

Aspectos epidemiológicos y genéticos de la diabetes mellitus en la población peruana.

Epidemiological and genetic aspects of Diabetes mellitus in the Peruvian population.

Seclén Santisteban Segundo*

*Profesor Principal, Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Médico Endocrinólogo. Clínica de Diabetes. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Director. Instituto de Gerontología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por una insuficiente producción de insulina por las células beta del páncreas, lo que produce una elevación de la glucosa en sangre (hiperglucemia) y otras alteraciones relacionadas con el metabolismo de las grasas y proteínas. Existen 2 grandes divisiones en su clasificación: la diabetes mellitus tipo I o insulino-dependiente, que ocurre en niños y población juvenil principalmente, caracterizada por un déficit total de producción de insulina endógena y que por tanto requiere de insulina como tratamiento indispensable para su sobrevivencia, y la diabetes mellitus tipo II o no insulino-dependiente, que ocurre en población adulta y anciana, con un déficit parcial de producción de insulina endógena y fenómenos de resistencia a su acción y que es tratada con agentes orales (1).

De estas 2 clases descritas, la diabetes tipo II representa el cuadro hiperglucémico más frecuente representado el 90% de los diabéticos mientras que la diabetes tipo I se produce en cerca del 10% de los diabéticos.

Desde el punto de vista epidemiológico, la diabetes tipo II tiene una prevalencia en la población mundial que oscila entre 2 a 5% exceptuando las poblaciones nativas de Norteamérica y el Pacífico, resaltando el grupo de mayores de 65 años que llegan a tener una prevalencia de hasta 20%, es decir uno de cada cinco ancianos es portador de diabetes (2).

En el Perú, los estudios realizados por el grupo de Instituto Peruano de Seguridad Social que lidera el Dr. M. Zubiarte, han reportado cifras de prevalencia de diabetes de tipo II que oscilan entre el 1.6% encontrando en Lima, 0.4% en Cusco, 1.8% en Pucallpa, hasta el 5% encontrado en Piura (3). Sin embargo estudios de prevalencia realizados por nuestro grupo de investigación, en algunas poblaciones de nuestro país, han obtenido cifras mucho más altas en el rango de 6.9% en Chiclayo y 7.5% en Lima, calculándose una población aproximada de un millón de diabéticos en nuestro país (Proyecto 3E-NT, datos por publicar).

Los estudios de incidencia de diabetes tipo I realizados por nuestro grupo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, como parte del proyecto DIAMOND de la Organización Mundial de la Salud (4), durante el período 1988-94, nos han mostrado como una de las poblaciones con menor riesgo de adquirir esta enfermedad en comparación con otras poblaciones latinoamericanas o europeas. Las cifras encontradas en población menor de 15 años de las ciudades de Lima, Cusco y San Martín, demuestran una incidencia de $0.7 \times 100,000/\text{año}$ o sea menos de 1 caso por año por cada 100,000 niños peruanos menores de 15 años. Esta cifra es muy baja en comparación con la incidencia encontrada en Finlandia de $35 \times 1000,000/\text{año}$ o con la encontrada en USA de $20 \times 100,000/\text{año}$ (5-9). En Lima, durante el período comprendido entre 1985-91, la incidencia anual promedio encontrada fue de $0.41 \times 100,000/\text{año}$ (10).

Nuestras cifras son más cercanas a las encontradas en poblaciones asiáticas o en poblaciones con un alto grado de mestizaje racial, pero con un gran componente amerindio como es el caso de México por ejemplo (11).

Dado el avance de la ingeniería genética y que, a diferencia de la diabetes tipo II, la diabetes tipo I tiene marcadores genéticos bien identificados y relacionados con el brazo corto del cromosoma 6, las actuales investigaciones han confirmado con certeza que esta enfermedad se transmite con los mismo marcadores genéticos (HLA-DR3 y DR4, HLA - DRB1, DQA1 Y DQB1) en cualquier población o etnia, pero que existen poblaciones en las que la menor prevalencia de estos genes asociados a genes protectores, condicionan su menor incidencia (12-18).

Esta última explicación parece aplicarse a nuestra población, que a diferencia de aquellas en las que se ha encontrado altas incidencias como son las poblaciones caucásicas de Europa y Norteamérica, está constituida por una gran mezcla racial a lo largo de su historia.

El Perú, cuyos primeros pobladores procedieron de las inmigraciones asiáticas durante el período del Pleistoceno y que llegaron a América procedente de Europa a través del estrecho de Behring, fue uno de los escenarios del mayor proceso de mezcla racial de la historia desde la llegada en el siglo XV de un "pool" de genes europeos procedentes de España, que poblaron el continente americano desde el Cabo de Hornos hasta el Rio Grande, en los actuales territorios que abarcan la parte sur de USA y México por el norte y toda Sudamérica por el sur.

A este proceso se sumaron los grupos étnicos negros que fueron traídos como esclavos desde el Africa, durante el período de descubrimiento y conquista de América, siglo XV al siglo XVIII, así como inmigraciones recientes asiáticas después de la II Guerra Mundial, especialmente japoneses y chinos (19).

Perú y México, que en el siglo XII, representaban las culturas más avanzadas de América, Incas y aztecas respectivamente, se constituyeron territorialmente en el eje central de este proceso de mestizaje racial entre Europa y África con América, dando lugar a una población mestiza cuyo estudio genético demuestra un componente nativo del 30-50%, español del 40-60% y negro del 8-10%, de acuerdo a los diferentes grados de mezcla interracial ocurridos (20).

Es predecible entonces, que en este mestizaje se hayan dispersado los genes predisponentes de la diabetes tipo I en la población normal y que la constitución genética del poblador peruano sea portadora además, de genes protectores contra esta enfermedad, para explicar su baja incidencia.

Los estudios genéticos realizados durante 1991-93, en colaboración con la Universidad Complutense de Madrid, en los que investigando a niños diabéticos y no diabéticos peruanos, hemos demostrado que el gen de DQB1*0201 transmite la enfermedad y el gen DQB1*0301 protege contra la enfermedad y se encuentra en altos porcentajes en la población normal (estudios por publicarse) (21).

Ya que el factor genético sólo explica el 50% de la causa de esta enfermedad puesto que en gemelos monocigotes en los que uno de ellos tiene diabetes tipo I, solamente la mitad de sus parejas son afectado y por tanto no es una enfermedad hereditaria, es importante considerar que el otro factor a tomar en cuenta es el de las condiciones ambientales y de vida de las poblaciones afectadas, que explican el otro 50% de la etiología (22).

En ese sentido somos también una publicación privilegiada, porque a diferencia de las poblaciones que viven en el norte de Europa y América, en nuestro país no se dan las grandes variaciones en temperatura de frío y calor que condicionan epidemias de infecciones virales relacionadas con el desencadenamiento de la enfermedad y porque debido a nuestra situación socioeconómica, las madres peruanas dan de lactar a sus niños hasta edades mayores de 1 año y por tanto la introducción de la lactancia artificial es tardía y se produce de manera atenuada el contacto con ciertas proteínas de la leche de vaca que al parecer están también relacionadas con el desencadenamiento de la enfermedad (23-26).

En resumen, con los estudios realizados estamos demostrando que la población peruana, tiene una constitución genética y un factor ambiental favorable para la poca incidencia de diabetes tipo I, que en estos momentos se constituye en un problema de salud pública en Europa y USA, dado su alto costo social y económico por las secuelas de ceguera, insuficiencia renal y compromiso cardiovascular en los niños y jóvenes así como por su morbimortalidad elevada.

Dada la transición epidemiológica que viene experimentando nuestra patria en los últimos 10 años, en los que se vislumbra la importancia que van a ir adquiriendo las enfermedades crónicas y del envejecimiento se hace indispensable la realización de estudios que caractericen la base genética de nuestra población, para explicar, entre otras cosas, las particularidades y el comportamiento de estas enfermedades, en las condiciones socioeconómicas de nuestra realidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Palmer JP, Lennmark A. Diabetes Mellitus. 4ª. Edición. Rifkin H, Porte D. Editores, Amsterdam: Elsevier Amsterdam 1990. p. 414-435.
2. Ekoe JM. Diabetes Mellitus. Aspects of the worldwide epidemiology of diabetes mellitus and its long-term complications. Amsterdam, NY, Oxford: Elsevier; 1988. p. 22-237.
3. Zubieta M. Diabetes mellitus, glucose intolerance and obesity prevalence in Perú. 14th IDF Congress 1991. 504 A. Poster 2011; 1991.
4. DIAMOND (DIAbetes MONdiale). The WHO Multinational Project for childhood Diabetes, methods of operation Parts I-IV: Incidence study. Version 2 – June 1991. Doc. OMS J. Mandrup Poulsen. Danish Med Bull 1989; 36: 300-336.
5. Seclén S, Hinojosa S. Contributors from Perú of Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) Evaluation of Epidemiology and Immunogenetics of IDDM in Spanish and Portuguese Heritage Registry: A key to understanding the etiology of IDDM? Diabetes Care 1989; 12: 487-93.
6. Seclén S, Rojas MI, Millones B, et al. Very low incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes in peruvian population. Diabetología 1990; 33: 276.
7. Seclén O, Rojas MI, Valdivia H, et al. Epidemiology of IDDM in Coast, Highland and Jungle's populations from Perú. Diabetes 1991; 40: 504.
8. Green A, and the EURODIAB Subarea A study group. Geographical distribution of childhood type I (insulin-dependent) diabetes in Europe: The Eurodiab subarea study. Diabetología 1990; 33: A17-22.
9. La Porte RE, Tagima N, Akerblom HK, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus; The importance of registries. Diabetes Care 1985; 8 (Suppl.1): 101.
10. Seclén S, Rojas MI, Nuñez O, Valdivia H, Millones B and Diabetes Epidemiology Research Peruvian Group. Type I (insulin-dependent) diabetes in mestizo children of Lima, Perú. Report on a seven years (1985-91) incidence. Diabetología 1994; 37 (Suppl 1): 597.
11. Robles VC, Cornejo BJ, Dorantes AL, Gutierrez GR, Magos LC, Pérez PE. Incidencia de la diabetes mellitus tipo I 1984-1986 en el D.F. y área metropolitana (AM). Mérida: Proc Soc Mex Nutr Endocrinol; 1987.
12. Nepom GT. A unified hypothesis for the complex genetics of HLA association with IDDM. Diabetes 1990; 39: 1153-7.
13. Jenkins D, Mijovic C, Fletcher J, et al. Identification of susceptibility loci for type 1 (insulin-dependent) diabetes by trans-racial gene mapping. Diabetología 1990; 33: 387-95.

14. Morel PA, Dorman JS, Todd JA, McDevitt HO, Trucco M. Aspartic acid at position 57 of the DQ chain protects against type I diabetes. A family study. *Proc Natl Sci USA* 1988; 85: 8111-8115.
15. Jenkins D, Mijovic C, Jacobs H, Penny MA, Fletcher J, Barnett AH. Allele – specific gene probing supports the Dq molecule as a determinant of inherited susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 109-113.
16. Khalil I, D'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA DQB Asp 57-negative and HLA-DQ alpha Arg 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315-1319.
17. Awata T, Kuzuya T, Matzuda A, et al. High frequency of aspartic acid at position 57 of the HLA-DQB chain in Japanese IDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1990; 39: 266-69.
18. Bao M-Z, Wang J-X, Dorman JS, Trucco M. HLA-DQB non – Asp 57 allele and incidence of diabetes in China and the USA. *Lancet* 1989; 26: 497.
19. Ramos D. América: de los orígenes a 1,500. Madrid: Editorial Najera; 1987.p. 23.
20. Navarro L. Historia de las Américas - Tomo1. Madrid: Editorial de la Universidad de Sevilla-Alhambra Longman-Quinto Centenario; 1991.p. 258.
21. Gutierrez-López MD, Seclén S, Calvillán M, Pérez-Bravo F, Martínez MT, Serrano Ríos M. Estudio preliminar de la distribución de los alelos DQ en diabéticos tipo I y población no diabética de Lima (Perú). *Inmunología* 1993; 12(1): 72.
22. Tattersall RB, Pike DA. Diabetes in identical twins. *Lancet* 1972; 2: 1120-25.
23. Baxter AG, Cooke A. Diabetes: Breast may well be best. *Nature* 1992, 359: 194-915.
24. Dahjorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship Between Cows' Milk Consumption and Incidence of IDDM in Childhood. *Diabetes Care* 1991; 14: 1081-1083.
25. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. A Bovine Albumin Peptide as a possible Trigger of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-307.
26. Kyvik Ko, Green A, Svendsen A, Mortensen K. Breast Feeding and the Development of Type-1 Diabetes Mellitus, *Diabetic Med* 1992; 9: 233-235.