

Predicción de Diabetes Tipo I en Argentina

Prevalencia de marcadores de riesgo genéticos e inmunológicos en familiares sanos de diabéticos tipo 1

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO ESCUDERO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES - 2000

Estudio multicéntrico: PREDI-C-DIAB

Autores: Grosembacher L.A., Migliano M., Ramos O., Raizman H., Herrera M., Botazzo G., Tarruela J., Cayssials A., Doval A., Alvarez A., Ferraro M., Eandi M.L., Trífone L., Tonietti M., Litwak L.

Servicios de: Endocrinología y Medicina Nuclear y Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires; Endocrinología del Hospital Posadas, Provincia de Buenos Aires, Nutrición del Hospital P. Eleizalde de Buenos Aires; Nutrición del Hospital R. Gutierrez de Buenos Aires.

Objetivo

Identificar a individuos con alto riesgo de desarrollar DBT-1, mediante la determinación de marcadores genéticos HLA clase II DQ, y marcadores inmunológicos ICA, IAA, GADA e IA2, en familiares sanos de primer grado (FS 1ºG) de diabéticos tipo 1 (DBT-1) y evaluar su prevalencia.

Con este fin, constituimos un grupo multicéntrico (PREDI-C-DIAB), integrado por servicios pediátricos y de adultos que asisten a pacientes diabéticos tipo 1.

Población y Metodología

Se convocaron a 387 FS 1ºG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de DBT-1, perteneciente a 131 familias. Aceptaron participar 294 FS 1ºG, el 42.2 % hombres, entre 1 y 40 años ($x \pm DS$: 20.35 \pm 12.45 años), sin diabetes ni intolerancia a la glucosa oral (según criterios diagnósticos del DATA group). Se incluyeron individuos cuya ascendencia fuera de origen caucásico, hispano-italiano (la más prevalente en Argentina).

Se evaluó:

a) la presencia o ausencia, en leucocitos periféricos, de alelos DQ con o sin ácido Aspártico en la posición 57 de la cadena beta (294 individuos) y de Arginina en la posición 52 de la cadena alfa (90 individuos). El análisis de antígenos HLA se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se logró completar la tipificación del par de alelos HLA-DQB1 en 213 individuos y de un alelo DQB1 en 50 individuos, totalizando 263 individuos a quienes se les tipificó uno o ambos alelos. Se completó la tipificación de ambos alelos DQA1 en 84 individuos.

b) autoanticuerpos ICA, GADA, IA2-A y AAI (288 individuos).

ICA: medido por inmunofluorescencia indirecta, sobre secciones de páncreas de individuos grupo O. El umbral de detección fue de 5 U JDF.

GADA: fue evaluado mediante un GAD-65 recombinante humano marcado, que usa un DNA de GAD-65. Se considero valor positivo, cuando era superior a 10 LH-u.

IA2-A: se evaluó en forma similar al GADA, mediante un clon DNA recombinante de IA-2ic. Considerándose positivo valores superiores a 10 LHu.

IAA: se analizo de la siguiente manera: 5 ul de suero y el correspondiente standard fueron incubados a 4 °C durante 72 hs. y luego los complejos inmunes fueron precipitados usando proteína A. Después de 5 lavados los precipitados fueron contados con un contador gamma por 10 min. Los resultados se expresaron como IAA positivos o negativos.

Se calculó la prevalencia de cada uno de los alelos HLA-QB1 y DQA1, de sus combinaciones y además la de los autoanticuerpos solos o combinados entre sí El cálculo de la muestra (nivel de confianza del 99% para el número de familiares en quienes se evaluó alelos DQB1 y autoanticuerpos) y de las correspondientes prevalencias fue realizado mediante el programa para estudios epidemiológicos EPI-INFO, 1995.

RESULTADOS

Los alelos HLA-DQB1 considerados de riesgo, según estudios previos en población argentina, más prevalentes entre los FS1ºG fueron 0302 y 0201 y su combinación alélica 0201/0302, se presentó significativamente con mayor frecuencia (24.4%).

Los alelos HLA-DQB1 considerados como protectores por su baja prevalencia en los enfermos, fueron 0602, 0503 y 0304, con una baja frecuencia en FS1ºG.

Los alelos HLA-DQA1 más prevalentes fueron, los heterodímeros 0501 y 0301 (48.8 % y 46,6% respectivamente) en FS 1ºG. Las combinaciones 0501/0301 y 0301/0101 fueron las más prevalentes entre las 19 combinaciones encontradas.

El 16,6% de los FS 1ºG presentaron autoanticuerpos positivos y las frecuencias de cada uno de ellos y la de su forma de presentación, solos o combinados, se describen en las siguientes tablas 1 y 2 respectivamente:

AUTOANTICUERPOS	PREVALENCIA % (n)
ICA > 5 U JDF	3.8 (11)
GADA	4.9 (14)
IA2 -A	10.1 (29)
IAA	3,1 (9)

TABLA Nº 1. Prevalencia de autoanticuerpos ICA, GADA, IA2-A e IAA en 288 familiares sanos de diabéticos tipo 1.

ICA: islet cell antibody.

JDF: Juvenile Diabetes Foundation.

GADA: glutamic acid decarboxylase autoantibody.

IA2-A: autoantibody to tyrosine phosphate.

IAA: insulin autoantibody.

Nº de Anticuerpos positivos	PREVALENCIA % (n)
1	13.2 (38)
2	2.4 (7)
3	0.3 (1)
4	0.7 (2)
1+2+3+4	16.6 (48)

TABLA Nº 2. Prevalencia de las distintas formas de presentación de los autoanticuerpos positivos en 288 familiares sanos de diabéticos tipo 1.

DISCUSION

Establecer la prevalencia de marcadores genéticos e inmunológicos, en FS 1ºG de pacientes con DBT-1, nos permite reconocer a individuos con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y plantear programas de intervención con fines preventivos.

La prevalencia del alelo de riesgo DQB1 0302 y su combinación con el alelo DQB1 0201 (entre 28 combinaciones analizadas) en FS 1ºG fue similar a la de los diabéticos. Por lo tanto, el riesgo de padecer DBT-1 en FS 1ºG, estaría vinculado al Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

La prevalencia del alelo protector DQB1 0602 en FS 1ºG fue más baja (1,9%) que en otras poblaciones caucásicas (ej: 9,5% en FS 1ºG norteamericanos). Podríamos inferir una menor protección para padecer DBT-1 en la población estudiada.

La prevalencia de los autoanticuerpos ICA, con un umbral de detección a partir de 5 U JDF, en nuestra población de FS 1ºG fue similar a la observada en otras poblaciones caucásicas.

Un rasgo característico en FS 1ºG de nuestra población, fue la elevada frecuencia del autoanticuerpo IA2.

Comentario del Dr. Luis Grosembacher

Médico del Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear - Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente autorizado de la UBA. Miembro de la Comisión Directiva de la Soc. Argentina de Diabetes. Médico especializado en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes - International Diabetes Federation).

Estos son los primeros datos epidemiológicos sobre marcadores de riesgo genético e inmunológico, realizados en individuos con riesgo de desarrollar DBT-1 (FS 1G) en argentina y es la base para el desarrollo de futuros proyectos de prevención de DBT-1 en población caucásica argentina.

Si bien diferentes programas de prevención de DBT-1, con insulina oral o parenteral (DPT) o con nicotinamida (ENDIT) se encuentran aún en etapa experimental, consideramos que la identificación y seguimiento de individuos portadores de marcadores genéticos e inmunológicos que confieren riesgo de padecer DBT-1, es el paso inicial, previo al inicio de cualquier programa preventivo de la enfermedad.