

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínica epidemiológica y genética de los pacientes menores de 25 años con diabetes mellitus

Clinical, epidemiological and genetic characterization of patients under 25 years old with Diabetes Mellitus

Amis Mulet Duarte*, Nora María Orive Rodríguez**, Manuel de Jesús Díaz Pérez*

*Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". **Departamento Provincial de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Amis Mulet Duarte, correo electrónico: amis@ltu.sld.cu.

Recibido: 16 de abril de 2016

Aprobado: 24 de mayo de 2016

RESUMEN

Fundamento: los pacientes jóvenes menores de 25 años debutan con diferentes formas clínicas de diabetes mellitus: tipos 1 y 2 de causas conocidas y las de inicio en la madurez de personas jóvenes, diabetes monogénicas, con un patrón de herencia autosómico dominante.

Objetivo: caracterizar según las variables clínicas, epidemiológicas y genéticas a los pacientes con diabetes mellitus menores de 25 años del Centro Provincial de Atención al Diabético de Las Tunas.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo, durante dos años, en 19 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus, atendidos en el referido centro. Se midieron variables como: edad al debut, sexo, valoración nutricional, valores de glucemia al debut, enfermedades asociadas e historia familiar de diabetes mellitus.

Resultados: predominó el sexo femenino sobre el masculino, con un 68,4 % y el grupo de edad al diagnóstico entre 15 y 19 años (57,9 %), en ambos sexos. El 59,7 % de los pacientes fueron normopeso. El 47,4 % presentaron cifras de glucemia al debut por encima de 20 mmol/L. Las enfermedades más frecuentemente asociadas fueron la hipertensión arterial y las tiroidopatías. Igual número de pacientes presentaban familiares de primer y segundo grado de diabetes mellitus y diez tenían familiares de tercer grado.

Conclusiones: se pudo caracterizar la población de estudio, en la que existió mayor asociación con las afecciones tiroideas e hipertensión arterial y con historia familiar de diabetes mellitus en tres generaciones consecutivas.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS; JÓVENES; HERENCIA; GENÉTICA.

Descriptor: DIABETES MELLITUS; ADOLESCENTE; HERENCIA; GENÉTICA.

ABSTRACT

Background: patients under 25 years old begin with different clinical forms of diabetes mellitus: type 1 and 2, of known causes, and those starting at the maturity of young people, monogenic diabetes, with an autosomal dominant inheritance pattern.

Objective: to characterize, according to clinical, epidemiological and genetic variables, patients under 25 years old who suffer from diabetes mellitus of the Provincial Diabetes Care Center of Las Tunas.

Methods: an observational, descriptive and prospective study was carried out in 19 patients diagnosed with diabetes mellitus and treated at the mentioned center during two years. The variables measured were: starting age, sex, nutritional assessment, blood glucose levels at the beginning, associated diseases and family history of diabetes mellitus.

Citar como: Mulet Duarte A, Orive Rodríguez NM, Díaz Pérez Md. Caracterización clínica epidemiológica y genética de pacientes menores de 25 años con diabetes mellitus. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(6). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/788>.



Results: females prevailed with 68,4 %, and the age group diagnosed was between 15 and 19 years (57,9 %) in both sexes. 59,7 % of the patients were normo-weight. 47,4 % had blood glucose levels above 20 mmol / L at the start. The most frequently associated diseases were hypertension and thyroid disease. The same quantity of patients had first and second degree relatives with diabetes mellitus and ten had third degree relatives.

Conclusions: it was possible to characterize the study population, in which there was a greater association with thyroid conditions and high blood pressure and with family history of diabetes mellitus in three consecutive generations.

Key words: DIABETES MELLITUS; YOUTHS; INHERITANCE; GENETICS.

Descriptors: DIABETES MELLITUS; ADOLESCENT; HEREDITY; GENETICS.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM), definida como una inapropiada hiperglucemia en ayunas y postprandial, es un síndrome, en el que la alteración metabólica es causada por una secreción inadecuada de insulina y/o una alteración en su acción; no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de alteraciones con distinto patrón genético y distintos mecanismos etiológicos y fisiopatológicos. (1, 2)

En el manejo clínico del paciente se tiene en cuenta un grupo llamado "tipos específicos", donde se incluyen los casos cuyo defecto básico es conocido y puede ser identificado. Paradójicamente, en este grupo se encuentran diabéticos tipo 1 y tipo 2 de causas conocidas y los conocidos como defectos genéticos en la función de las células β , conocido también como diabetes de inicio en la madurez de personas jóvenes, del inglés Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), diabetes monogénicas, que pueden ser reconocidas en las primeras etapas. Se desarrollan en pacientes jóvenes menores de 25 años, con un patrón de herencia autosómico dominante; su fenotipo responde a diez mutaciones genéticas diferentes, los subtipos 1 y 2 son los más frecuentes. Se caracterizan por un defecto secretorio de insulina, de acuerdo al tipo de gen afectado, por lo que presentan hiperglucemias de intensidades variables. El tratamiento va desde dieta hasta hipoglucemiantes orales, y generalmente no requiere tratamiento insulínico en los primeros cinco años. A este grupo se le pueden incluir las mutaciones de ADN mitocondrial. (1, 2)

El incremento de la prevalencia de DM en el mundo y en Cuba constituye un problema de salud, origina cambios drásticos en el estilo de vida de las personas afectadas y de sus familiares no solo por la vigilancia permanente y sus adaptaciones para poder valerse, sino por la aparición de otros factores de riesgo que acompañan a la enfermedad y la identificación de posibles complicaciones, donde la mayoría dejan secuelas muy graves, que constituyen una carga económica importante para la propia persona afectada, la familia, el sistema de salud y la sociedad. Se conoce que es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica. El

gasto anual por DM en una persona está en 823,71 USD. (3, 4)

Al Centro de Atención al Diabético de la provincia de Las Tunas han acudido pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus, cuyo debut y comportamiento no han sido el habitual de una diabetes tipo 1 o 2. Se ha observado que son jóvenes, que pueden tolerar cifras de glucemias muy elevadas y no hacen como complicación aguda una cetoacidosis diabética; además, para su buen control metabólico, requieren terapia insulínica optimizada, en su mayoría. Por esto, surgió el motivo de hacer una caracterización clínica y epidemiológica de este grupo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo, con el objetivo de caracterizar los pacientes menores de 25 años con diabetes mellitus de curso variable, en el Centro Provincial de Atención al Diabético de Las Tunas, en el período comprendido desde junio de 2011 hasta junio de 2013. El universo estuvo constituido por los pacientes que acudían a la consulta del Centro de Atención al Diabético Provincial de Las Tunas con el diagnóstico de diabetes mellitus, conformado por 19 pacientes, a quienes se caracterizó utilizando una serie de variables clínicas, epidemiológicas y genéticas como: edad al debut, sexo, procedencia, valoración nutricional, valores de glucemia al debut, enfermedades asociadas e historia familiar de diabetes mellitus. Los resultados se presentan en números enteros y porcentuales.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La hiperglucemia es un motivo frecuente de consultas, su enfoque diagnóstico depende del contexto en el que se encuentre. Bajo la denominación de DM se incluyen numerosas entidades clínicas distintas, que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia de forma crónica. Debido a la epidemia actual de la obesidad, la incidencia de DM2 está aumentando de forma considerable, la diabetes tipo MODY es, tras la tipo 1, la más frecuente en menores de 25 años; estos datos han sido posibles gracias a los avances en el conocimiento genético, que han permitido rectificar diagnósticos erróneamente dados y clasificar

adecuadamente el tipo de DM. En muchas ocasiones los sujetos con MODY son diagnosticados erradamente como DM1 (hasta el diez por ciento de los casos) o de DM2 (hasta el cinco por ciento de los casos). (5)

En la **tabla 1** se muestra el total de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de curso variable, del Centro de Atención al Diabético de Las Tunas,

según grupos de edades al diagnóstico y su sexo. Durante el período de estudio se encontraron 19 pacientes que cumplían con todas las características para el mismo, donde hubo un predominio del sexo femenino sobre el masculino en un 68,4 %. En ambos sexos la edad al diagnóstico que predominó fue entre 15 y 19 años, para un total de 57,9 %, le siguió el grupo menor de 15 años, para un 26,3 %.

TABLA 1. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de curso variable, según sexo y grupos de edad

Grupos de edad al diagnóstico/sexo	Femenino		Masculino		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Menor de 15 años	4	21	1	5,3	5	26,3
15-19 años	7	36,9	4	21	11	57,9
20-25 años	2	10,5	1	5,3	3	15,8
Total	13	68,4	6	31,6	19	100

Este resultado es similar a otros estudios nacionales, con mayor afectación en el sexo femenino, que difiere de lo reportado por Navarrete y colaboradores, que describe una incidencia semejante entre ambos sexos; señala, además, en su publicación que existe un patrón distintivo, en el cual en poblaciones con una incidencia elevada de DM1 (países europeos) se reporta un exceso de varones, mientras que en países con baja incidencia (de origen no europeo) se reporta un predominio de hembras. (5, 6)

En la DM2 también predomina el sexo femenino. Las niñas son 1,3 a 1,7 veces más propensas a desarrollar diabetes que los niños. La razón de este incremento del riesgo no está bien clara, puede estar en relación con el riesgo incrementado de insulinoresistencia en la pubertad y la presencia de poliquistosis ovárica que puedan presentar algunas. (7)

MODY es una diabetes monogénica, con un patrón de herencia autosómico dominante; esta forma de transmisión hereditaria implica que la mitad de los sujetos de ambos sexos podrán ser afectados en cada generación de familia MODY, por lo que no hay significación entre un sexo u otro. (8, 9, 10) Al igual que en este estudio, otros también revelan que la prevalencia de diabetes es más alta entre las mujeres que entre varones en países con importantes segmentos de la población de origen africano, como Trinidad y Tobago, Barbados, Belice y también en países del Caribe, como Haití y Cuba, así como en los de América Latina, con un perfil demográfico similar: Brasil, Ecuador y Colombia. La prevalencia en Haití ronda el cinco por ciento en el caso de varones y el nueve por ciento entre las mujeres. En nuestro país son más bajos (tres por ciento) entre la población en general. (11)

La edad puede ser tan importante como el género, este estudio coincide con la DM1, que se caracteriza por su aparición antes de los 30 años, más frecuentemente en adolescentes. Chile se ubica entre los países de incidencia intermedia dentro de los países de Latinoamérica, con 4-5 casos/100 mil niños menores de 14 años, muy lejos de Finlandia, Cerdeña, Canadá y Suecia, que alcanzaban entre 30-43 casos/100 mil niños por año en esta misma edad, en el 2009. Estas grandes diferencias entre los países sugieren que para el desarrollo de la DM se produce una importante relación entre factores genéticos y ambientales. Navarrete identificó la tasa de incidencia media del período 2000-2008 en ciudad de la Habana, la cual fue de 8.4/100 mil habitantes (intermedia, según la clasificación del proyecto DiaMond), superior al promedio anual de incidencia que presentó para el grupo de edad menor de 15 años. (12)

El envejecimiento poblacional favorece que la DM2 se observe con mayor frecuencia en adultos mayores de 25 años, aunque se reporta un incremento de su incidencia en la etapa infanto-juvenil. Lo mismo fue encontrado en este estudio, pues en el transcurso de la pubertad ocurre un aumento de la secreción de hormona de crecimiento, que antagoniza la acción de la insulina y el incremento de la obesidad en estas edades, aparece insulinoresistencia. Entre los factores coadyuvantes a esta condición están la hiperglucemia por la acción tóxica de la glucosa, la pubertad por el aumento de secreción de la hormona de crecimiento y la obesidad con disminución de la acción insulínica en alrededor del 40 % (sobre todo interviene la grasa visceral). También hay insulinoresistencia genética en el síndrome de ovarios poliquísticos, en ciertas etnias, como en los afroamericanos adolescentes y en los sujetos con

bajo o alto peso al nacer. La prevalencia de la DM2 es mayor entre los 10-19 años y en afroamericanos. (2, 7)

La diabetes MODY, condicionada fundamentalmente por un defecto primario en la secreción de insulina, se presenta en individuos jóvenes, usualmente menores de 25 años, con mayor frecuencia en la infancia y adolescencia, muy coincidentemente con los resultados encontrados en este estudio. El subtipo 2 es el más frecuente, su origen radica en mutaciones en el gen que codifica para la glucoquinasa, enzima reguladora de la glucosa para la liberación de la insulina a nivel pancreático; en su forma leve, puede expresarse intraútero y en el período neonatal, al igual que la DM1. Estudios europeos señalan que un porcentaje significativo de mujeres que hacen diabetes gestacional se debe a este subtipo (MODY 2). El Doctor Ignacio Conget, uno de los primeros diabetólogos que ha investigado este tipo de diabetes en España, reconoce que factores no genéticos pueden además afectar la edad de comienzo. En el Hospital Costa del Sol en Marbella (Málaga, España) se publicaron estudios de niños con MODY, entre 9 y 13 años de edad. (2, 7, 10, 13)

TABLA 2. Distribución de frecuencia de los pacientes según valoración nutricional

Valoración nutricional	Número	%
Bajo peso	2	10,5
Normopeso	11	57,9
Sobrepeso	5	26,3
Obeso	1	5,3
Total	19	100

Referente a la valoración nutricional, en este grupo la mayoría de los sujetos eran normopeso, para un 57,9 % (**tabla 2**). En los últimos años se asiste a la aparición cada vez más frecuente de DM2, en personas no solo adultas, sino también muy jóvenes, con obesidad, y va acompañada de insulinoresistencia; este fenómeno es consecuencia de factores ambientales que ya han sido mencionados. Para algunos investigadores esto sustentaría la hipótesis patogénica común para DM 1 y 2, conocida como "hipótesis del acelerador", que coloca al aumento de peso en el punto clave, para que se inicie la insulinoresistencia, glucotoxicidad, apoptosis de las células β y, finalmente, aparición de DM. (13-15)

La DM1 y MODY habitualmente son normopeso, pero con el incremento de la obesidad en los menores de 25 años, sobre todo en la infancia y adolescencia, es posible encontrar pacientes con sobrepeso u obesos. Se ha encontrado en la literatura revisada que en

MODY es infrecuente la obesidad y que no hay evidencia de insulinoresistencia, y esto es una característica que la difiere de la DM2. Aunque la causa única de la diabetes MODY es una alteración genética hereditaria, se conoce que algunos factores ambientales (modificables como la obesidad o el sedentarismo) pueden provocar que la enfermedad se manifieste antes, o errar en su diagnóstico.

En la DM2 el 85 % son sobrepeso u obeso y el riesgo se multiplica por cuatro en varones con sobrepeso, mientras que las mujeres con igual índice de masa corporal (IMC) corren un riesgo 14 veces mayor. La tendencia al sobrepeso sigue una línea similar a la diabetes, siendo más alta en mujeres de origen africano (66,8 %) y latinoamericano (67,8 %), que entre mujeres de origen europeo (45,7 %). De manera similar, la prevalencia de obesidad es más alta entre mujeres estadounidenses de origen africano que entre varones de igual país y origen étnico. (7, 8, 11)

El análisis de los valores de glucemia al diagnóstico reporta que, en su mayoría, se encontraban por encima de 20 mmol/l, hallándose que el 47,4 % tuvieron estas cifras, siguiéndole los valores entre 16 y 20 mmol/l con el 36,8 % (**tabla 3**).

TABLA 3. Valores de glucemia de los pacientes al diagnóstico

Valores de glucemias al diagnóstico	Número	%
< 10 mmol/l	2	10,5
10 - 15 mmol/l	1	5,3
16 - 20 mmol/l	7	36,8
> 20 mmol/l	9	47,4
Total	19	100

La clave en la fisiopatología de la DM1 es la deficiencia absoluta de insulina; como consecuencia aparece hiperglucemia, que predispone a la cetoacidosis con solo cifras de glucemias mayores de 13,8 mmol/l. Esta deficiencia se debe a una destrucción de origen autoinmune de las células β del páncreas, desencadenada por factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles, aunque existen casos de DM tipo1 de causa idiopática, donde la medición de los anticuerpos (anti-GAD65, anticélulas de islotes: ICA, anti-tirosina; fosfatasa: IA-2 y anti insulina) son negativos. El inicio de esta DM suele ser muy brusco con síntomas cardinales, atribuibles a la hiperglucemia. En niños puede manifestarse como una enuresis secundaria, y la cetoacidosis diabética suele ser la complicación aguda que muestra el debut. También puede darse en un porcentaje muy bajo de DM2, que presentan resistencia severa a la insulina. (16, 17)

Estudios clínicos tempranos han mostrado que familias con MODY pueden presentar diferentes fenotipos caracterizados por hiperglucemia de severidad variable, sugiriendo que el desorden es genéticamente heterogéneo. Al diagnóstico, se puede comportar clínicamente como una DM2 y puede confundirse con una tipo 1, pero no se acompaña de cetoacidosis en el mayor número de los casos, por esto es frecuentemente subestimado su diagnóstico. Estudios han demostrado que del dos al cinco por ciento de los pacientes con diagnóstico de DM2 puede ser en efecto MODY, al igual que el diez por ciento de los sujetos originalmente clasificados como DM1 y que no tienen HLA de alto riesgo. Algunos subtipos tienen un umbral elevado para la iniciación de la secreción de insulina estimulada por la glucosa, que provoca hiperglucemias leves y estables durante toda la vida, con glucemias en ayunas de 5,4-7,9 mmo/l, estos pacientes tienen hiperglucemias después de PTG-o y con HbA1c habitualmente por debajo de ocho por ciento.

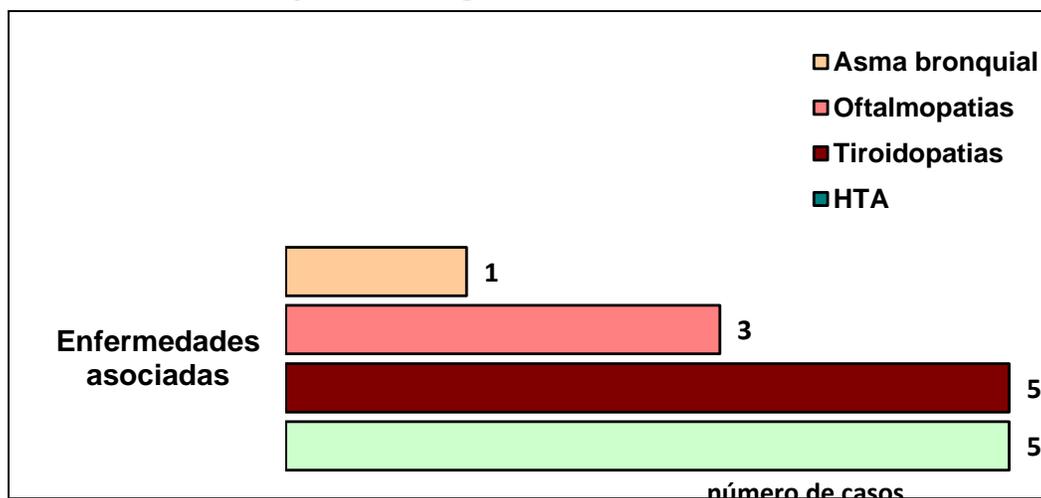
Los subtipos 1 y 3 tienen severa hiperglucemia que progresa rápidamente, produciendo severas formas de diabetes y requiriendo tratamiento insulínico, esta hiperglucemia aparece cerca de la pubertad. Complicaciones microvasculares son observadas en estos sujetos, como en los que tienen DM2. En el caso del subtipo 2, no solo puede aparecer hiperglucemia después del nacimiento, cuando el niño porta la mutación intraútero, aportada por el padre, reduce el crecimiento y peso fetal; estos efectos pueden ser debido a la reducción de la

secreción de insulina en el feto, demostrando que la insulina es un factor de crecimiento intraútero importante. Los niños con este tipo de DM tienen alterado el umbral para la liberación de insulina, por lo que no liberan hasta niveles más altos de glucosa, por encima de 100 mg/dl. Cuando la mutación es aportada por la madre, el niño no presenta bajo peso al nacer (BPN) porque la hiperglucemia materna supera el nivel del umbral que el niño tiene alterado y libera insulina.

Estudios en el subtipo 2 han sido descritos en gemelos homocigotos, estos niños presentaron marcado retardo del crecimiento (peso por debajo del tercer percentil) y diabetes neonatal persistente severa. En muchas ocasiones el MODY2 se diagnostica como diabetes gestacional (DG); esto es importante, porque normalmente, el tratamiento de la DG se centra en normalizar al máximo las glucemias para que no existan problemas fetales, pero, cuando se confirma que la madre trae un MODY2, la disminución excesiva de la glucemia lleva a que el feto no libere insulina adecuadamente, aquí el tratamiento debe controlarse con biometría fetal (BMF) para vigilar crecimiento. (13, 18, 19)

En el estudio se identificaron varias enfermedades asociadas a la DM de nuestros pacientes (**gráfico 1**). En igual número está la HTA y las tiroidopatías, dentro de esta última se puede mencionar el bocio difuso eutiroideo y el hipotiroidismo primario. Luego se encontraron oftalmopatías, como la miopía, el glaucoma y la catarata y, por último, el asma bronquial. Además, se encontró que seis pacientes no padecían ninguna enfermedad.

GRÁFICO 1. Distribución de los pacientes según enfermedades asociadas encontradas



Hay enfermedades asociadas que se comportan como los principales factores que facilitan el diagnóstico y la aparición de sus complicaciones, se pueden mencionar: obesidad, hiperlipoproteinemia, HTA, hiperinsulinismo, hábito de fumar y el alcoholismo. Existe una relación recíproca entre las posibilidades de desarrollar diabetes e hipertensión arterial (HTA),

la cual se presenta en un 30-50 % de los pacientes con DM2 y en el 40 % de los DM1, siendo, además, responsable del 75 % de las complicaciones cardiovasculares. (20, 21)

La DM1 se puede encontrar asociada a otras enfermedades autoinmunes, de ellas, las afecciones

tiroideas son las más comunes (anticuerpo antitiroglobulina y antiperoxidasa) en el 15-30 % de los pacientes, con manifestaciones clínicas o subclínicas y, en algunos casos, en adultos, dicho porcentaje se eleva hasta el 35 %. En el presente estudio se encontraron tiroidopatías, fundamentalmente el BDE, no incluidas con las afecciones tiroideas autoinmunes anteriormente mencionadas.

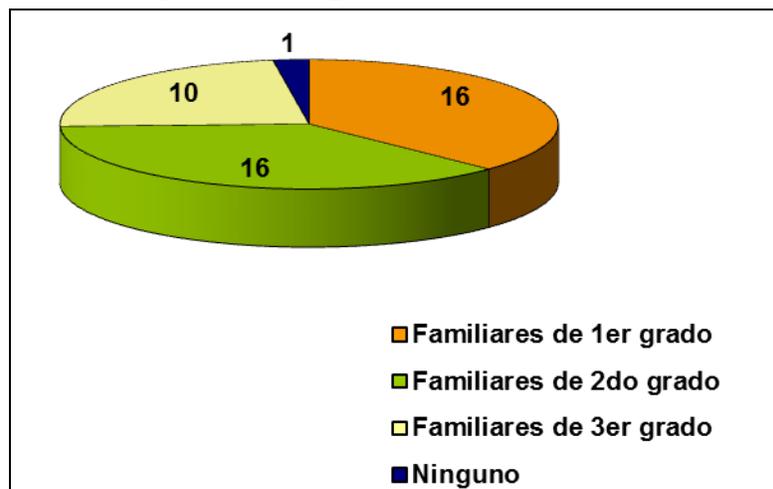
En la DM2 no se encuentra asociación con enfermedades autoinmunes, como en la DM1, pero si se ve frecuentemente relacionada con obesidad, dislipidemia y HTA; pueden preceder a la diabetes y constituir factores de riesgo. Por otra parte, la bien establecida asociación de DM2 o tolerancia a la glucosa, alterada con los factores de riesgo para enfermedad macrovascular, es muy raro en pacientes con MODY, consistente esto con la baja frecuencia de enfermedades coronarias en estos individuos. Aunque, en dependencia de la mutación y la severidad de las hiperglucemias, se pueden encontrar, por ejemplo, en MODY1, 3 y 5 complicaciones microvasculares frecuentes y graves (nefropatía y retinopatía diabética proliferativa) en corto período de tiempo de evolución, sin embargo,

en los subtipos 2, 4 y 6 son menos frecuentes. El subtipo 5 se asocia, además, a malformaciones renales (quistes), genitales, disgenesia biliar y agenesia gonadal. (10, 22)

En el **gráfico 2** se presentan los resultados referentes a los antecedentes familiares de diabetes mellitus, se pudo encontrar que igual número de pacientes presentaban familiares de primer y segundo grado de DM, diez tenían familiares de tercer grado y solo un paciente no presentaba historia familiar de DM.

La DM posee un fuerte componente genético. La tipo 1 es consecuencia de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan con la destrucción de las células β del páncreas y la deficiencia insulínica. Esta base genética es parcial y en este sentido se puede presentar en varios individuos de la misma familia, aunque sin un patrón mendeliano establecido. En la susceptibilidad de la DM1 intervienen múltiples genes. La concordancia en gemelos idénticos oscila entre 30-70 %, lo que indica que deben haber otros factores, que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes.

GRÁFICO 2. Distribución de los pacientes según historia familiar de diabetes mellitus



El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), localizado en el cromosoma 6, es el más involucrado en la predisposición genética de los afectados, los alelos DR3 y DR4 son los que confieren mayor riesgo de diabetes y el alelo DR2 es protector. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40-50 % del riesgo genético de padecer DM1; el peligro de que aparezca aumenta diez veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño (3-4 %), si el progenitor tiene DM1 y del 5-15 % en un hermano (según los haplotipos de HLA compartidos). En consecuencia, muchos sujetos con DM1 no tienen un pariente de primer grado con el trastorno (5 %). Medina y colaboradores en Camagüey, en su trabajo

de diez años, y otros autores de la literatura internacional, plantean que el ascenso en la incidencia de la DM1 pudiera explicarse a través del concepto de epigenética. (13)

La forma clásica de DM2 está considerada como un paradigma de enfermedad poligénica (expresión de múltiples genes) y multifactorial; surge como resultado de la interacción entre una predisposición genética y factores ambientales, como la obesidad, la nutrición y la actividad física. (23) A pesar del considerable esfuerzo investigador desarrollado, no se han identificado genes directamente responsables de la DM2, si bien se han caracterizado genes susceptibles, parece ser que la alteración fisiopatológica primitiva es la insulinoresistencia, y

ahí es donde se deberían buscar los genes candidatos, al igual que en fases iniciales, donde se objetivan trastornos de la insulinos secreción; parece necesaria la coexistencia de una alteración primaria de la célula β , aunque esta se exprese de un modo más o menos evidente de forma tardía, tras un largo periodo de glucotoxicidad. Casi todo lo que se conoce hasta ahora sobre el riesgo genético de padecer DM2 procede de estudios sobre las formas monogénicas de diabetes (MODY).

Estudios revisados han demostrado que alrededor del 75-100 % de los niños con DM2 tienen antecedentes familiares de primero o segundo grado con DM2, esta asociación es observada también en diversos estudios por la ADA, 40-80 % de los niños y adolescentes afectados tienen al menos uno de los padres afectados; en 54 adolescentes con DM2 el 65 % tenían familiares de primer grado con esta condición, y el 85 % tenían de segundo grado. Los hijos de padre con DM2 tienen un riesgo del 40 %, este riesgo se incrementa al 60 %, cuando ambos padres son diabéticos. En gemelos homocigóticos, cuando uno está afectado, el otro tiene un riesgo del 90 % de desarrollar diabetes. (7, 23)

La herencia de la DM2 es raramente dominante, puede desarrollarse en edad pediátrica solo en circunstancias particulares, como la presencia de obesidad y la administración de medicamentos como los esteroides o los agonistas β -adrenérgicos. Sin embargo, es notable que MODY también pueda aparecer durante el uso de estos medicamentos, aunque la herencia familiar es un factor decisivo en su desarrollo, tal es así que podría ser indistinguible la clínica de MODY de otras formas de DM, si no fuera por los antecedentes familiares tan evocativos que tienen (antecedente familiar de DM de cualquier tipo).

MODY es genéticamente heterogénea y resulta de mutaciones en estado heterocigoto en al menos seis genes distintos, uno de estos genes codifica la enzima glucoquinasa (GCK - MODY 2), que interviene como sensor de glucosa en la regulación de la secreción de insulina; los otros cinco genes implicados codifican factores de transcripción de la célula β : el IPF-1 (MODY 4), los genes HNF (factores heptonucleares) 1 α (MODY 3), 4 α (MODY 1) y 1 β (MODY 5), que se expresan en el hígado y en los islotes pancreáticos y en la transcripción del gen de la insulina. (10, 24)

Estudios han mostrado la relativa prevalencia de los diferentes subtipos de MODY, y que disienten grandemente en estudio de familias en diferentes poblaciones. Los subtipos 1, 3 y 5 tienen tres generaciones de historia familiar; el subtipo 2 aparece en cada generación, lo que hace pensar que los individuos afectados son hijos de padres afectados (excepto mutación de novo), y el descendiente el 50 % de probabilidades de nacer con la enfermedad y el subtipo 4 tiene dos generaciones de historia familiar. Los otros subtipos son desórdenes muy raros. (7, 25)

CONCLUSIONES

En los pacientes menores de 25 años con diabetes mellitus se pudo encontrar un predominio del sexo femenino, un debut en la adolescencia, valoración nutricional normopeso; hiperglucemia al debut por encima del mayor rango evaluado; mayor asociación con las afecciones tiroideas e hipertensión arterial y más de mitad de los pacientes tenían historia familiar de diabetes mellitus en tres generaciones consecutivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pérez C L. Diabetes Mellitus en Bioquímica Clínica para Tecnología de la salud. Cap. 12. Cuba: ECIMED; 2012. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/bioquimica_clinica/cap12.pdf.
2. Guilarte Selva OT, Álvarez Cortés JT, Selva Capdesúñer A, Bonal Ruiz R, Salazar Duany Z. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes diabéticos en un área de salud. MEDISAN [revista en internet]. 2013, Mayo [citado 6 de junio 2016]; 17(5): 820-827. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000500010&lng=es.
3. Prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y asma bronquial según grupo de edad y sexo. 2012. Ministerio de Salud Pública-Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: Editorial MINSAP; 2012. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu>.
4. Arnold Y, Licea M, Aldana D. Aspectos relevantes de la epidemiología de la diabetes mellitus en Cuba. Rev. Peruana de epidemiología [revista en internet]. 2011 [citado 6 de junio 2016]; 15(3). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3994639>.
5. Tapia Ceballos L. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. An Pediatr (Barc) [revista en internet]. 2008 [citado 6 de junio 2016]; 69(6): 565-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403308752408>.
6. Girón Bombull JA, Fernández González A, Trujillo Feliciano Y, Ramos Labrada N, Silva Durán O. Caracterización clinicoepidemiológica de la prediabetes. MEDISAN [revista en internet]. 2013, Ago [citado 6 de junio 2016]; 17(8): 2096-3000. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000800002&lng=es.

7. Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. 2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=Epidemiology%2C+presentation%2C+and+diagnosis+of+type+2+diabetes+mellitus+in+children+and+adolescents&selectedTitle=2~150.
8. Rojas J, González R, Chávez M, Salazar J, Añez R, Chacín M, Cano C, Bermúdez V. Diabetes mellitus type 2, natural history of the disease, and experience in the Endocrine Metabolic Research Centre "Dr. Félix Gómez. *Revista Diabetes Internacional* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de junio 2016]; 5(1). Disponible en: http://www.diabetesinternacional.com/index_edicion1_2013.html.
9. Fajans S, Bell GI. MODY: History, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes care* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de junio 2016]; 34(8): 1878-1884. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/8/1878.short>.
10. Conesa González AI, González Calero TM. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en internet]. 2012, Ago [citado 6 de junio 2016]; 23(2): 186-194. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-2953201200020008&lng=es.
11. Pérez Agramonte Y, Rodríguez Valido Y, Quesada Ravelo O. La Diabetes Mellitus y su relación con enfermedades cardiovasculares. *CorSalud* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de junio 2016]; 5(3). Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n3a13/cartasv5n3.html#diabetes>.
12. Navarrete J. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con Diabetes mellitus en menores de 15 años de edad. Ciudad Habana: 2000- 2008. La Habana: Instituto Nacional De Endocrinología; 2010.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Definition and description of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [revista en internet]. 2012, Ene [citado 6 de junio 2016]; 35(Sup1): S64-S71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-s064>.
14. Osório J. Looking at the epigenetic link between obesity and its consequences—the promise of EWAS. *Nature Reviews Endocrinology* [revista en internet]. 2014 [citado 6 de junio 2016]; 10(5): 249. Disponible en: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v10/n5/full/nrendo.2014.42.html>.
15. Osório J. Cilia length—role in energy balance. *Nature Reviews Endocrinology* [revista en internet]. 2014 [citado 6 de junio 2016]; 10(6): 313. Disponible en: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v10/n6/full/nrendo.2014.53.html>.
16. Lozano Álvarez EE. Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus. *CCM* [revista en internet]. 2014, Mar [citado 6 de junio 2016]; 18(1): 122-125. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000100016&lng=es.
17. ABC En el diagnóstico y tratamiento en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología: Sociedad Cubana de Endocrinología; 2011.
18. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus: Normas de diagnóstico y tratamiento 2014. Las recomendaciones para el manejo de la diabetes en adultos y niños del National Glycohemoglobin Standardization Program. *Diabetes Care* [revista en internet]. 2014 [citado 6 de junio 2016]; 37(1). Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/>.
19. Steele A, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Colclough K, Hattersley AT. Microvascular complication risk in patients with 50 years of moderate hyperglycaemia: are target ranges for glycaemic control appropriate? *Diabet Med* [revista en internet]. 2011 [citado 6 de junio 2016]; 28(sup1): 28. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2011.03232_17.x/pdf.
20. MODY (Report) [en línea]. Case report. Retrieved Jan 25; 2010 [citado 6 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.Phlaunt.com/diabetes/14047009.php>.
21. Renal Cysts and Diabetes Syndrome; RCAD (Report) [en línea]. Case report. Retrieved May 19; 2011. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/137920?search=48.%09Renal%20Cysts%20and%20Diabetes%20Syndrome&highlight=cysts%20diabete%20syndrome%2048%20syndromic%20diabetic%20cyst%20renal%2048.%09renal%20diabetes>.
22. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields BM, Shepherd MH, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the Young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabet Med* [revista en internet]. 2011 [citado 6 de junio 2016]; 28(9): 1028-33. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x/full>.
23. Pérez LM, Álvarez A, Domínguez E, Juí JA, Rodríguez J, Pereira Y, et al. Variantes polimórficas Ala513Pro y Gly972Arg del gen IRS-1 no se asocian a la diabetes mellitus tipo 2 en un grupo de la población cubana. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en internet]. 2011, Ago [citado 6 de junio 2016]; 22(2): 91-

102. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200004&lng=es.
24. Schwitzgebel V. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Invest* [revista en internet]. 2014 [citado 6 de junio 2016]; 5(2): 121-133. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12197/full>.
25. Awa WL, Thon A, Raile K, Grulich-Henn J, Meissner T, Schober E, et al. Genetic and clinical characteristics of patients with HNF1A gene variations from the German-Austrian DPV database. *European Journal of Endocrinology* [revista en internet]. 2011 [citado 6 de junio 2016]; 164(4): 513-520. Disponible en: <http://www.eje-online.org/content/164/4/513.short>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.