

Diabetes, genética e inmunidad

Cuando en el siglo I de nuestra era el médico hipocrático Aretaios de Kapadocia definía a la diabetes como "una enfermedad misteriosa", se refería, muy probablemente, a la Diabetes Mellitus de Tipo 1 o insulino dependiente, un cuadro agudo o subagudo que, hasta el descubrimiento y posterior uso de la insulina en 1922, determinaba la muerte de los afectados poco después de su diagnóstico.

Con el posterior conocimiento de la enfermedad, la diabetes de Tipo 1, también llamada infanto-juvenil, ácido-cetósica, magra o insulino dependiente, y la diabetes de Tipo 2, no insulino dependiente, cetoresistente, grasa o del adulto, fueron consideradas como formas clínicas de una sola enfermedad. En forma gradual, sin embargo, las diferencias entre ambas entidades permitieron sospechar una etiopatogenia diferente para cada una de ellas, con un común denominador: la hiperglucemia, por ausencia absoluta, en un caso, o relativa en el otro, de la actividad insulínica.

Pero fue con el descubrimiento del sistema de histocompatibilidad mayor, HLA, que se pudo tener el primer indicio de que la diabetes insulino dependiente podría tener una característica genética propia, basada en el sistema ubicado con el brazo corto del cromosoma 6. En efecto, Nerup y col.¹, en Dinamarca, demostraron que la presencia de ciertos antígenos conferían a las personas portadoras un riesgo mayor de padecer la enfermedad. Como se estudiaron solamente dos loci, el A y el B, se determinó que los alelos B8 y B15 aumentaban el riesgo relativo de la Diabetes Tipo 1. Se vio después que la especificidad de este hallazgo no era absoluta, ya que estos antígenos correspondían también en forma general a la autoinmunidad endocrina. En estudios posteriores, con la investigación de los cuatro loci del Sistema (A, B, C y D), se pudo comprobar que la mayor especificidad correspondía al locus D, en especial los alelos DR3 y DR4, pero que el marcador con mayor potencia correspondía al DQB1. Cuando fue secuenciado, se comprobó que los diabéticos de Tipo 1 presentaban ausencia de ácido aspártico en el sitio 57 (Asp 57-), lo que constituye en la actualidad el marcador genético con mayor especificidad de la enfermedad².

Sin embargo, se observó que cuando se estudiaban gemelos univitelinos, en los diabéticos de tipo 2 existía una concordancia de enfermedad superior al 70 por ciento, en tanto que en los diabéticos de Tipo 1, esta concordancia era menor al 50 por ciento. De este hallazgo se dedujo que el factor genético no era el único involucrado en el origen de la diabetes Tipo 1 y que era presumible entonces que hubiera factores ambientales que podrían interactuar con la constitución genética para favorecer el desarrollo de la enfermedad.

En 1899, Harris observó la aparición de múltiples casos de diabetes de Tipo 1 después de una epidemia de parotiditis y sarampión; ya bien entrado el siglo XX, Adams, en 1926, y Spencer, en 1928, señalan que la incidencia de la enfermedad tenía un claro patrón estacional, con un incremento marcado en la aparición de nuevos casos durante los meses invernales. Estos hallazgos fueron confirmados en 1969 por Gamble³, quien demostró además la presencia de anticuerpos contra el virus del Coxsackie B4, un picornavirus capaz de provocar cuadros seudogripales, en pacientes con diabetes Tipo 1 recién diagnosticada. Con posterioridad se encontraron también anticuerpos contra los virus de parotiditis y rubéola. En animales de experimentación se consiguió un cuadro de diabetes insulino dependiente

luego de la infección con virus de la encefalomiocarditis porcina, entre otros, que provocaban la destrucción de las células beta pancreáticas. Se pensó entonces que los virus podrían actuar en forma directa sobre el páncreas lesionándolo, o bien podrían modificar la presentación de los antígenos de superficie, en especial los de clase dos (del locus D) modificando la constitución antigénica de las células que no serían identificadas por el sistema inmune y, por lo tanto, atacadas en una típica reacción de autoinmunidad⁴.

La vinculación inflamatoria en la génesis de la diabetes Tipo 1, ya había sido señalada hace un siglo por von Meyerburg con el nombre de "insulitis", en el páncreas de niños fallecidos en las primeras etapas de la enfermedad⁴. En 1981, fue Nerup quien señala con claridad el factor autoinmune en la patogenia de la diabetes Tipo 1⁵. Los principales anticuerpos involucrados son: 1) ICA (Anticuerpos anti-islole), en especial ICA 512 A; 2) IAA (Anticuerpos anti-insulina); GADA (Anticuerpos anti ácido glutámico decarboxilasa). Lo que se ha discutido desde entonces es si los anticuerpos son los causantes de la destrucción de la célula beta o bien son una manifestación posterior a esa destrucción. Existen evidencias que abonan en ambos sentidos^{7, 8, 9}. Entre nosotros, Basabe y col.⁶ han conseguido la transferencia de la enfermedad mediante la transfusión de linfocitos de diabéticos.

Independientemente de su papel en la patogenia de la enfermedad los anticuerpos poseen un gran valor en la predicción diagnóstica de la diabetes de Tipo 1, ya que su presencia puede ser índice de la aparición de la enfermedad en etapas posteriores. Es de señalar que ninguno tiene una sensibilidad absoluta por lo que, en general, se emplean en conjunto, para poder predecir con mayor precisión la aparición de la enfermedad.

Lo evidente es que la diabetes de Tipo I posee una etiopatogenia múltiple en donde la constitución genética, los factores ambientales y las reacciones inmunológicas interactúan y, seguramente, tienen mayor o menor trascendencia según sean las características clínicas de la enfermedad. Es proverbial señalar que la diabetes es la pesadilla de la genética, justamente por su heterogeneidad y por los múltiples factores involucrados en su patogenia.

En nuestro país, la Diabetes Mellitus de Tipo 1 tiene las mismas características clínicas y epidemiológicas que en los países desarrollados, con predominio de caucásicos^{10, 11}.

Dos grupos de trabajo argentinos, uno del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, dirigido por la Dra. Carmen S. Mazza, y el otro de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, dirigido por el Dr. Edgardo Poskus, se han reunido con el objeto de determinar las probabilidades de predecir la enfermedad e intentar su prevención¹². Los resultados de este trabajo que se publica en este número de *Medicina* (pág. 279) son de gran trascendencia y corroboran que este tipo de estudios deben ser realizados investigando distintos marcadores de riesgo entre los que se cuentan la constitución genética y los factores de autoinmunidad.

Manuel Luis Martí

Av. Pte. Quintana 32, 1014 Buenos Aires

1. Nerup J, Platz P, Andersen OO, et al. HLA-antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 1974; 2: 864-6.
2. Dorman J, LaPorte R, Trucco M. The contribution of position 57 of the HLA-DQ beta chain to the incidence of IDDM worldwide. *Diabetes* 1990; 39 [Suppl 1]: 127 A, abstr 505.
3. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 3: 631-3.
4. Nerup J, Andersen OO, Christy M, et al. HJA, autoimmunity, virus and the pathogenesis of juvenile diabetes mellitus. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1976; 205: 167-75.
5. Nerup J, Lernmark A. Autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70: 135-41.
6. Basabe JC, Fabiano de Bruno LE, Arata M. Diabetic lymphocyte transfer and beta cell function. *Adv Exp Med Biol* 1988; 246: 101-8.
7. Ruiz M, Puchulu FE, Florin Christensen A. Genetic and humoral markers in IDDM patients and their families. *Adv Exp Med Biol* 1988; 246: 241-7.
8. Ziegler AG, Rabl W, Albert E, Standl E. Insulin

- autoantibodies and islet cell antibodies in recently appearing diabetes mellitus type I. Association with age of manifestation and HLA phenotype. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 1737-41.
9. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE, et al. Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65,000 - M(r) rather than the 67,000 - M(r) isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1993; 42: 631-6.
 10. Martí ML, Sereday MS, Damiano M, Moser M, Varela A. Diabetes prevalence in a school population of Avellaneda, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 110-6.
 11. Sereday MS, Martí ML, Damiano MM, Moser ME. Establishment of a registry and incidence of IDDM in Avellaneda, Argentina. *Diabetes Care* 1994; 17: 1022-5.
 12. Krochik AG, Mazza CS, Valdez SN, et al. Immunologic and genetic markers in insulin-dependent diabetes mellitus in an Argentine population. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 279-83.

- - - -

El *Ospedale di Santa Maria della Scala*, que mantuvo por muchos siglos su función original de hospedar peregrinos, ayuda al pobre y asistencia a los enfermos, fue construido en Siena durante la segunda mitad del siglo XIII y el primer decenio del XIV, siguiendo el modelo de los edificios monásticos y de los hospitales franceses, como el *Hotel Dieu* de París. En los siglos XIII y XIV el saber médico se basaba en la cirugía y en la *medicina física*. La primera se ocupaba de las amputaciones, cauterizaciones de heridas y extracciones dentarias. La otra, siguiendo la antiquísima doctrina humoral de Hipócrates y Galeno, atribuía la enfermedad a la desarmonía, por exceso o por defecto, de los cuatro humores del cuerpo humano (bilis negra, flema, sangre, bilis amarilla), y diagnosticaba por los síntomas (dolores, tumefacciones, características de la orina, de las heces, de la saliva) indicando las curaciones capaces de recrear el equilibrio y por consiguiente la salud.

En los inicios del siglo XIV era obligatoria en el Hospital la presencia de un cirujano y de un *médico físico*, además de algún especialista, como el farmacéutico, con el laboratorio de infusiones y los ungüentos. Estaban además previstas dietas para los pacientes, y precisas normas higiénicas, como lo demuestra la existencia de una cámara donde lavar el cabello, o la obligación para los servidores y frailes de lavarse las manos antes de entregar los alimentos a los enfermos.

Horario de trabajo y salario: El maestro Franciesco di Bartolomeo, como médico de la casa, debía venir a medicar dos veces por día, o una al menos, y recibiría al año cuarenta florines de oro, treinta y seis atados de granos, y un cerdo de 150 a 200 libras de peso, comenzando esto a regir desde diciembre de 1384.

El abandono de los recién nacidos estaba muy difundido. A mediados del siglo XIII se instaló en una de las puertas del Hospital, una pila -similar a las de agua bendita- en donde los infantes eran colocados como en una cuna, en lo alto, protegidos así de los animales vagabundos. Las nodrizas en el Hospital recibían paga y eran constantemente seguidas para evitar algunos inconvenientes bastante comunes: el maltrato y la falta de denuncia de muerte, que comportaba el fin de la compensación. Había una trampa muy sutil: algunas madres abandonaban a sus hijos para, luego como nodrizas, recibir pago por alimentarlos. También, en raras ocasiones, los progenitores volvían a buscar a sus hijos, que eran reconocidos por algún objeto (cintas, monedas, golosinas de sal...) que hubieran dejado con ellos. A los ocho años los niños eran separados de las niñas, y dados en adopción, o enseñados de algún oficio. A los 20 años eran enviados fuera, con un capital de 25 libras, y la condición de hijos legítimos (del *Ospedale*). Podían solicitar permanecer trabajando como sirvientes. Las niñas, si no eran dadas en adopción, se preparaban en labores femeninas, se casaban, iban al convento, o eran tomadas como sirvientas.

Extracto de: *Alessandro Orlandini, Gettatelli Pellegrini, Gli affreschi nella sala del Pellegrinaio dell'Ospedale di Santa Maria della Scala di Siena*. Inerti Scavi sri. Siena, 1997, p 31-44