccioso o ambiental y que es mantenido por una molécula específica de las células beta (véase Figura 3).



Figura 3. Esquema que ilustra las interacciones entre el componente ambiente y el genético en la patogénesis de la DM Tipo 1.

Marcadores inmunológicos aparecen después del desencadenamiento del proceso y antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. Luego se produce una declinación de la masa de las células beta y una alteración de la secreción de insulina, aunque se mantiene una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de destrucción de las células beta varía según los individuos.

Las características clínicas no se hacen evidentes hasta que se ha destruido aproximadamente el 80% de las células beta. En ese momento, las células residuales no son suficientes para mantener la tolerancia a la glucosa. Después de la aparición inicial de la diabetes, puede haber una fase llamada de “luna de miel”, en la que se controla la glicemia con dosis bajas de insulina que son producidas por las células residuales. Esta fase desaparece cuando se destruyen las células beta restantes y el déficit de insulina es completo (véase Figura 4).

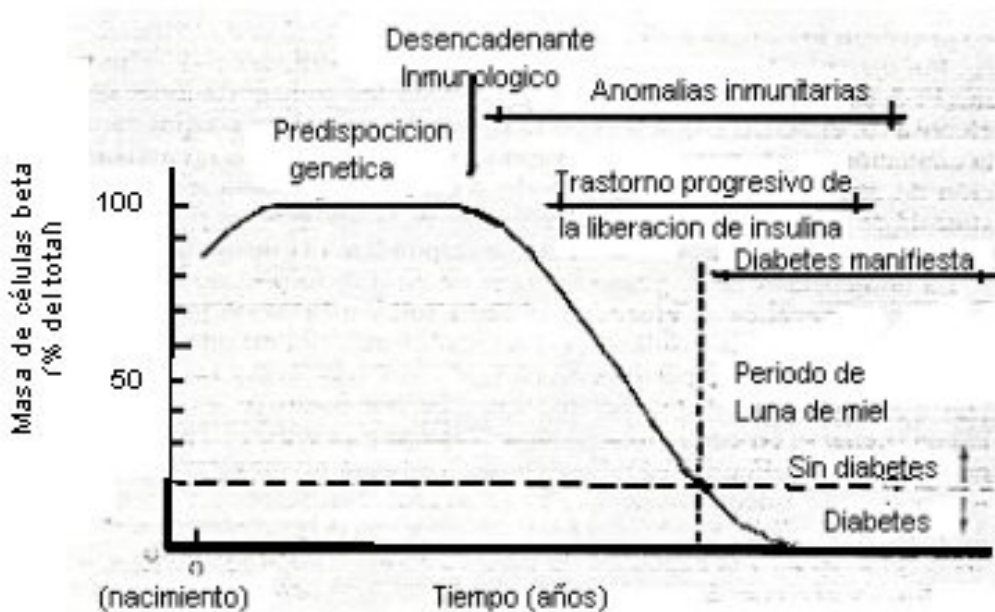


Figura 4. Modelo temporal del desarrollo de la DM tipo 1.

4.7.4 Incidencia y manejo

Se estima que entre 10 y 15% del total de diabéticos del mundo occidental, presenta DM tipo 1. **Las tasas de prevalencia de DM tipo 1** varían entre las distintas poblaciones:

- Finlandia presenta una prevalencia de 275 por cada 100.000 individuos (0,275 %) y una incidencia del 0,384%.
- Este país, junto a Estados Unidos, Suecia y Noruega registran las tasas de prevalencia más altas del mundo.
- Por el contrario, Japón y China presentan las tasas más bajas, 0,007% y 0,009%, respectivamente.
- Chile ocupa un lugar intermedio entre los países anteriormente nombrados, presentando una tasa de 0,024%.
- Esto es semejante a lo registrado en Francia (0,03%) y mayor que la de Cuba (0,014%) (1).

Entre 90% y 95% de los sujetos de raza blanca con DM tipo 1 tienen el haplotipo *HLA-DR3*, *HLA-DR4* o ambos, en cambio, sólo 40% de los sujetos sanos tienen esos

haplotipos. Por otra parte, 40% a 50% de los pacientes con DM tipo 1 son heterocigotos *DR3/DR4*, en cambio sólo 5% de los sujetos sanos son heterocigotos *DR3/DR4*.

El riesgo de heredar DM tipo 1 es muy inferior al 100%. Así, la agregación familiar de la DM tipo 1 no es común y la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de un 50% o menos. Estudios familiares han revelado que sólo un 1,3% de los padres presentan un riesgo elevado de transmitir la DM tipo 1 a sus descendientes. Estos estudios también han mostrado que 4,2% de las hermandades tienen mayor riesgo de susceptibilidad, en contraposición al 1,9% observado en los descendientes.

En el consejo genético se debe considerar que el riesgo de recurrencia es mucho mayor para parientes de primer grado de miembros afectados de la familia que para familiares más distantes. El riesgo se incrementa por la presencia de más de un familiar afectado, por la aparición de una forma grave del trastorno o de una persona afectada que tenía pocas probabilidades de sufrir el trastorno y también por consanguinidad en la familia.

De la asociación de *DR3* y *DR4* en la DM tipo 1 derivan los porcentajes de riesgo, señalados en la Tabla II, para familiares de pacientes índices.

Categoría de riesgo		%
Riesgo medio para el hermano de un paciente con DM tipo 1		6,0
Riesgo si el:	Propositus y su hermano son <i>DR3/DR4</i>	19,2
	Propositus y su hermano comparten dos haplotipos	12,9
	Propositus y su hermano comparten un haplotipo	4,7
	Propositus y su hermano no comparten ningún haplotipo	1,8

Tabla II. Riesgo para familiares de pacientes índice en relación con el hecho de que el enfermo y su hermano compartan dos, uno o ningún haplotipo parental.

4.7.5 Tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento incluyen: mejorar dieta, asistencia psicológica, inicio de un plan de ejercicios, iniciar insulina, perfil lipídico, eliminación de vicios como tabaquismo, mejorar condiciones de trabajo.

4.8 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM tipo 2 es un trastorno heterogéneo de etiología compleja que se desarrolla en respuesta a influencias genética y ambientales. En su etiopatogenia es clave la resistencia a la insulina y la secreción anormal de la misma. Esta suele ir relacionada con la edad avanzada y la obesidad.

4.8.1 Fisiopatología

El conocimiento de la patogénesis de la DM tipo 2 es fundamental para entender el papel de cada uno de los agentes farmacológicos hipoglucemiantes.

La DM tipo 2 es una alteración metabólica compleja debida fundamentalmente a dos alteraciones que se presentan con intensidad variable:

1. Una menor secreción relativa de insulina por parte del páncreas.
2. Una resistencia a la acción de la insulina en los tejidos diana, músculo, grasa e hígado.

Es la resistencia a la insulina, sobre todo en el músculo la que primero suele detectarse antes de que se produzca la hiperglucemia y se asocia a un aumento compensatorio de los niveles de insulina. A medida que la enfermedad avanza disminuye la secreción de insulina pancreática apareciendo una hiperglucemia progresiva que será en una primera fase postprandial y posteriormente en ayunas, al aumentar la producción hepática de glucosa, responsable de la hiperglucemia en ayunas. Al diagnóstico de la diabetes la funcionalidad de la célula beta se ha reducido ya el 50%.

En los distintos pacientes se produce una mayor contribución de uno u otro factor en función de su carga genética, de factores ambientales, puesto que la obesidad y la falta de ejercicio aumentan la resistencia a la insulina y del estadio evolutivo de la

enfermedad, ya que la reserva funcional de los islotes pancreáticos disminuye de forma progresiva y la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad.

En la práctica clínica la glucemia basal elevada se observa de forma frecuente en los diabéticos tipo 2 debido en gran parte a la resistencia hepática a la acción de la insulina, mientras que en otros casos es más persistente la hiperglucemia postprandial por una mayor resistencia de la insulina fundamentalmente a escala muscular o por una menor respuesta de secreción insulínica por la célula beta pancreática.

La hiperglucemia por sí misma empeora tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina, condicionando mayor hiperglucemia en la DM tipo 2. Este efecto se denomina glucotoxicidad, y de ahí la importancia de un control rápido de la hiperglucemia.

La resistencia a la acción de la insulina ocurre también a nivel del tejido graso, acentuándose la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres, cuya acumulación celular a su vez empeora la sensibilidad a la insulina, fenómeno conocido como lipotoxicidad.

Se debe considerar que la resistencia insulínica se debe a factores genéticos y ambientales y se asocia con gran frecuencia en los pacientes afectos a otras alteraciones metabólicas como son obesidad visceral, dislipemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, fibrinólisis disminuida, disfunción endotelial, inflamación vascular y arteriosclerosis prematura. Es conjunto de alteraciones se ha definido como síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, y su prevalencia está aumentando, por lo que es imprescindible su prevención, para lo cual la dieta y el ejercicio físico constituyen la mejor estrategia.

4.8.2 Factores genéticos

La DM2 muestra un componente hereditario superior a la DM1, conforme se deduce de tres consideraciones:

- Existencia de una mayor concordancia de diabetes (60-100 por ciento) en gemelos monocigóticos.

- Evidencia de agregación familiar; así en diabéticos afroamericanos se comprueba como un 83 por ciento muestran antecedentes familiares de la enfermedad, frente a sólo un 37 por ciento en sujetos no diabéticos.
- Existencia de prevalencias diferentes de diabetes en grupos étnicos que habitan en un mismo lugar; de esta manera en EE.UU. la prevalencias de DM2 en poblaciones caucásicas, México-americanas y afro-americanas es del 5 por ciento, 15 por ciento y 10 por ciento respectivamente.

La DM tipo 2, a diferencia de la DM tipo 1 carece de marcadores genéticos definidos. Se han detectado determinadas alteraciones monogénicas como posible causa de algunos tipos de DM2, si bien en el 98 por ciento de casos la herencia suele tener una base poligénica y multifactorial.

Según un estudio realizado por investigadores franceses e ingleses la obesidad y la diabetes tipo 2 podrían estar asociadas a un mismo origen genético el gen ENPP1, implicado en la respuesta celular a la insulina, podría conllevar al desarrollo de resistencia a la insulina y contribuir a una acumulación excesiva de grasas.

En el caso de la diabetes tipo 1, si un varón es portador de esta afección las chances de que su hijo siga su pasos es de 1 de cada 17 niños, en tanto que si la diabética es la madre las posibilidades son de a 1 cada 25, si el embarazo se produzca antes de que la madre cumpla los 25 años. La edad de madre diabética tipo 1 es un factor que incide en la posibilidad de que su niño padezca la afección: cuanto menor la edad de la mamá, mayores las posibilidades de que su bebé sea diabético También existen más chances de que un niño sea diabético si la edad de aparición de la enfermedad en alguno de los progenitores fue antes de los 11 años; y si ambos padres son diabéticos, las posibilidades oscilarán entre 1 de cada 10 y 1 de cada 4.

En ciertas condiciones más raras como el llamado síndrome autoinmune poliglandular tipo 2, el riesgo de los descendientes directos de experimentar diabetes tipo 1 es de 1 de cada 22.

Para el caso de la diabetes tipo 2, si Ud. es portador de esta enfermedad, las posibilidades que su hijo siga sus pasos en este sentido son de 1 en 7 o de 1 en 13, según su afección haya sido diagnosticada antes o después de los 50 años, respectivamente. Como sucede en el caso de la diabetes tipo 1, los riesgos son mayores si ambos progenitores padecen diabetes tipo 2, sólo que en este caso las chances son mayores: 1 de cada 2 hijos puede desarrollar esta forma de diabetes.

Muchas más precisiones diagnósticas nos aguardan en los años venideros, pero no debe perderse de vista la importancia de factores ambientales sobre los que ya conocemos bastante. Por este motivo, combatamos la obesidad y el sedentarismo, y adoptemos un estilo de alimentación y actividad física saludables.

4.8.3 Factores Ambientales

La influencia de factores ambientales en la patogenia de la DM2 viene apoyada por determinadas circunstancias.

Existe diferente prevalencia de diabetes en la misma etnia ante situaciones diferentes. El sedentarismo y la sobreingesta (con la consiguiente obesidad), propios de la vida occidentalizada de la actual civilización han hecho aumentar la prevalencia de diabetes, en razas tales

En la DM tipo 2 podemos reconocer la posible influencia de los siguientes factores ambientales: características de la dieta, inactividad física, obesidad, malnutrición intrauterina, gestación, multiparidad, drogas, endocrinopatías y tabaco.

La participación de variaciones de la dieta en el desarrollo de la DM2 se deriva de diversos estudios epidemiológicos. Dentro de los factores dietéticos que se ha considerado que podrían favorecer la diabetogénesis estarían el aporte calórico elevado, el aumento del contenido graso de la dieta, la disminución del aporte de fibra vegetal (soluble) y, de manera mucho menos evidente, el déficit de determinados micronutrientes (cromo, zinc).

La obesidad, condicionada por la sobre-ingesta y el sedentarismo es, sin lugar a dudas, el factor más importante a tener en cuenta. Obesidad y diabetes son dos entidades que se asocian de manera espontánea.

Es evidente la mayor frecuencia de obesidad en sujetos diabéticos, al tiempo que en personas obesas existe un riesgo progresivo de desarrollar diabetes conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC). Niveles de IMC superiores a 25 marcan un comienzo de riesgo para el desarrollo de diabetes y complicaciones vasculares.

El papel diabetógeno de la obesidad, según se deduce de estudios poblacionales longitudinales y transversales, se relaciona además de con el grado de la misma (incremento de IMC), con la ganancia de peso experimentada en la vida adulta y especialmente con la distribución corporal de la grasa. En este sentido, la obesidad central o abdominal (androide) presenta un mayor riesgo para el desarrollo de diabetes y complicaciones vasculares ateroscleróticas que la obesidad glúteo-femoral (ginecoide).

No se ha podido, encontrar un único gen, cuya alteración explique la posible asociación entre ambas entidades, se reconoce la participación de alteraciones de diferentes genes, todos ellos conducen al establecimiento de una insulinoresistencia (rasgo fisiopatológico común de ambas entidades), tales como genes del receptor insulínico, glucogenosintetasa, IRS-1 (substrato receptor insulínico), enzimas glicolíticos, receptores adrenérgicos beta-3, etc... En determinadas situaciones se ha pensado el posible papel de una disminución en la síntesis adipocitaria de leptina o bien de un aumento de producción por parte del tejido adiposo blanco de TNF-alfa.

La obesidad abdominal viene condicionada por factores genéticos y ambientales (ingesta, inactividad física, estrés, tabaco, alcohol, etc.), a través de determinados mecanismos neuroendocrinos. Su acción diabetógena puede ejercerse por diversas vías. El tejido adiposo visceral es metabólicamente muy activo, propiciando un incremento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) así como de la producción de TNF-alfa, que favorece la resistencia insulínica al interferir con la actividad tirosina-kinasa de su receptor. El incremento de los niveles plasmáticos de AGL se sigue de

diferentes repercusiones a nivel hepático (incremento de neoglucogénesis y glucogenolisis, disminución de extracción insulina), muscular (disminución consumo de glucosa) y pancreático (disminución secreción insulina), todas ellas conducentes a perturbar el metabolismo hidrocarbonado.

4.8.4 Diagnostico

Los criterios diagnósticos de DM tipo2 son los mismo que se mencionaron en el apartado anterior de aspectos generales sobre DM, pero AAD recomienda se que realicen mediciones de tamizaje, con vales de 115 y 150 mg/dl son las cifras normales para glicemia normales en ayuno y postprandial respectivamente.

Los valores capilares de glicemia con la plasmática pueden tener pequeñas variaciones pero los valores que se manejan serán 100 – 121 mg/dl en preprandial y 140 – 173 mg/dl en postprandial.

4.8.5 Tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento incluyen: dieta, asistencia psicológica, inicio de un plan de ejercicios, bajar de peso, selección de fármaco antidiabético oral o insulina de ser indicados, normalización de PA y perfil lipidito, eliminación de vicios como tabaquismo.

4.9 Diabetes MODY

4.9.1 Introducción

Es un grupo de formas monogénicas de diabetes tipo 2, con una prevalencia que llega al 5 % de los pacientes con diabetes tipo 2. Se caracterizan por una aparición precoz de la enfermedad, herencia autosómica dominante y defectos en la secreción de insulina.

A través de estudios genéticos se han identificado mutaciones en cuando menos ocho genes asociados con diferentes formas de MODY. La mayoría de los subtipos de MODY tienen su origen en mutaciones de factores de transcripción que comprenden el

factor nuclear de los hepatocitos (HNF)-4 α , HNF-1 α , PDX-1, HNF-1 β y NEURO-DI / BETA-2. Además, defectos genéticos en el gen de la glucoquinasa, el sensor de la glucosa de las células β del páncreas y en el gen de la insulina también conducen a un deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Estas mutaciones dan origen a los seis diferentes tipos de MODY descritos hasta el momento.

Existe una forma no clasificada aun con edad de aparición variable generada por una mutación en el gen ISLOTE- CEREBRO- 1 (1B-1).

Los cromosomas involucrados en las mutaciones anteriormente mencionadas son el 2, 7, 12, 12, 19 y 20.

Cabe agregar que recientemente se han descrito otras mutaciones dominantes y recesivas en otros genes asociadas con otros síndromes y formas clínicas de diabetes de comienzo precoz que no analizaremos en esta oportunidad.

Los genes del MODY están relacionados desde el punto de vista funcional y forman una red transcripcional implicada en el desarrollo, la diferenciación y el metabolismo.

4.9.2 Formas clínicas

- **MODY TIPO 1**

Factor nuclear de los hepatocitos- 4 α

El HNF-4 α , es integrante de la súper familia de los factores de transcripción dependientes de los ligandos. Está formado por 2 dominios AF-1 y AF-2. El HNF-4 α desempeña un papel fundamental en el desarrollo, la diferenciación y el metabolismo celular, y es esencial para el normal funcionamiento del endodermo visceral, el hígado, el intestino, el riñón y los islotes pancreáticos. Por lo tanto la mutación del HNF-4 α , muestra una disminución de la concentración plasmática del péptido C, con una menor

amplitud en las oscilaciones y en la tasa de secreción de insulina en respuesta a la infusión endovenosa de glucosa en los pacientes con MODY tipo 1. Los sujetos prediabéticos con mutaciones de la HNF-4 α tienen sensibilidad normal a la insulina y respuestas de primera fase de insulina a la glucosa intravenosa. Ambos en comparación con sujetos normales.

Además la haploinsuficiencia del HNF-4 α , genera una disminución en la respuesta secretoria de glucagón a la arginina, lo que sugiere que el gen del MODY 1 desempeña un papel en la función de las células α pancreáticas.

Por todo lo hasta aquí expuesto, la fisiopatología del MODY 1, provoca un deterioro en la secreción de insulina, que tendría entonces relación con la desregulación de la expresión genética del islote. Varios genes de la vía de secreción de insulina estimulado por la glucosa en las células β son reguladas por el HNF-4 α . Incluyen el (GLUT-2), y enzimas glucolíticas como aldosa B, gliceraldehído-3P-DH, L piruvatoquinasa.

El HNF-4 α , también regula la transcripción del HNF-1 α , implicándolo de esta manera en fisiopatología del MODY 3.

Por todo lo dicho hasta aquí, se entiende que hay una menor entrada de glucosa a la célula β y un menor metabolismo de ésta, y al estar el HNF-4 expresado también en otros grupos celulares, su mutación puede ver comprometida la diferenciación por ejemplo en los hepatocitos, pudiendo esperarse que estas mutaciones den lugar a otros fenotipos. La haploinsuficiencia del HNF-4 α provoca bajos niveles de APO A2, APO C3, LpA y TG.

Los pacientes con MODY tipo 1 a menudo sufren de diabetes severa, complicaciones micro y macroangiopáticas, y neuropatía periférica. Un 30 % de estos pacientes requieren uso de insulina, el resto responderá bien a los antidiabéticos orales sumado al plan alimentario y a la actividad física.

En resumen: la mutación del gen HNF-4 α está ubicada en el cromosoma 20.

- MODY TIPO 2

Glucocinasa (GCK)

La GCK es una enzima interviniente en la fosforilación de la glucosa en la posición del sexto carbono, siendo éste el primer paso de la glucólisis, y es catalizada por una familia de enzimas llamadas hexoquinasas, siendo la GCK la tipo 4. Se expresa sobre todo en el hígado y el páncreas endócrino, se caracteriza por una alta especificidad de sustrato por la glucosa, un Km alto, de cerca de 10 mM (frente a 0,1 a 0,001 mM para las otras hexoquinasas tipo 1, 2 y 3) y una falta de inhibición por metabolitos como la glucosa 6-fosfato o la glucosa 1,6 difosfato. Estas singulares propiedades bioquímicas le permiten a la GCK servir de sensor de la glucosa en las células β del páncreas al integrar el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina. La hexoquinasa está presente en el resto de las células y es inhibida por sustrato, lo que no le permite actuar en etapas postprandiales.

Se han identificado más de 80 mutaciones diferentes del GCK, las cuales dependiendo de la población pueden representar del 11 % al 63 % de todos los tipos de MODY. La primera mutación fue descrita en una familia de origen francés hallándose ésta en el brazo corto del cromosoma 7.

El deterioro de la actividad enzimática de la GCK mutante conlleva una disminución del flujo glucolítico en las células β del páncreas. Esto se traduce in vivo en un desplazamiento a la derecha de la curva dosis respuesta que relaciona la glucosa plasmática con las tasas de secreción de insulina (TSI) obtenida durante una infusión intravenosa graduada de glucosa, lo cual indica que la alteración se halla en el sensor de glucosa de las células β y se confirma observándose una correcta secreción de insulina en respuesta al estímulo con arginina.

Se describe una forma neonatal de diabetes dada por una pérdida completa en la actividad de la GCK con mutación homocigota, forma infrecuente de presentación y que requieren tratamiento con insulina dentro del primer mes de vida.

Otra variante de mutación en el gen de la GCK, provocaría una activación de la enzima causando un desplazamiento a la izquierda de la curva dosis respuesta en la TSI observándose un hiperinsulinismo familiar autosómico dominante.

Estudios efectuados con espectroscopía magnética nuclear con C13 han revelado que el defecto en el ciclo hepático de la glucosa también contribuye en la fisiopatología del MODY tipo 2, mostrando estos pacientes una neta disminución del glucógeno hepático, con aumento de la gluconeogénesis hepática postprandial.

La secreción fetal de insulina en respuesta a la glucemia materna es un factor determinante del crecimiento intrauterino, por lo tanto se ve que pacientes con una mutación heterocigota en el gen de la GCK, tienen una alteración en la capacidad de la célula β para sensor la glucosa reduciendo el crecimiento fetal, el peso al nacer, generando hiperglucemia postnatal. Como contrapartida, la hiperglucemia materna debida a una mutación del gen de la GCK, da lugar a un aumento promedio del peso al nacer de 600 g (P: 0,001) "*Hattersley. A.T, nat genet 1998*".

Dado que la glucosa y no la insulina atraviesa la placenta, es probable que los cambios del peso al nacer, reflejen cambios en la secreción fetal de insulina que están bajo la influencia directa del genotipo fetal e indirectamente a través de la hiperglucemia materna, por el genotipo de la GCK materna.

La deficiencia de GCK no se ve asociada en el MODY tipo 2 con un aumento en la incidencia de retinopatía proliferativa, neuropatía, proteinuria u otras manifestaciones del síndrome metabólico; observándose curiosamente en estos pacientes una menor incidencia de coronariopatía a pesar de estar la hiperglucemia presente en el período neonatal o invariablemente antes de la adolescencia, a diferencia de los MODY tipo 1 y 3 en quienes la diabetes se desarrolla al llegar a la pubertad.

Estos pacientes no suelen requerir al menos de inicio tratamiento insulínico y tienen buena respuesta clínica a los antidiabéticos orales.

- MODY TIPO 3

Factor nuclear 1 α de los hepatocitos

El HNF-1 α se expresa en el hígado, el riñón, el intestino y los islotes pancreáticos. El gen que codifica para este factor se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12. Dependiendo de la población, el MODY tipo 3 representa entre el 21 % y el 73 % de todos los MODY. Se han estudiado mas de 50 mutaciones del gen HNF-1 α en diferentes países como Inglaterra, Alemania, Dinamarca, Francia, Finlandia, EEUU y Japón. Las mutaciones de este factor provocan una disfunción de las células β generando una elevación de la glucemia en ayunas y un deterioro de la secreción de insulina ante el estímulo de la glucosa.

Los MODY tipo 3 pueden también presentar otras características fisiopatológicas encontrándose un aumento de la relación proinsulina/ insulina, aumento de la capacidad de respuesta a las sulfonilureas y un menor IMC.

Las mutaciones del HNF-1 α son de alta penetrancia, por lo cual al 63 % de los sujetos que la padecen se les diagnostica diabetes antes de los 25 años de edad, al 78,6 % antes de los 35 años, y al 95,5% antes de los 55 años.

Los pacientes heterocigotas suelen requerir tratamiento con hipoglucemiantes orales con rápida evolución a la insulino terapia dado que presentan un deterioro más rápido de las células β .

Estudios en ratones mostraron que la mutación en el HNF-1 α debutan con: diabetes, enanismo, un síndrome renal parecido al síndrome de Falconi, enfermedad 1b de almacenamiento de glucógeno y defecto en el metabolismo de los ácidos biliares y en las HDL. Se encontró una falla en la transmisión de señales glucolíticas de las células β a la oxidación mitocondrial.

- **MODY TIPO 4**

Gen homeocaja 1 pancreático y duodenal

Este gen (PDX-1,IPF-1) es un factor de transcripción necesario para el desarrollo del páncreas endócrino y exócrino así como para la expresión del gen de la insulina en el islote adulto.

La disrupción del gen PDX 1 tiene como resultado la ausencia de desarrollo pancreático. Este gen, parece ser un regulador clave de la formación inicial del páncreas y más adelante del mantenimiento del patrón de expresión hormonal de los islotes y la normoglucemia. Se ubica en el cromosoma 13. Los pacientes heterocigotas tienen una diabetes de comienzo precoz, si bien se han descrito algunas mutaciones que no llevan a esta enfermedad, observándose como en el caso de algunas familias de Gran Bretaña, una menor actividad de fijación al promotor del gen de la insulina en respuesta a la hiperglucemia.

En resumen estas variantes PDX 1 pueden ocasionar un deterioro progresivo de la función del páncreas y de la homeostasis de la glucosa, las que en conjunto con otras anomalías heredadas desde lo metabólico, o la edad, la obesidad, el sedentarismo, pueden estar implicadas en la base poligénica de la diabetes de comienzo tardío.

- MODY TIPO 5

Factor nuclear 1 β de los hepatocitos

El HNF- 1 β guarda una similitud estructural con el HNF 1 α , predominando éste en el riñón, a diferencia del segundo, que lo hace en el hígado. El gen del HNF- 1 β se encuentra en el cromosoma 17. Sus mutaciones no solo generan el MODY tipo 5, sino también el riñón glomeruloquístico hipoplásico familiar y la aplasia Mülleriana.

Los MODY tipo 5 son poco frecuentes. Sólo se han descrito en 5 familias hasta la fecha.

De desarrollo a edad temprana (10- 25 años), en algún momento evolucionan a la insulino requirencia.

- MODY TIPO 6

Diferenciación neurogénica 1 (NEURO- D1, BETA 2)

El gen (NEURO- D1, BETA 2), se expresa en los islotes pancreáticos, el intestino y el cerebro. Los sujetos que padecen estas mutaciones tienen una forma clínica similar a la diabetes tipo 2, con niveles altos de insulina sérica en ayunas y 2 horas postprandiales a una carga oral de glucosa. La edad promedio de inicio es alrededor de los 40 años. Esta forma clínica tendría relación con una mutación del gen por sustitución de un residuo Arg por Leu.

Se describió otra mutación que consiste en la inserción de un residuo Citosínico. Esta última mutación tiene una forma clínica más grave con una insulinopenia marcada y una edad de inicio más temprana (de 17 a 56 años)

5. Objetivos

5.1 General

- Describir la historia familiar de Diabetes Mellitus en familias con referencia de enfermedad de Diabetes Mellitus.

5.2 Específicos

5.2.1 Cuantificar la prevalencia de historia familiar de Diabetes Mellitus en pacientes con referencia de padecer Diabetes.

5.2.2 Identificar los familiares que con más frecuencia padecían o padecieron de Diabetes Mellitus

6. Diseño del Estudio:

6.1 Tipo de Estudio : Observacional descriptivo

6.2 Unidad de Análisis: Se tomó como Unidad de análisis los cónyuges de familias con antecedente de padecer Diabetes mellitus

6.3 Población y Muestra

Se tomó 30 familias de la zona 1 (de la 3a. hasta la 14 avenida, de la 4ta. y 4ta. calle "A") y de la zona 5 (de la 16 y 17 avenidas y 2da. y 3era. calle) casco urbano de Chiquimula

6.4 Definición y operacionalización de la(s) variable(s) a estudiar o medir, tipo de variable, indicador(es) de medición, unidad de medida e instrumentos a utilizar.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO
Historia familiar de Diabetes Mellitus	Referencia de los entrevistados(cónyuges) de tener un familiar, entre padres hasta abuelos, con antecedentes de padecer o haber tenido como causa de muerte diabetes diagnosticada clínicamente o no.	Nominal	Referencia de diabetes en familiares No referencia de diabetes en familiares	Boleta de recolección de datos de información médica familiar
Prevalencia de historia familiar de Diabetes Mellitas	Frecuencia de morbilidad o mortalidad de Diabetes en los familiares(padres hasta abuelos)	Cuantitativa	% de familiares con antecedentes de Diabetes Mellitus	Boleta de recolección de datos de Información Medica Familiar

6.5 Técnica(S), Procedimiento(S) E Instrumento(S) Utilizado(S).

6.5.1 Se visitaron las viviendas de los vecinos en los que se tenía referencia del Centro de Salud de que padecían de Diabetes Mellitus.

6.5.2 Se informó, en forma verbal, a los pacientes el motivo de la visita, de la entrevista y de los objetivos del estudio.

6.5.3 Se entrevistó a los pacientes, aplicando el instrumento de recolección de datos. Ver anexo.

6.5.4 Se recolectó información sobre los antecedentes de la historia familiar (padre, madre, hermanos/as, abuelos maternos y paternos) de Diabetes Mellitus

6.6 Aspectos Éticos De La Investigación.

Se informó verbalmente a las personas, sujetos de estudio, sobre los objetivos de estudio y de la información que se requería. Haciendo énfasis en que los datos se utilizarían en forma anónima y con absoluta reserva, además, se advirtió en que no se proporcionaría beneficio alguno ni inmediato

6.7 Alcances y Limitaciones de la Investigación

Este estudio constituye una aproximación a un estudio analítico, ya que a través de la información de la historia familiar, se pretende describir la transmisión genética de la Diabetes Mellitus a familiares. Estuvo limitada por el recuerdo de los entrevistados o la ignorancia de los padecimientos de la enfermedad en sus familiares.

6.8 Plan De Análisis Y Tratamiento Estadístico De Los Datos.

6.8.1 Se agruparon los pacientes según sexo, grupos de edad, tiempo de padecer la enfermedad y familiares con antecedente familiar de DIVI. Se calculó la prevalencia según sexo del cónyuge en relación al familiar con antecedente de DM. Se emplearon porcentajes para la presentación y análisis de los resultados.

7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Cuadro 1

Característica de los casos estudiados

Características	Historia familiar de Diabetes Mellitus	sexo				edad	
		m		f		m	f
		n	%	n	%	x	x
		25	83	17	57	53 años	48 años

Fuente: recolección personal

Cuadro 2

Prevalencia (%) de Diabetes Mellitus en familiares

Conyugue masculino		N	%
	Padre	4	13
	Madre	8	27
	Hermanos/as	9	30
	Abuelo paterno	1	3
	Abuela paterna	-	-
	Abuelo materno	1	3
	Abuela materna	2	7
	Sin antecedente familiar	5	17
	TOTAL	30	100
Conyugue femenino		N	%
	Padre	1	3
	Madre	8	27
	Hermanos/as	6	20
	Abuelo paterno	-	-
	Abuela paterna	2	7
	Abuelo materno	-	-
	Abuela materna	-	-
	Sin antecedente familiar	13	43
	TOTAL	30	100

Fuente: recolección personal

8. Análisis, Discusión E Interpretación De Resultados

La historia familiar de DM, estuvo presente en 42/60 casos (70%) de los cónyuges, 25/30 casos (83%) para el sexo masculino y 17/30 casos (57%) para el femenino. Esto es superior a los resultados encontrados en un estudio en Cuba (9.3%).

En 4 casos (13%) no se reportó historia familiar de Diabetes Mellitus.

En relación a la edad, se encontró una media de 53 años para el sexo masculino y 48 para el femenino. Esto es similar a lo mencionado en la literatura que menciona que la mitad de la población mayor de 55 años tiene alguna alteración con la glucosa (7)

Existió un intervalo de aparecimiento de la Diabetes Mellitus que oscila entre 1 mes a 15 años, para ambos sexos, es decir que no existe un periodo de tiempo para el aparecimiento de la enfermedad.

Un elemento primario y fundamental, en los estudios de riesgo familiar de Diabetes Mellitus, lo constituye, la descripción de frecuencias de historia familiar positiva a Diabetes Mellitus entre familiares de pacientes con la enfermedad.

La proporción de pacientes encontrada con padre y/o madre diabéticos fue de 40% para el sexo masculino y 30% para el femenino, con una razón de 3:1 (15 madres/5 padres) además, se encontró antecedentes familiares entre Hermanos/as en 9 casos (30%) para el cónyuge masculino y 6 casos (20%) para el femenino y en Abuelos se encontró, en el cónyuge masculino, 1 caso (3%) en Abuelo materno, 1 caso (3%) en Abuelo paterno y 2 casos (7%) en Abuela Materna. En el femenino, se encontró solamente 2 casos (7%) en Abuelas paternas.

En los resultados parecen evidenciar mayor susceptibilidad de heredar la Diabetes Mellitus de madre a hijo que de padre a hijo.

Los datos encontrados no son similares a lo reportado por la literatura que mencionan que los antecedentes paternos predominan sobre los maternos.

Lo anterior indica que existe un mayor riesgo poblacional de la enfermedad en la población de Chiquimula, ya que la mayoría se encuentra relacionada familiarmente, por lo que comparten genes, el ambiente, hábitos, costumbres y estilos de vida.

El conocimiento de la historia familiar puede contribuir a realizar cambios en los estilos de vida y pruebas de detección temprana.

9. Conclusiones

- 9.1 La historia familiar de Diabetes Mellitus en familias con referencia de enfermedad de Diabetes Mellitus estuvo presente en 70 % de los casos.
- 9.2 Para el cónyuge masculino se encontró padecimiento de Diabetes Mellitus en el 83% de los casos y 57% para el femenino.
- 9.3 La edad promedio de los pacientes afectados por Diabetes Mellitus fue de 53 años para el sexo masculino y 48 años para el sexo femenino.

9.4 El aparecimiento de la enfermedad de Diabetes Mellitus reportada por los pacientes, osciló entre un mes a 15 años previo a la entrevista.

9.5 La proporción de pacientes con historia familiar de Diabetes Mellitus, según familiar fue la siguiente:

Para el cónyuge femenino padre/madre 30%, hermanos/as 20% y 7% en Abuelas paternas.

Para el cónyuge masculino padre/madre 40%, hermanos/as 30%, en Abuelos, 3% en abuelo materno y abuelo paterno y 7% en abuela materna.

9.6 El comportamiento de la razón madre/padre fue de 3:1

10. Recomendaciones

10.1 Los resultados encontrados ameritan acciones inmediatas de control y prevención de parte de las autoridades de Salud.

10.2 Educar a las familias en el sentido de conocer la historia familiar ya que puede contribuir a reducir el riesgo de contraer la Diabetes Mellitus.

10.3 Realizar estudios analíticos y de intervención para la predicción y prevención de la enfermedad.

10.4 Elaborar programas para mejorar el estilo de vida de la población.

11. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J. *Principios de Medicina Interna Harrison. 15ª Edición*, Editorial Mc Graw Hill, 2000; pp. 2467-2473.
2. **Diabetes tipo 1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes.** Ragnar Hanas, M.D., Madrid, 2004.

3. **Educación para la diabetes.** Isabel Fernández Fernández. Águeda Medina Soto. Luis Moreno León. Pilar Vázquez Garijo y otros. Consejería de Salud. Andalucía. 1998
4. **Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones.** Lebovitz HE. ed. American Diabetes Association 1998. 3ª Edición
5. **Diabetes.** Daniel Figueroa Pino. MASSON. Año 2000. 3ª Edición.
6. **Diabetes Mellitus. Texto Básico Y Clínico.** D.LeRoith, S.I.Taylor y J.M.Olefsky. Mcgraw-Hill 2003. 2ª Edición
7. **Diabetes en la Américas.** Boletín epidemiológico de la organización panamericana de la salud. Vol. 22 No. 2. Junio 2001.
8. **Genetics of juvenile diabetes mellitus. A recessive gene closely linked to HLA D and with 50 per cent penetrance.** Rubinstein P., Suciu-Foca N., Nicholson J. F. N Engl J Med 1977; 297:1036-1040, Nov 10, 1977.
9. **Genetics in Endocrinology.** Baumann G. N Engl J Med 2002; 347:1897, Dec 5, 2002.
10. **Type 2 Diabetes in Childhood and Adolescence: A Global Perspective.** Caprio S. N Engl J Med 2004; 350:2317-2318, May 27, 2004.
11. **Mechanisms of Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young.** Fajans S. S., Bell G. I., Polonsky K. S. N Engl J Med 2001; 345:971-980, Sep 27, 2001.
12. **Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes.** Petersen K. F., Dufour S., Befroy D., Garcia R., Shulman G. I. N Engl J Med 2004; 350:664-671, Feb 12, 2004.

13. **The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** N Engl J Med 2000; 342:381-389, Feb 10, 2000.
14. **Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment** Atkinson MA, Eisenbarth GS. *The Lancet* - Vol. 358, Issue 9277, 21 July 2001, Pages 221-229
15. **Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes.** Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj S, Pratley R, Tataranni PA, Calvo F, Gautier JF *The Lancet* - Vol. 361, Issue 9372, 31 May 2003, Pages 1861-1865
16. **Genetics of diabetic complications.** Alcolado J. *The Lancet* - Vol. 351, Issue 9098, 24 January 1998, Pages 230-231
17. **Impacto of diabetes o mortality in patients with myocardial infactio and left ventricular dysfunction.** Archives of internal medicine. JAMA. Nv.8 2004. pag. 2273 -2278
18. **Dairy Consumption And Risk Of Type 2 Diabetes Mellitus In Men.** Archives of internal medicine. JAMA. May 9, 2005 pag. 997 -1002.
19. **Danish Medical Bulletin.** Journal of Health Sciences. No. 4, November 2003. vol. 50. pag. 320 – 338.
20. **Genetic Prediction of Future Type 2 Diabetes.** Journal plos medicine. vol. 2. November 1, 2005
21. **Nuevos Criterios Para Clasificar La Diabetes Mellitus.** Lic. Eduardo Cabrera Rode, Dr. Leonel Suárez Fonseca, Lic. Oscar Díaz Horta y Dr. Oscar Díaz Díaz. Revista Cubana Endocrinologia. Año 2000

22. **Diabetes Mellitus Tipo 1.** José Abarzúa Godoy, Carlos Alvarado Berríos y Alex Aravena Arellano, estudiantes de segundo año de Medicina, Universidad de Chile. Editores científicos: Profesoras Laura Walker B. y Luisa Herrera C., Programa de Genética, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina - U. de Chile. Medwave. Año 5, No. 2, Edición Marzo 2005.
23. **Historia Familiar De Diabetes Mellitus En Diabeticos Insulinodependientes.** *Dr. Fernando Collado Mesa, Lic. Eduardo Cabrera Rode, Dra. Irina Hernández Cuesta y Dr. Oscar Díaz Díaz.* Revista Cubana Endocrinología 1996.
24. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/dia-camdi-v-2004.htm>
25. **Diabetes, Psychiatric Disorders, and the Metabolic Effects of Antipsychotic Medications.** Maria D. Llorente and Victoria Urrutia. Clinical Diabetes 2006. pp 18-24
26. **A Tale of Two Cousins: Type 1 and Type 2 Diabetes.** Christian Boitard, Suad Efendic, Ele Ferrannini, Jean-Claude Henquin, Donald F. Steiner, and Erol Cerasi. Diabetes 2005 pp. 54
27. **Natural History of Type 1 Diabetes.** Peter Achenbach, Ezio Bonifacio, Kerstin Koczwara, and Anette-G. Ziegler. Diabetes 2005 54: S25-31.
28. **Type 1 and Type 2 Diabetes: What Do They Have in Common?** . Tiinamaija Tuomi. Diabetes 2005 54: S40-45.
29. **Role of β -Cells in Type 1 Diabetes Pathogenesis.** Béatrice Faideau, Etienne Larger, Françoise Lepault, Jean Claude Carel, and Christian Boitard. Diabetes 2005 54: pp87-96.
30. **Mechanisms of Pancreatic β -Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes: Many Differences, Few Similarities.** Miriam Cnop, Nils Welsh, Jean-Christophe

- Jonas, Anne Jörns, Sigurd Lenzen, and Decio L. Eizirik. Diabetes 2005 54: S97-107.
31. **Mechanisms of β -Cell Death in Type 2 Diabetes.** Marc Y. Donath, Jan A. Ehses, Kathrin Maedler, Desiree M. Schumann, Helga Ellingsgaard, Elisabeth Eppler, and Manfred Reinecke. Diabetes 2005 54: S108-113.
32. **Psammomys Obesus, a Model for Environment-Gene Interactions in Type 2 Diabetes.** Nurit Kaiser, Rafael Nesher, Marc Y. Donath, Merav Fraenkel, Vered Behar, Christophe Magnan, Alain Ktorza, Erol Cerasi, and Gil Leibowitz. Diabetes 2005 54: S137-144.
33. **Mouse Models and the Genetics of Diabetes: Is There Evidence for Genetic Overlap Between Type 1 and Type 2 Diabetes?** Edward H. Leiter and Chul-Ho Lee. Diabetes 2005 54: S151-158.
34. **Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients.** Iacopo Chiodini, Massimo Torlontano, Alfredo Scillitani, Maura Arosio, Simonetta Bacci, Sergio Di Lembo, Paolo Epaminonda, Giovanni Augello, Riccardo Enrini, Bruno Ambrosi, Guido Adda, and Vincenzo Trischitta. Euro Jornal Endocrinology 2005 153: 837-844.
35. www.diabetes.org
36. www.dcd.gov/diabetes.htm
37. **Diabetes. The Washington Manual of Medical Therapeutics.** Washington University School of Medicine Department of Medicine, Gopa B Green MD, Ian S Harris MD, Grace A Lin MD & Kyle C Moylan MD. 31st Edition. Lippincott Williams & Wilkins

12. ANEXOS

Anexo 1

Instrumento de recolección de datos

INFORMACIÓN MÉDICA FAMILIAR

CONYUGE Y FAMILIARES	EDAD	PROFESIÓN	ENFERMEDADES DE DEFUNCIÓN	FECHA Y CAUSAS
ESPOSO				
PADRE				
MADRE				
HERMANO/A				
HERMANO/A				
HERMANO/A				
ABUELO PATERNO				
ABUELA PATERNA				
ABUELO MATERNO				
ABUELA MATERNA				
ESPOSA				
PADRE				
MADRE				
HERMANO/A				
HERMANO/A				
HERMANO/A				
ABUELO PATERNO				
ABUELA PATERNA				
ABUELO MATERNO				
ABUELA MATERNA				

