

ARTÍCULO ORIGINAL

Interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2

Dra. Liset Caridad Lara O'Farrill¹, Dra. Alicia Martínez de Santelices Cuervo², Dr.C. Roberto Lardoeyt Ferrer², Dra. María Teresa Lemus Valdés³

¹Centro Provincial de Genética Médica, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba

³Centro Municipal de Genética Médica, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 presenta una alta prevalencia a nivel mundial. Es un síndrome heterogéneo de etiología multifactorial que combina factores genéticos y ambientales y que cada vez cobra mayor importancia por su morbilidad, su mortalidad y sus efectos incapacitantes, que afectan la calidad de vida de quienes la padecen y de sus familiares, y por el uso de los servicios médicos. **Objetivo:** identificar la contribución de la interacción genoma-ambiente en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Policlínico Puentes Grandes. **Métodos:** se realizó un estudio analítico de casos y controles con base poblacional desde febrero de 2015 a marzo de 2016 en el Policlínico Puentes Grandes. La información se obtuvo por un cuestionario escrito y la revisión de historias clínicas individuales. Se estudiaron 60 casos y 120 controles. **Resultados:** se constató la presencia de agregación familiar en la diabetes mellitus tipo 2, el riesgo de padecer la enfermedad fue 3,6 veces mayor cuando se tiene un familiar de primer grado afectado y 3,02 veces mayor cuando estuvo presente el factor de riesgo obesidad y el riesgo de enfermar cuando se imbricaban los factores genéticos y ambientales fue 14,12 veces mayor. **Conclusiones:** existe mayor probabilidad de presentar diabetes mellitus tipo 2 cuando coinciden los factores genéticos y ambientales porque es una enfermedad multifactorial en la que no es suficiente la presencia de factores genéticos, sino que se necesita la acción de un ambiente predisponente para expresarla. **Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; interacción gen-ambiente; epidemiología

ABSTRACT

Introduction: type 2 diabetes mellitus is the predominant form of diabetes worldwide. It is a heterogeneous syndrome of multifactorial etiology that combines genetic and environmental factors and it is increasingly important due to its morbidity, mortality and disabling effects, which affect the quality of life of those who suffer from it and of their relatives, and due to the use of medical services. **Objective:** to identify the contribution of the genome-environment interaction in the genesis of type 2 diabetes mellitus in patients of the Puentes Grandes Polyclinic. **Methods:** an analytical study of population-based case-control was conducted from February 2015 to March 2016 at the Puentes Grandes Polyclinic. Information was obtained from a written questionnaire and the review of individual medical records. We conducted a study that included 60 cases and 120 controls. **Results:** the existence of familial aggregation in type 2 diabetes mellitus was confirmed, the risk of suffering the disease was 3.6 times higher when a first degree relative was affected and 3.02 times higher when the risk factor of obesity was present and the risk of becoming ill was 14.12 times higher when genetic and environmental factors were overlapped. **Conclusions:** Type 2 diabetes mellitus is more likely to appear when genetic and environmental factors coincide because it is a multifactorial disease in which the presence of genetic factors is not enough, but the action of a predisposing environment is required to appear. **Key words:** diabetes mellitus, type 2; gen-environment interaction; epidemiology

INTRODUCCIÓN

El desarrollo económico-social y los notables avances en las ciencias médicas, junto al control de las enfermedades infecciosas y la desnutrición, han

condicionado que las enfermedades crónicas no trasmisibles sean la principal causa de morbilidad y de mortalidad en casi todo el mundo.¹

En este contexto se encuentra la diabetes mellitus (DM) tipo 2, con unas altas incidencia y prevalencia a nivel mundial. De acuerdo con la Federación Internacional de diabetes China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México son, en ese orden, los países con mayor número de afectados.²

La susceptibilidad a esta enfermedad está determinada por el efecto combinado de factores genéticos y ambientales.³⁻⁵

Es una enfermedad con grandes costos para los sistemas de salud. Las complicaciones crónicas incluyen un acelerado desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, del fallo renal, de la pérdida de la agudeza visual, de amputaciones de los miembros y de disfunción sexual eréctil.³

Cada vez cobra mayor importancia por su morbilidad, su mortalidad y sus efectos incapacitantes, que afectan la calidad de vida de quienes la sufren y de sus familiares, y por el uso de los servicios médicos.^{6,7}

La Organización Mundial de la Salud informó en enero de 2011 que el 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios y que casi la mitad corresponden a personas menores de 70 años y un 55% a mujeres; se prevé que para 2030 aumenten en un 50%.^{8,9}

La presencia de la diabetes mellitus incrementa los riesgos de presentación y agrava el pronóstico de las tres primeras causas de muerte en Cuba: las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos y las enfermedades cerebrovasculares.

En el año 2014 la prevalencia de diabetes mellitus en Cuba fue de 55,7 por cada 1 000 habitantes y fue la octava causa de muerte, con 2 210 defunciones, lo que constituyó una tasa bruta de 19,8 por 100 000 habitantes.¹ En la Ciudad de La Habana, en este mismo año, la prevalencia fue de 79,8 por 1 000 habitantes;¹⁰ específicamente en el Municipio Plaza de la Revolución hubo 995 casos nuevos y un número de casos prevalentes que sobrepasan las 13 000 personas según fuentes estadísticas del municipio.

Esta enfermedad se manifiesta con una herencia multifactorial, por lo que resulta interesante el estudio, desde la perspectiva de la Epidemiología Genética, de la contribución de la interacción genoma-ambiente en su génesis degenerativa, que es la variable que dimensiona el verdadero enfoque multifactorial y permite obtener las tablas de riesgo empírico, además de tener una alta repercusión social al evaluar los riesgos de manera individualizada. De este modo constituye el punto de partida para el asesoramiento genético de personas y familias afectadas, lo que incide en una mejor percepción del riesgo por el individuo y, por ende, en la práctica de un adecuado estilo de vida al fomentar acciones de prevención primaria, sobre todo para aquellos que tienen la predisposición genética para sufrir esta enfermedad.

El objetivo de esta investigación es identificar la contribución de la interacción genoma-ambiente en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes del Policlínico Puentes Grandes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles con base poblacional en fase confirmatoria en el período de febrero de 2015 a marzo de 2016 en el Policlínico Universitario Puentes Grandes del Municipio Plaza de la Revolución, de la Provincia Ciudad de La Habana.

La población estuvo constituida por el total de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 dispensarizados en esa área de salud. La muestra se obtuvo a través de un muestreo probabilístico, tipo aleatorio simple, y quedó formada por los pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de diabetes mellitus tipo II con ausencia de otra enfermedad crónica no transmisible.

Para la selección de los controles se aplicó la técnica de apareamiento dos controles por cada caso (2:1). Se seleccionaron los controles al mismo tiempo que los casos (técnica de muestreo por densidad) y estuvieron apareados con el

caso respecto a la edad (+/-cinco años), al sexo y al lugar de procedencia (preferiblemente de la misma población de la que se obtendrán los casos).

n=60 (casos)

n=120 (controles)

Para la recolección de la información se confeccionó un cuestionario que incluyó los datos generales del paciente así como aspectos clínicos, epidemiológicos y genealógicos de la diabetes mellitus tipo 2 en esta región.

Se estudiaron variables clínico-epidemiológicas (grupo de edades, sexo, color de la piel, nivel de escolaridad, ocupación y edad de diagnóstico de la enfermedad), genéticas (vía de transmisión de la diabetes mellitus tipo 2, antecedentes de DM tipo 2 en familiares de primer, segundo y tercer grado de parentesco y antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en el cónyuge del propósito) y ambientales (obesidad, actividad física, dieta rica en azúcares refinados, dieta rica en grasas saturadas, dieta pobre en vegetales, hábito de fumar y alcoholismo).

La información recogida se plasmó en una base de datos confeccionada en Excel 2010, los procesamientos estadísticos se realizaron en el paquete SPSS versión 20.0 y Statistica 8.

Las variables clínico-epidemiológicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se estudiaron a través de la estadística descriptiva, se calcularon los por cientos en variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión cuando se trató de variables cuantitativas.

La contribución de los factores genéticos se identificó al realizar estudios de agregación familiar general de casos y controles y estudios de agregación familiar particular según las clases de familia, fundamentalmente hermanos carnales, primos hermanos y cónyuge. En el primer diseño se determinó si existía agregación familiar como primera evidencia epidemiológica de la contribución de factores genéticos en la aparición de la enfermedad y en el segundo se determinó la agregación familiar debido a factores genéticos y no a factores ambientales. En ambos diseños se excluyeron los propósitos (casos y controles) y se estudió la presencia o la ausencia de la enfermedad en los familiares de los casos y de los controles.

Se construyeron las tablas de contingencia y se calculó Chi cuadrado (H_0 : no hay agregación familiar, H_a : hay agregación familiar); si la relación es estadísticamente significativa se calcula el Odd Ratio (OR) o la fracción de Momios (mide magnitud de asociación).

	Familiares de los casos	Familiares de los controles
Diabetes mellitus tipo II presente	a	b
Diabetes mellitus tipo II ausente	c	d

$$OR=(a*d)/(c*b)$$

Se empleó la dódima de Ji cuadrado de Pearson para determinar la asociación estadística entre los factores de exposición ambiental y el status de la enfermedad, con un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Si la asociación fue estadísticamente significativa ($p<0,05$) se calcularon los estadígrafos de magnitud de asociación: Odds Ratio. Si $OR>1$ se consideró factor de riesgo.

Para comprobar si la interacción de un genoma predisponente y los factores ambientales adversos incrementarían el riesgo de padecer la enfermedad se realizó un estudio de interacción genoma-ambiente de casos y controles.¹¹

Se procedió a calcular el Odds Ratio de la interacción del genoma (g) y el ambiente (a) observado OR_{ga} (o). Para la determinación del componente genético se consideró como genoma presente la existencia de familiares de primer grado del propósito afectados de diabetes mellitus tipo 2 y como ambiente presente la existencia del factor de riesgo ambiental de mayor Odd Ratio relacionado con la aparición de la enfermedad. En este caso solo se trabajó con los propósitos, tanto casos como controles, que cumplieron con los criterios citados anteriormente.¹²

Factor de riesgo ambiental (obesidad)	Susceptibilidad genética (presencia de familiares de primer grado afectados)	Casos	Controles	OR
-	-	a	b	1
-	+	c	d	ORg
+	-	e	f	ORa
+	+	g	h	ORga

- Ausente; + Presente

$ORg=(c*b)/(a*d)$

$ORa=(e*b)/(a*f)$

$ORga=(g*b)/(a*h)$

La interacción fue estadísticamente significativa bajo el método multiplicativo si el ORga (o) es mayor que el ORga (e). El ORga (e) se estimó a partir del producto del OR cuando el genoma estuvo presente y el ambiente ausente (ORg) y el OR cuando el genoma estuvo ausente y el ambiente presente (ORa).

$ORga(o) > ORga(e)$ y el $ORga(e) = ORg \times ORa$

Si $ORga(o) > ORga(e)$ entonces hubo evidencias para pensar que el efecto simultáneo de ambos factores excedió el efecto separado bajo el supuesto de no interacción en escala multiplicativa.

La interacción fue estadísticamente significativa bajo el método aditivo si el ORga (o) es mayor que el ORga (e). El ORga (e) se estimó a partir de la suma del OR cuando el genoma estuvo presente y el ambiente ausente (ORg) más el OR cuando el genoma estuvo ausente y el ambiente presente (ORa).

$ORga(o) > ORga(e)$ y el $ORga(e) = ORg + ORa$

A todos los estadígrafos referidos se les calculó el intervalo de confianza para un 95% ($Z=1,96$).

Los resultados se presentaron en forma de tablas y gráficos diseñados al efecto.

Durante el estudio se cumplió estrictamente con el proceso de consentimiento informado y confidencialidad de la información. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

Se estudió un total de 180 personas distribuidas en 60 casos y 120 controles.

De los 60 diabéticos estudiados el 63,3% eran del sexo femenino y el 36,7% del masculino. El 76,7% tenía más de 50 años de edad y la mayor concentración estaba en el grupo etario de 50 a 54 años (21,7%), seguido por los grupos de 70 a 74 y 75 años y más, ambos con un 15%.

El promedio de edad de los pacientes diabéticos fue de 60 años, mientras que en los controles fue de 55. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,061471$) entre ambos grupos, por lo que su selección no constituyó un factor de sesgo.

La edad media de diagnóstico de los casos con diabetes mellitus tipo 2 fue de 46 años, la edad mínima fue de 20 años y la máxima de 75 años, con una desviación estándar de $\pm 12,9$ años.

En la tabla 1 se hace referencia al origen de la enfermedad en los casos estudiados. El 66,7% la heredó por vía materna y el 11,7% por la paterna. En el 11,7% de los casos no se pudo constatar la vía de transmisión de la enfermedad porque no existían antecedentes de familiares afectados.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según el origen de la enfermedad

Origen de la DM tipo 2	Frecuencia absoluta	%
Vía materna	40	66,7
Vía paterna	7	11,7
Mixta	6	10,0
Ninguna	7	11,7
Total	60	100

Fuente: cuestionario

Al realizar el estudio de agregación familiar según los grados de parentesco se observó que el 25,5% de los familiares de primer grado de los casos también padecían la enfermedad, mientras que esta condición solo ocurrió en el 8,7% de los familiares de primer grado de los controles. Existió una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de casos afectados con diabetes mellitus tipo 2 y familiares de primer, segundo y tercer grados de parentesco afectados, lo que pone de manifiesto la presencia de agregación familiar entre los familiares de los casos estudiados en esta población, respaldada además por la magnitud de esa asociación. El riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 para este grupo de estudio es 3,6 veces mayor cuando se tiene un familiar de primer grado afectado; el riesgo disminuye a medida que se alejan los grados de parentesco (tabla 2).

Tabla 2. Análisis de la agregación familiar según el grado de parentesco

Antecedentes familiares	Casos		Controles		χ^2	p	OR
	No.	%	No.	%			
Primer grado	102/400	25,5	66/761	8,70	59,98	0,0000*	3,6
Segundo grado	81/1127	7,19	54/1988	2,72	34,68	0,0000*	2,8
Tercer grado	39/795	4,90	28/1380	2,03	13,98	0,0002*	2,5

*Resultado estadísticamente significativo

Fuente: cuestionario

Al analizar los resultados del estudio de agregación familiar según las clases de familia se encontró que el 68,3% de las madres de los casos eran diabéticas, mientras en los controles solo el 18,3% lo fueron. Otro de los hallazgos interesantes es que existió una tendencia significativa a la agregación familiar por la vía materna: se constató un aumento del riesgo de padecer esta enfermedad en los casos cuando se tienen afectados una madre, una abuela materna, un abuelo materno y, en menor medida, cuando el padre, los hijos, los hermanos, los tíos o los primos están afectados. El riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 es 9,61 veces mayor cuando se tiene una madre afectada; en contraste, cuando se tiene un padre afectado el riesgo es solo 4,06 veces mayor (tabla 3). No se encontró relación estadísticamente significativa cuando el propósito tenía afectado a su cónyuge, su abuela paterna, su abuelo paterno o sus nietos.

Tabla 3. Análisis de la agregación familiar según las clases de familia

Clases de familias	Casos		Controles		χ^2	p	OR
	No.	%	No.	%			
Madre	41/60	68,3	22/120	18,3	43,96	0,0000*	9,61
Padre	9/60	15,0	5/120	4,20	6,54	0,0105*	4,0
Hermanos carnales	43/161	26,7	33/379	8,70	30,28	0,0000*	3,82
Hijos	9/119	7,60	6/262	2,30	6,02	0,0142*	3,49
Abuela materna	17/60	28,3	6/120	5,00	19,54	0,0000*	7,51
Abuelo materno	5/60	8,30	2/120	1,67	4,76	0,0292*	5,36
Abuela paterna	6/60	10,0	6/120	5,00	1,61	0,2049	
Abuelo paterno	1/60	1,70	3/120	2,50	0,13	0,7207	
Nietos	0/93	0,00	0/199	0,00	-		
Tíos	48/507	9,50	28/895	3,10	25,37	0,0000*	3,24
Sobrinos	4/287	1,40	9/654	1,40	0,00	0,9830	
Primos hermanos	39/795	4,90	28/1380	2,00	13,98	0,0002*	2,5
Cónyuge	7/50	14,0	13/89	14,6	0,01	0,9221	

*Resultado estadísticamente significativo

Fuente: cuestionario

En el análisis de los factores ambientales la actividad física baja obtuvo el mayor por ciento y estuvo presente en el 80% de los diabéticos y en el 58,9% de los controles.

Los factores ambientales que tuvieron una relación estadísticamente significativa con la diabetes mellitus tipo 2 fueron la obesidad, el pobre consumo de vegetales y la dieta rica en grasas saturadas y azúcares refinados, así como la actividad física baja. No se encontró relación estadísticamente significativa cuando estuvo presente el hábito de fumar y el consumo de alcohol.

En la casuística el factor ambiental que más aumentó la probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 fue la obesidad, con un riesgo 3,02 veces mayor (tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo ambientales en la diabetes mellitus tipo 2

Factores de riesgo	casos (n=60)		controles (n=120)		Total (180)		χ^2	p	OR
	No.	%	No.	%	No.	%			
Pobre consumo de vegetales	34	56,7	39	32,5	73	40,6	9,69	0,0019*	2,72
Obesidad	35	30,0	38	7,50	73	15,0	11,8	0,0006*	3,02
Hábito de fumar	24	40,0	37	30,8	61	33,9	1,5	0,22	
Actividad física baja	48	80,0	72	60,0	106	58,9	7,2	0,0073*	2,67
Dieta rica en grasas saturadas	33	55,0	36	26,7	69	36,1	10,58	0,0011*	2,85
Dieta rica en azúcares refinados	34	56,7	37	30,8	71	39,4	11,18	0,0008*	2,93
Bebedor social y patológico	23	38,3	30	25,0	53	29,4	3,42	0,0643	

*Resultado estadísticamente significativo
Fuente: cuestionario

El estudio de interacción genoma-ambiente se llevó a cabo con el factor de riesgo ambiental que obtuvo mayor Odd Ratio (la obesidad) y el factor genético (la presencia de familiares de primer grado afectados) -tabla 5-.

El Odd Ratio mayor se obtuvo cuando existió interacción entre el factor de riesgo obesidad y el antecedente de familiares de primer grado afectados. Cuando se aplicó el método multiplicativo y aditivo se obtuvo que el Odd Ratio de la interacción genoma-ambiente observado fue mayor que el esperado, lo que sugiere una interacción estadísticamente significativa en ambos métodos.

Tabla 5. Interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2

	Casos	Controles	OR	
No obesos + familiares de primer grado no afectados	8	60	1	
No obesos + familiares de primer grado afectados	17	22	5,80	ORg
Obesos + familiares de primer grado no afectados	3	21	1,07	ORa
Obesos + familiares de primer grado afectados	32	17	14,12	ORga
Total	60	120		
Método multiplicativo		ORga(o) 14,12	ORga(e) 6,2	
		14,12 > 6,2		
Método aditivo		ORga(o) 14,12	ORga(e) 6,9	
		14,12 > 6,9		

ORg: Odd Ratio del genoma
ORa: Odd Ratio del ambiente
ORga: Odd Ratio del genoma-ambiente
ORga (o): Odd Ratio del genoma-ambiente observado
ORga (e): Odd Ratio del genoma-ambiente esperado
Fuente: cuestionario

A raíz de los resultados obtenidos en el estudio de interacción genoma-ambiente en un individuo con el antecedente de un familiar de primer grado afectado el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 es 5,8 veces mayor; si solamente presenta el factor ambiental obesidad el riesgo es 1,07 veces mayor, pero si coinciden en el individuo ambos factores (genético y ambiental) entonces el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 es 14,12 veces mayor (figura).

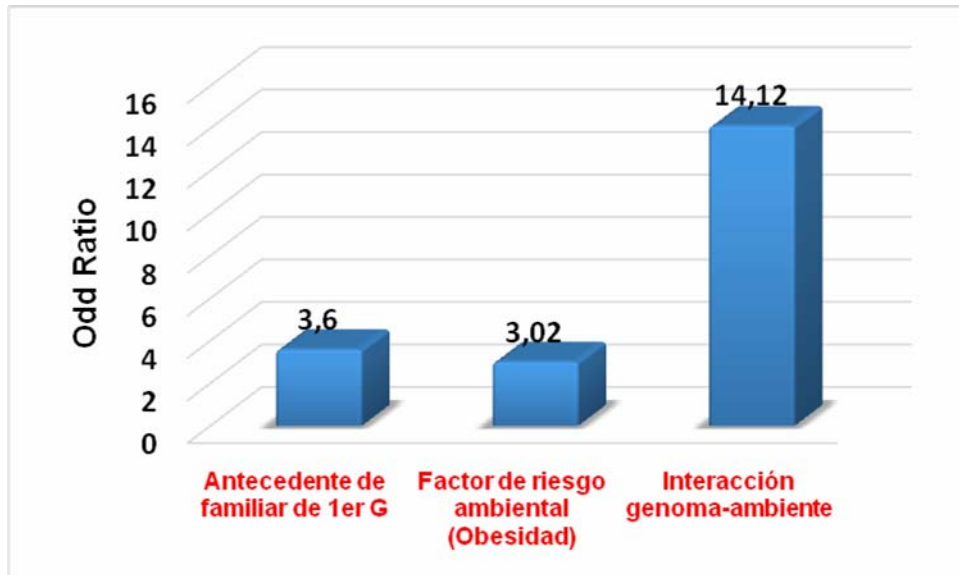


Figura. Interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2

DISCUSIÓN

En Cuba, en los últimos años, se ha informado un aumento de la diabetes mellitus tipo 2 en el sexo femenino respecto al masculino; en el Anuario estadístico del año 2014 se informa una mayor prevalencia de la diabetes mellitus entre las féminas, 66,3 de cada 1 000 habitantes, y solo se informó 45,1 hombres afectados por cada 1 000 habitantes. Esta distribución también ha sido observada en otras publicaciones.¹³⁻¹⁸

El mayor por ciento de afectados del sexo femenino pudiera estar relacionado con las diferencias biológicas existentes entre ambos sexos, a lo que contribuyen tanto los cromosomas sexuales como los autosómicos; desde este punto de vista el sexo puede considerarse una variable ambiental que incluye diferencias celulares, metabólicas, fisiológicas, anatómicas y conductuales entre hombres y mujeres, por lo que pudiera interactuar con el genotipo de manera similar a otros factores ambientales.¹⁸

En la presente investigación existe una mayor concentración de los casos afectados por encima de los 50 años y, a pesar de que la edad no constituye directamente un factor de riesgo, es necesario no desestimarla pues es referido por autores que el envejecimiento, unido a la presencia de hábitos inadecuados del estilo de vida, son factores que pudieran asociarse a que la diabetes mellitus tipo 2 aparezca con más frecuencia en las poblaciones.⁹

El envejecimiento resulta en una pérdida progresiva de la fuerza y la masa muscular, proceso al que se le denomina sarcopenia, y tiene una etiología compleja que envuelve a mecanismos neuronales, hormonales, inmunológicos y nutricionales y a la actividad física. La pérdida de la masa muscular en el envejecimiento está asociada con un incremento del tejido graso que ha sido relacionado con la pérdida de la sensibilidad a la insulina.¹⁹

La relación entre la sarcopenia y la resistencia a la insulina es un proceso complicado mediado por varios factores como la disfunción mitocondrial, las especies reactivas del oxígeno, los subtipos de adipocitos y las adipocinas. Aunque la sarcopenia puede no ser la causa primaria de la resistencia a la insulina en el músculo en la adultez, la pérdida de masa muscular puede ser considerada un factor agravante en esta situación.¹⁹

En opinión de los autores los resultados obtenidos concernientes a la edad media de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no se diferencian de los expuestos por otros investigadores, lo que pudiera justificarse porque esta es una enfermedad multifactorial de aparición tardía, entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, a la que contribuyen múltiples factores de riesgo como el envejecimiento, con sus cambios bioquímicos a nivel celular. Además, se debe tener presente el nivel cultural de las poblaciones, lo que podría influir en las diferencias planteadas respecto a la presentación más temprana de la enfermedad en países en desarrollo al compararlos con los desarrollados.

En esta serie hubo un mayor por ciento de los casos que heredaron la diabetes mellitus tipo 2 por la vía materna, hallazgo que ha sido referido por algunos autores.^{20,21}

Es importante destacar que en el 11,7% de los casos no se pudo constatar la vía de transmisión de la enfermedad pues no se recogieron antecedentes de algún familiar afectado, pero en cinco de estos siete pacientes fue referida la presencia de un estrés psicológico intenso previo al debut de la enfermedad producto de diferentes situaciones como accidentes, el advenimiento de la muerte inesperada de algún miembro de la familia y, en la mayoría de los casos, relacionado con el cuidado paliativo de familiares afectados por cáncer.

Todo este escenario pudiera justificar, en alguna medida, el inicio de la enfermedad porque el estrés produce una descarga hormonal importante en el organismo y provoca la pérdida de la homeostasis al afectar tejidos y órganos involucrados en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2.

Autores plantean que un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés provoca un incremento de la secreción de cortisol, hormona que promueve la síntesis de glucosa hepática y de lípidos, mientras que inhibe la síntesis del glucógeno y la secreción de insulina. Además, el cortisol interfiere, a distintos niveles, con la acción de la insulina, por lo que su exceso puede inhibir la efectividad de sus acciones periféricas.²²

Estudios realizados por Kahl y colaboradores han demostrado que existe una fuerte asociación entre la depresión y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. La depresión ha sido descrita como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de esta enfermedad, con un riesgo 1,6 veces mayor. La prevalencia de desorden depresivo o ansiedad es aproximadamente 60% mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 respecto a la población general.²³

Para el análisis de los factores genéticos se realizaron estudios de agregación familiar general y particular. En esta investigación el hecho de encontrar una mayor agregación familiar cuando están afectados los familiares de primer grado respecto a los restantes grados de parentesco está dado porque contienen un mayor número de genes en común (comparten el 50% de sus genes) respecto a los familiares de segundo grado (25% de genes en común) y tercer grado de parentesco (12,5% de genes en común), de modo que el miembro de una familia en la que existen varias personas afectadas con diabetes mellitus tipo 2 tiene un riesgo mayor de ser diabético comparado con el riesgo que presenta un individuo de la población general y si los familiares diabéticos tienen una relación de parentesco de primer grado con ese paciente el riesgo aumenta aún más.

Estudios sobre la interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2 realizados en las Provincias de Santiago de Cuba, Camagüey, Mayabeque, La Habana y Pinar del Río demostraron la presencia de una fuerte contribución de los factores genéticos en la aparición de esta enfermedad.^{6,17,18,24-26}

Los hallazgos de una agregación preferencial de la diabetes mellitus tipo 2 por vía materna en los casos encontrados en esta serie pudieran estar relacionados con estudios realizados que asocian varias mutaciones en el genoma mitocondrial con la diabetes y la pérdida neurosensorial de la audición. La mutación más común en el gen del ARNt mitocondrial (Leu-UUR), A3243G, asocia a la diabetes mellitus con la herencia materna.²⁸

Otros autores relacionan estos hallazgos con posibles mecanismos epigenéticos a través de la expresión diferencial de esta enfermedad según el sexo de los progenitores.²⁸

Es importante destacar que aunque los estudios generales de agregación familiar solo demuestran su presencia, sin discriminar en sus causas (genéticas o ambientales), los estudios de agregación familiar particular acercan un poco más a su origen, a partir de que los cónyuges comparten más ambiente con los propósitos, mientras los primos hermanos comparten más genes que ambiente, por lo que en este estudio, y a raíz de los datos presentados, se puede decir que la agregación familiar en este caso se debe más a factores genéticos que ambientales porque se encontró una relación estadísticamente significativa entre primos hermanos de los casos, mientras la relación entre cónyuges no resultó significativa.

La susceptibilidad genética en la diabetes mellitus tipo 2 está determinada por variantes genéticas comunes en múltiples loci con un efecto aditivo. A través de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) se ha logrado determinar alrededor de 36 genes que contribuyen al riesgo genético de esta enfermedad.²⁹

En la casuística el factor ambiental que más aumentó la probabilidad de padecer la enfermedad fue la obesidad, lo que coincidió con estudios de interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2 realizados en las Provincias de Camagüey y Santiago de Cuba.¹⁸

Una de las respuestas de por qué la obesidad contribuye a la diabetes mellitus tipo 2 está en la liberación por los adipocitos de adipocinas pro-inflamatorias como la resistina, la leptina, el factor de necrosis tumoral (FNT- α) y la interleucina-6, entre otras; todas han sido relacionadas con desórdenes metabólicos como la diabetes.³⁰

Al realizar el estudio de la interacción genoma-ambiente se pudo constatar un mayor riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 cuando se imbricaban ambos factores (genéticos y ambientales) que cuando se presentaban de manera independiente; hallazgo que coincidió con varias investigaciones realizadas en otras partes de Cuba.^{5,6,17,18,25,31}

Es lógico pensar que este hallazgo está en correlación con la etiología de una enfermedad de herencia multifactorial en la que el componente genético obtenido por la acción aditiva de múltiples genes es modulado por la presencia de factores ambientales adversos; en disímiles ocasiones son estos últimos los disparadores de la expresión de los genes.

CONCLUSIONES

Cuando se tiene el antecedente de un familiar de primer grado afectado el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 es mayor respecto a la población general, lo mismo ocurre cuando está presente el antecedente de tener la madre afectada; la obesidad fue el factor ambiental que más aumentó el riesgo de presentar esta enfermedad. Cuando el componente genético y el ambiental coincidieron en el mismo individuo el riesgo de enfermar fue mayor que cuando ambos factores se encontraban por separados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casanova Moreno MC, Trasancos Delgado M. Ancianos con diabetes mellitus de tipo 2: retos actuales para la salud pública cubana. *Medisan* [Internet]. 2013 Ago [citado 19 Feb 2015];17(8):2093-2095. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000800001
2. Rojano García L, Unikel Santoncini C, Reidl Martínez LM. El proceso de autorregulación de la alimentación en diabetes tipo 2. *Alternativas en Psicología* [Internet]. 2015 Ago [citado 16 Abr 2016];18(33). Disponible en: <http://www.alternativas.me/attachments/article/100/3%20-%20El%20proceso%20de%20autorregulaci%C3%B3n%20de%20la%20alimentaci%C3%B3n%20en%20diabetes%20tipo%202.pdf>
3. Souza BM, Brondani LA, Bouças AP, Sortica DA, Kramer CK, Canani LH, et al. Associations between UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, Ala55Val and Ins/Del, and UCP3 -55C/T Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: Case-Control Study and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 19 Feb 2015];8(1):e54259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554780/>
4. González Rodríguez I. Contribución del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2. Propuesta de un estrategia preventiva-educativa [tesis]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica; 2013.
5. Menéndez García R, Gómez Vázquez D, Lardoeyt Ferrer R. Contribución de la interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2015 May-Jun [citado 16 Abr 2016];19(3):465-477. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000300010

6. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* [Internet]. 2013 Dic [citado 19 Feb 2015];4(6):270–281. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874486/>
7. Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Alfonso Figueredo E, Céspedes Cuenca Y, Ardevol Proenza E. Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2015 Abr-Jun [citado 16 Abr 2016];54(2):151-166. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000200006
8. Merakou K, Koutsouri A, Antoniadou E, Barbouni A, Bertias A, Karageorgos G, et al. Sense of coherence in people with and without type 2 diabetes mellitus: an observational study from Greece. *Ment Health Fam Med* [Internet]. 2013 Ene [citado 19 Feb 2015];10(1):3-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822667/>
9. Alfonso Perdomo O, De la Barca Barrera M, Ramos Collado CA, Ruíz Ramos MC, Alvarado Pérez Y. La coagulación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2014 [citado 19 Feb 2015];8(2). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/121/127>
10. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Esam HP, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2014 Nov [citado 16 Abr 2016];5(6):714–721. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422773>
11. Franks PW. Gene × environment interactions in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2011 Dec [citado 16 Abr 2016];11(6):552-61. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-011-0224-9>
12. Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 1998 [citado 16 Abr 2016];3(1):26-34. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/1998.v3n1/26-34/es>
13. Andrade Flores JA, Rogés-Machado RE, Pérez-Yáñez LM, García-Hernández RA, García-Roblejo FN. Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 2. *CorSalud* [Internet]. 2014 Jul-Sep [citado 19 Feb 2015];6(3):223-228. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/158/369>
14. Chang Vázquez A, Williams Vaillant IM, Domínguez González EJ. Caracterización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesos o con sobrepeso, de Aserradero del municipio Guamá, Santiago de Cuba. *Panorama Cuba y Salud* [Internet]. 2011 [citado 16 Abr 2016];6(Especial):11-13. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/332/pdf>
15. Ariza E, Camacho N, Londoño E, Niño C, Sequeda C, Solano C, et al. Factores asociados a control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* [Internet]. 2005 [citado 16 Abr 2016];21:28-40. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4109/5674>
16. Mogre V, Salifu ZS, Abedandi R. Prevalence, components and associated demographic and lifestyle factors of the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2016];13:80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054102>
17. Hernández Castillo Y, Lardoeyt Ferrer R, Rosado Ruiz-Apodaca I, Martínez de Santelices A. Interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una población del municipio Jaruco, 2008-2009. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2012 [citado 25 Abr 2016];6(1):31-39. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v6n1/050112.pdf>
18. Quirós Rodríguez Y, Lardoeyt Ferrer R, Arrieta García R, Medina Alí FE. Influencia de la interacción del genoma y el ambiente en la Diabetes Mellitus tipo 2 en un municipio de la provincia de Camagüey. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2011 [citado 25 Abr 2016];5(1):25-30. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v5n1/rcgc040111.pdf>
19. Dardano A, Penno G, Del Prato S, Miccoli R. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2014 Mar [citado 25 Abr 2016];6(3):187-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753144>
20. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Brun DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Jun [citado 19 Feb 2015];34(6):e61–e99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114322/>

21. Wiebe JC, Wägner AM, Novoa Mogollón FJ. Genética de la Diabetes Mellitus. Nefrología [Internet]. 2011 [citado 16 Abr 2016];2(1):111-119. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-suplementosextra-articulo-genetica-diabetes-mellitus-X2013757511002452>
22. Álvarez Álvarez AM, González Suárez RM, Marrero Falcón MA. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2010 Ene-Abr [citado 19 Feb 2015];21(1):80-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100007&lng=es
23. Kahl KG, Schweiger U, Correll C, Müller C, Busch ML, Bauer M, et al. Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. Brain Beba [Internet]. 2015 Ene [citado 16 Abr 2016];5(3):e00306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642391>
24. Tejeda Dilou Y, Del Río Monier Y, Lardoeyt Ferrer R, Núñez Copo AC. Propuesta de una estrategia preventivo-educativa para la interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. Medisan [Internet]. 2013 Jul [citado 19 Feb 2015];17(7):1095. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000700010
25. Lemus Valdés MT, Llanos Hernández I, Lardoeyt Ferrer R. Interacción genoma-ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2 en una población del municipio Plaza de la Revolución. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2015 Oct-Dic [citado 16 Abr 2016];34(4):298-312. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000400001
26. Guerra González A, Núñez Copo AC, Frómata Montoya C, Echavarría Estenoz D, Lardoeyt Ferrer R. Interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. Medisan [Internet]. 2012 Feb [citado 25 Abr 2016];16(2):[aprox. 9p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200007
27. Barroso I. Genetic of type 2 diabetes. Diabet Med [Internet]. 2005 May [citado 19 Feb 2015];22(5):517-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842505>
28. Lango H, Weedon MN. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice. J Internal Med [Internet]. 2007 [citado 16 Abr 2016];263(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.uc.pt/en/fmuc/phdhs/Courses/genetics/Complex_diseases_and_GWA.pdf
29. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. Eur J of Clin Invest [Internet]. 2011 Jun [citado 25 Abr 2016];41(6):679-692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198561>
30. Urquidez Romero R, Esparza Romero J, Valencia ME. Interacción entre genética y estilo de vida en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2: El estudio en los indios Pima. Rev Cienc Biológ Salud [Internet]. 2015 [citado 16 Abr 2016];17(1):40-46. Disponible en: <https://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/17>
31. Valdés Afont RE. Interacción genoma-ambiente en la Diabetes Mellitus tipo 2. Propuesta de un estrategia preventiva-educativa [tesis]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica; 2012.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 30-4-2018

Aprobado: 20-8-2018

Liset Caridad Lara O´Farrill. Centro Provincial de Genética Médica. Calle 1ra e/ A y B, Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42221456 lisetlo@infomed.sld.cu