

ARTÍCULO ORIGINAL

Interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2

Genome-environment Interaction in the occurrence of type 2 diabetes mellitus

MsC. Alicia Guerra González,^I MsC. Antonio César Núñez Copo,^{II} MsC. Carmen Frómeta Montoya,^{III} MsC. Dulce Echavarría Estenoz,^{III} Dr. CM. Roberto Lardoeyt Ferrer^{IV}

^I Policlínico Universitario "Josué País García", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Policlínico Docente "28 de Septiembre", Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Centro Provincial de Genética, Santiago de Cuba, Cuba.

^{IV} Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio analítico y observacional de casos y controles en el área de salud perteneciente al Policlínico "Josué País García" de Santiago de Cuba, durante el trimestre de septiembre a noviembre del 2010, con vistas a determinar la interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. El grupo de estudio contempló a 80 integrantes con dicha enfermedad, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple; y el tomado como control, 160 personas sin ella. Se aplicó la prueba de Ji al cuadrado, con un nivel de significación de 0,05, y se calculó la oportunidad relativa para evaluar la magnitud de asociación entre las variables. Los factores de riesgo más significativos resultaron ser la obesidad y el sedentarismo, así como la existencia de la afección en familiares de primer grado en los integrantes del grupo de casos. Asimismo, se evidenció la interacción de un genoma predisponente con los factores ambientales adversos, por lo que se recomienda trabajar en la atención primaria de salud sobre la base de los agentes de riesgo conocidos, que pueden influir en la inicio de esta entidad clínica.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 2, interacción genoma-ambiente, factores genéticos y ambientales, agregación familiar, atención primaria de salud.

ABSTRACT

An analytic and observational study of cases and controls was carried out in the health area belonging to "Josué País García" Polyclinic in Santiago de Cuba, during the trimester from September to November, 2010, with the purpose of determining the interaction genome-environment in the occurrence of type 2 diabetes mellitus. The study group was constituted by 80 patients with this disease, selected by means of simple random sampling; and the control group included 160 people without it. The X² test, with 0,05 significance level was applied, and the odds ratio was calculated to evaluate the association magnitude between the variables. The most significant risk factors were obesity and sedentary lifestyle, as well as the existence of the disorder in first degree relatives from patients of the case group. Likewise, the interaction of a predisposing genome with the adverse environmental factors was evidenced, for what

it is recommended to work in the primary health care on the base of the well-known risk agents which may influence in the beginning of this clinical entity.

Key Words: type 2 diabetes mellitus, interaction genome-environment, genetic and environmental factors, family aggregation, primary health care.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha comprobado que las enfermedades comunes del adulto contribuyen de manera fundamental a la morbilidad y mortalidad en humanos, entre las cuales se destaca la diabetes mellitus como el prototipo de afección crónica convertida en un verdadero problema de salud, ligada al proceso de envejecimiento de la población y la adopción de nuevos patrones de comportamiento como los cambios en la dieta, reducción de la actividad física y el incremento de la obesidad.¹

Según datos preliminares, durante el 2009 en la provincia de Santiago de Cuba y el municipio del mismo nombre fueron diagnosticados 2 492 y 1 139 personas con dicha enfermedad, respectivamente, para tasas de 2,3 y 2,2 por cada 1 000 habitantes, correspondientemente. En este período fallecieron 185 y 110 individuos por esa causa, para una tasa de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) de 5,9 por cada 1 000 ciudadanos. Esta manifestación va en ascenso, pues en el 2010 se elevó el número de fallecidos a 229 en la citada provincia, de los cuales, 128 residían en el municipio cabecera [Departamento de Estadísticas Provincial. Anuario Estadístico. Santiago de Cuba, 2009-2010].

La diabetes mellitus, con causa clínica y genética compleja, se caracteriza por hiperglucemia crónica como consecuencia de un déficit en la secreción o acción de la insulina, que origina complicaciones agudas y crónicas en dependencia de las lesiones ocasionadas por esta en los diferentes órganos y tejidos. Su fisiopatogénesis implica, además de la predisposición genética, una influencia del medio ambiente para su expresión fenotípica, con un mayor comienzo de incidencia entre los familiares de primer grado de los afectados por el trastorno que lo observado en la población general.¹⁻⁵

De hecho, la prevalencia de la diabetes mellitus como un problema sanitario creciente, así como las secuelas que ocasiona sobre el estado de salud del individuo, motivaron a determinar la interacción de los factores genéticos y ambientales en la incidencia de esta en un área de salud santiaguera.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio analítico y observacional de casos y controles en el área de salud perteneciente al Policlínico "Josué País García" de Santiago de Cuba, durante el trimestre de septiembre a noviembre del 2010, con vistas a determinar la interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. El grupo de estudio contempló a 80 integrantes con dicha enfermedad, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple; y el tomado como control, 160 personas sin ella.

Los 80 pacientes escogidos con el diagnóstico clínico habían nacido en el período 1917-1973, registrados en el Departamento de Estadísticas del área de salud "Josué País García". Para conformar el grupo de control se consideró que sus integrantes

supuestamente estuviesen sanos y se tuvo en cuenta la edad, el género y la zona geográfica de residencia con los afectados, con vistas a garantizar la homogeneidad respecto al ambiente.

Entre los factores de riesgo ambientales se determinaron la obesidad (se tuvo en cuenta un índice de masa corporal mayor o igual a 25 y el índice de cintura-cadera, por encima de 0,88 en las mujeres y 1,0 en hombres, sedentarismo (cuando la persona no realizaba ningún tipo de actividad física aeróbica o la efectuó menos de 4 veces por semana, con una duración de menos 30 minutos al día), dieta rica en azúcares refinados (si la persona ingería diariamente dulces o más de una cucharadita de azúcar refinada al día, o ambos), dieta rica en grasas saturadas (cuando utilizó la grasa de origen animal para la elaboración o cocción de los alimentos, independientemente de la cantidad de veces), estrés intenso y prolongado (si presentó situaciones tensionales constantes o recurrentes antes del diagnóstico, tales como: problema laboral, familiar o personal), tabaquismo (si practicó el hábito de fumar antes del inicio de la enfermedad, independientemente del tiempo y la proporción).

A fin de identificar los factores genéticos en los integrantes de ambos grupos, se analizó el antecedente familiar de diabetes mellitus de tipo 2 y la agregación familiar de la enfermedad cuando un familiar o más estuvieran afectados, según el grado de parentesco hasta la tercera generación, mediante la confección del árbol genealógico de cada familia. Posteriormente se determinaron los factores ambientales y genéticos de riesgo en la muestra obtenida y, finalmente, se realizó un estudio de interacción genotipo-ambiente (únicamente en el grupo de casos), para lo cual se consideró el factor de riesgo ambiental de mayor magnitud y su interacción con la predisposición genética, dado por la presencia de familiares afectados de primer, segundo o tercer grado.

La información se procesó mediante el paquete estadístico Microstat. Se utilizaron la prueba de Ji al cuadrado, con un nivel de significación de 0,05, en busca de asociación con los casos o no, y la oportunidad relativa o razón de productos cruzados (*Odds Ratio*=OR) puntualmente y por intervalos de confianza, para evaluar la magnitud de asociación entre variables.

RESULTADOS

Al analizar la asociación de los factores de riesgo ambientales con la diabetes mellitus de tipo 2 en ambos grupos (casos y controles) (tabla 1), se observó que tanto la obesidad (43, para 17,9 %) como el sedentarismo (52, para 21,7 %) resultaron ser los factores más significativos ($p < 0,01$), pues se evidenció que los pacientes expuestos al primero tuvieron 9,6 veces más posibilidades de comenzar la enfermedad que aquellos que no lo presentaron, así como los expuestos al segundo factor tuvieron 5 veces más posibilidades para que manifestara clínicamente la afección que aquellos que no tuvieron dicho antecedente. En la serie el resto de las situaciones ambientales no fue significativo ni tuvo asociación, como factores de riesgo, con la diabetes mellitus de tipo 2.

Tabla 1. Factores ambientales de riesgo en ambos grupos. Año 2010

Factores de riesgo	Casos (n=80)		Controles (n=160)		Total (n=240)		X ²	p	OR
	No.	%	No.	%	No.	%			
Sedentarismo *	36	45,0	16	10,0	52	21,7	36,5	0,00	7,36
Obesidad *	32	40,0	11	6,8	43	17,9	37,6	0,00	9,03
Dieta rica en grasa	63	78,7	142	88,7	184	76,7	3,5	0,060	0,47
Dieta rica en azúcares	52	65,0	151	94,4	203	84,6	29,9	0,00	0,12
Situaciones tensionales	66	82,5	149	93,1	215	89,6	5,4	0,020	0,35
Tabaquismo	57	71,2	139	86,9	196	81,7	7,7	0,005	0,37

* Factores ambientales de riesgo significativos

El antecedente patológico familiar de la enfermedad se presentó en 66 de los clasificados como casos (82,5 %) y tan solo en 35 de los controles (21,8 %), lo cual indicó un inicio determinado por la carga genética en los primeros e hizo aun más evidente la agregación familiar en la evolución de la enfermedad como factor genético, por lo que se determinó que los familiares de los casos tenían 28,5 veces más posibilidades de ocurrencia de la afección que los parientes de los controles, con un nivel de significación $p < 0,01$ y un intervalo de confianza (IC) de 17,98.

Respecto a los antecedentes familiares de la enfermedad en ambos grupos (tabla 2), se observó un mayor número de afectados (grupo de casos) que tenían parientes de primer grado con la entidad clínica (69 de ellos, para 86,2 %), o sea, la carga genética fue proporcional al comienzo de incidencia.

Tabla 2. Casos y controles según los antecedentes familiares con diabetes mellitus de tipo 2

Grado de parentesco	Casos (n=80)		Controles (n=160)	
	No.	%	No.	%
Familiar de primer grado	69	86,2	17	10,6
Familiar de segundo grado	58	72,5	11	6,9
Familiar de tercer grado	39	48,7	7	4,4

* Calculado sobre la base del total (n) de casos o controles, o ambos

Según la interacción genoma-ambiente (tabla 3), de los factores ambientales y genéticos resultaron significativos la relación obesidad (factor ambiental de mayor OR) y antecedentes de primer grado (madres) (OR=3,3), así como obesidad y 3 grados de parentesco (OR=5,6), con el caso índice que estuvieron afectados. Debe señalarse que los factores ambientales suelen modular la expresión fenotípica de los genes que están imbricados en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2.

Tabla 3. Estudio de la interacción genoma-ambiente. Año 2009

Factores de riesgo	X ²	p	OR
Obesidad y antecedente familiar de primer grado	0,4	0,55	1,9
Obesidad y antecedentes de primer grado (madres)	5,5	0,01	3,3
Obesidad y antecedentes de hermanos afectados	4,0	0,04	3,9
Obesidad y 3 grados de parentesco	11,1	8,49E-04	5,6

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales (obesidad, inactividad física, malos hábitos nutricionales, entre otros).⁶ De los últimos se ha observado que la obesidad constituye el factor de mayor frecuencia asociado a la diabetes mellitus de tipo 2 en la mayoría de los estudios,⁷⁻¹⁰ lo cual coincide con lo constatado en la casuística.

A su vez, este factor presentó una fuerte asociación con la hipertensión arterial, las alteraciones cardiovasculares y lipoproteicas que pueden provocar complicaciones de origen aterosclerótico y aumentar considerablemente la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.⁹⁻¹¹ Agramonte Martínez,⁸ por otra parte, refiere que la obesidad tiene una frecuencia de 26,9 %, y la combinación de esta con la hipertensión arterial encontrada fue de 30,2 % y 76,1 %, ⁹ respectivamente.

No obstante, se ha señalado que la obesidad es el mayor factor de riesgo en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, con resistencia a la insulina. Lo anterior fue confirmado, además, por una investigación¹² realizada en los Estados Unidos, donde 17,1 % de los niños con edades de 2 a 19 años fueron considerados como envejecidos, puesto que eran sobrepeso y 32,2 % de adultos con más de 20 años de edad también lo estaban. Otros autores como González Suárez *et al*,¹¹ quienes notificaron en su casuística 95 % de individuos obesos con resistencia a la insulina, y Socarras Suárez *et al*¹⁰ que encontraron una fuerte asociación (80,4 %) entre obesidad, hipertensión arterial e hiperinsulinemia en ayunas en pacientes obesos, coinciden con lo obtenido en esta serie.

Se ha demostrado que la inactividad física representa un factor de riesgo importante en el origen de la diabetes mellitus, por lo que los cambios en el estilo de vida, desde el sedentarismo hasta una vida físicamente activa, conllevan importantes beneficios en la prevención de dicha enfermedad. Estas evidencias han hecho que el ejercicio físico sea uno de los tratamientos iniciales recomendados en las normas internacionales para el mayor número de estos pacientes.^{6,13}

El sedentarismo también resultó ser estadísticamente significativo como factor de riesgo en este estudio, lo que se corresponde con los resultados de Agramonte Martínez⁸ quien obtuvo en su muestra una frecuencia de sedentarismo de 69,8 %. Ante esta situación se recomiendan la dieta y el ejercicio físico como tratamientos en personas con hiperglucemia leve.⁶

La agregación familiar - condición genética que se identificó en familias de casos en la serie - evidencia que la herencia poligénica pudiera considerarse el modelo causal a partir de mutaciones genéticas que predisponen y hacen, de hecho, más susceptibles a estos individuos, lo cual ha sido probado en estudios en gemelos.^{14,15}

Asimismo, se ha señalado que la expresión de la enfermedad parece ser consecuencia de una interacción entre la predisposición genética y la exposición a los factores ambientales.^{1,14,15} Los resultados de la casuística corroboran el planteamiento anterior en cuanto a los familiares afectados de primera línea del propósito.

Según Lantigua Cruz,¹⁶ la presencia de familiares afectados de primer grado se debe a la predisposición genética, es decir, la probabilidad de que sus genotipos sean más parecidos, por lo que se hace menos probable esta relación en otras generaciones. En otros casos la predisposición genética puede permanecer latente e inactiva hasta que sea activada por un evento medioambiental.

Al respecto, la probabilidad de nuevos individuos afectados en la familia es mayor mientras más personas afectadas hay en esta, lo que se explica el parecido de sus genotipos o predisposición genética, o sea, a medida que más proporción de genes se comparten, mayor es la frecuencia de aparición de la enfermedad.¹⁶ En la serie hubo un mayor número de pacientes que tenían familiares de primer grado con la enfermedad, o sea, que en la medida que se comparten mayor número de genes, más elevado es el riesgo de padecerla, lo cual evidencia la magnitud de la agregación familiar de esta entidad clínica.

Calderín Bouza *et al*¹⁷ obtuvieron como significativo que este trastorno metabólico fue muy frecuente en las personas con antecedente patológico familiar de diabetes mellitus de tipo 2 (90, para 52,9 %), en quienes, a su vez, estuvieron presentes la hiperinsulinemia (96, para 56,5 %) y la hipertrofia ventricular izquierda.

La interacción genoma-ambiente opera mediante la selección natural en la capacidad de adaptación del individuo. Si los cambios en el entorno permanecen por largo tiempo, la presión selectiva puede provocar transformaciones en el genoma que conducen a la aparición de enfermedades, con un aumento en la morbilidad y mortalidad, por ejemplo, la existencia de patrones alimentarios incorrectos durante largos períodos puede ocasionar un aumento en la incidencia de afecciones crónicas como la obesidad, las entidades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la aterosclerosis, la osteoporosis y el cáncer.¹⁸

Sobre la base de las consideraciones anteriores, puede indicarse que las enfermedades crónicas se corresponden con la interacción de varios factores de riesgo en niveles bajos o moderados y no con un solo factor de riesgo agravante.¹⁶

Respecto a la interacción genoma-ambiente quedó constatada su significancia por medio del análisis realizado en este estudio entre el factor de riesgo más significativo y los 3 primeros grados de parentesco, con lo que también se evidenció considerablemente la interacción compleja de factores genéticos y ambientales mediados por la susceptibilidad genética individual y el antecedente patológico familiar de diabetes mellitus de tipo 2.^{6,10,17}

Estos trastornos se originan en gran medida por la interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Conforme a lo expuesto por algunos autores,¹⁹ en grupos de alto riesgo la incidencia de diabetes mellitus puede reducirse mediante intervenciones dirigidas a cambiar las conductas alimentarias y la actividad física, pues pudiese ser que los individuos con un genotipo particular, susceptibles a las consecuencias metabólicas negativas de la vida sedentaria, ganasen más en cuanto a salud con cambios en su estilo de vida.

Resulta oportuno señalar que en Cuba existen grupos poblacionales con alto riesgo de padecer la enfermedad, pues desde 1960 hasta 1989 hubo un incremento en el consumo de alimentos energéticos ricos en grasas saturadas y carbohidratos refinados, pero pobres en el contenido de fibra dietética, lo cual se asoció a un incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas. Actualmente se insiste en que el ingreso de una dieta con bajo índice de azúcares, basada en polisacáridos complejos (incluidos en cereales, vegetales, leguminosas y frutas), y una adecuada preparación, así como la práctica de ejercicio físico diario, son factores que impiden, en gran medida, la instauración de la diabetes mellitus.²⁰

Puede concluirse que la identificación de la relación entre factores ambientales y genéticos en el comienzo de la diabetes mellitus de tipo 2 influye positivamente en las medidas preventivas llevadas a cabo en la atención primaria de salud en familias con un genoma predispuesto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcheco Teruel B. Genética médica y enfermedades crónicas: el camino de la prevención. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2008;2(2):3-4.
2. González Suárez R. Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20(2):40-50.
3. Domínguez Alonso E, Seuc Jo AH, Díaz Díaz O, Aldana Padilla D. La carga de la diabetes en Cuba, período 1990-2005. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008;19(2):20-4.
4. Guizar Vázquez JJ. *Genética clínica.* 3 ed. México DF: El Manual Moderno; 2003. p. 251-7.
5. Vázquez Martínez JL, Gómez Dantés H, Fernández Cantón SB. Diabetes mellitus en población adulta del IMMS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(1):13-26.
6. Licea Puig ME, Bustamante Teijido M, Lemane Pérez M. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes: aspectos clínico-epidemiológicos, patogénicos y terapéuticos. [Internet]. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008;19(1) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol19_1_08/end07108.htm
7. Reigada Martínez de Santelices A, González González F, Nicolau O, Suárez Sori B. Manifestaciones orales en portadores de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. [Internet]. *Arch Med Camagüey.* 2010;14(1) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552010000100004&script=sci_arttext
8. Agramonte Martínez M. Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2. [Internet]. *Rev Haban Cienc Méd.* 2009;8(4) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2009000400007&script=sci_arttext
9. Valdés Ramos E, Bencosme Rodríguez N. Frecuencia de la hipertensión arterial y su relación con algunas variables clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20(3):77-88.

10. Socarrás Suárez MM, Blanco Anesto J, Vázquez Vigoa A, González Hernández D, Licea Puig ME. Factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med* 2003;42(2):15-22.
11. González Suárez RM, Perich Amador P, Arranz Calzado C. Heterogeneidad de los trastornos metabólicos de las etapas iniciales de la diabetes mellitus 2. [Internet]. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20(1) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol20_1_09/end03109.htm
12. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999– 2004. *JAMA.* 2006;295(13): 1549–55.
13. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000;49(12):2208-11.
14. Álvarez Álvarez A, Pérez Pérez LM, Domínguez Alonso E, Juí JA, Pereira Roque Y, Hernández Rodríguez J, et al. Frecuencia del polimorfismo Gly1057Asp del gen IRS-2 en un grupo de la población cubana, y su relación con la diabetes mellitus 2 y el sobrepeso. [Internet]. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008;19(3) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol19_3_08/end01308.htm
15. Rodríguez Constantín A, Rodríguez Beyrís RP. Insuficiencia renal crónica en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en un área de salud. [Internet]. *Medisan.* 2009;13(6) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/san08609.htm
16. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. Herencia multifactorial. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 208-15.
17. Calderín Bouza RO, Yáñez Quesada MA, Márquez Pérez I, Senra Piedra G, Denis de Armas R, Infante Amorós A, et al. Síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. *Rev Cubana Endocrinol.* 2005;16(3) [citado 12 Ago 2011] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol16_3_05/end03305.htm
18. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:341-54.
19. Wareham NJ, Franks PW, Harding AH. Establishing the role of gene-environment interactions in the etiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(3):553-66.
20. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr.* 2004;43(Suppl 1):26-30.

Recibido: 14 octubre de 2011.

Aprobado: 21 de noviembre de 2011.

Alicia Guerra González. Policlínico Universitario "Josué País García", Micro 3, Centro Urbano "Abel Santamaría Cuadrado", Santiago de Cuba, Cuba.