

## **Papel de los factores ambientales en el desarrollo de la Diabetes mellitus Insulino Dependiente (DMID) en niños venezolanos.**

*Volga Mijac, Juan Arrieta, Carlos Mendt, Humberto Valbuena y Elena Ryder.*

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus insulino dependiente, leche de vaca, infecciones virales, historia familiar de diabetes.

**Resumen.** En vista de la controversia surgida alrededor del papel que podrían tener los factores ambientales, como la albúmina de la leche de vaca y/o las infecciones virales en la etiología de la DMID, se realizó un estudio para determinar la relación entre estos acontecimientos y el riesgo subsecuente de desarrollar DMID en 40 niños diabéticos de raza hispánica, menores de 18 años. Cuarenta niños controles seleccionados por edad, sexo y raza fueron analizados al mismo tiempo. Los padres de los niños completaron un cuestionario acerca de los hábitos alimentarios en la niñez, adaptación al medio e historia familiar. Fueron utilizados el método  $X^2$  y la prueba de Fisher para analizar los resultados. Encontramos que el 20% de los controles y el 10% de los DMID (NS), nunca fueron amamantados, que el 95% de los controles vs el 65% de los DMID ( $p < 0,001$ ) recibieron leche de vaca desde el nacimiento, sola o en combinación con leche materna, y que el 65% de los DMID y el 60% de los controles (NS), fueron amamantados (solo o combinado con leche de vaca) por más de tres meses. Estos resultados no apoyan la hipótesis que la temprana exposición a los sustitutos de la leche materna incrementa el riesgo de DMID en niños venezolanos. El estudio, reveló sin embargo, que la historia familiar de diabetes mellitus estuvo presente en el 55% de los DMID vs el 30% de los controles y el antecedente de infección por parotiditis antes de manifestarse la diabetes, fue recogido en el 42,5% de los DMID en comparación con un 12,5% en los controles ( $p = 0,005$ ). Otras infecciones virales (rubeola, varicela) no fueron significativas. Los resultados sugieren que hay una asociación entre la

---

historia familiar de diabetes mellitus y las infecciones virales, con el desarrollo de la DMID en este grupo de niños.

**Role of environmental factors in the development of IDDM in venezuelan children.**

*Invest Clín 36(2): 73- 82, 1995.*

**Key words:** IDDM, cow's milk, viral infections, family history of diabetes.

**Abstract.** In view of the controversy surrounding the role of environmental factors, such as the presence of bovine albumin in milk, or viral infections, in the etiology of IDDM, a study was undertaken to determine the relationship between these events and the subsequent risk of developing IDDM. On 40 venezuelan diabetic children (<18 y) and forty, age, sex and race-matched controls were studied at the same time. Parents of children completed a questionnaire on the infant's feeding habits, its environment and family history. The  $X^2$  method and the Fischer's exact test were used to analyze the results. We found that 20% of the controls, and 10% of IDDM (NS), were never breast-fed. In 95% of controls *vs* 65% of IDDM ( $p < 0.001$ ), cow's milk was given exclusively from birth, or combined with breast-feeding, 65% of IDDM and 60% of controls (NS) were breast-fed (alone or combined with milk substitutes) for more than three months. These results do not support the hypothesis that early exposure to breast milk substitutes increases the risk of IDDM in venezuelan children. The study revealed, however, that a family history of diabetes mellitus was present in 55% of IDDM *vs* 30% of controls ( $p < 0.05$ ) and mumps infection before the onset of diabetes was recorded in 42.5% of IDDM in comparison with 12.5% of controls ( $p = 0.005$ ). Other viral infections (rubella, chicken pox) had no statistical significance. The latter results suggest an association between a family history of diabetes mellitus and viral infections with the development of IDDM among this group of children.

*Recibido: 24-1-95. Aceptado: 7-4-95.*

## INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID) es consecuencia de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, que condiciona la pérdida to-

tal o casi total de secreción de insulina. La causa precisa de la reacción autoinmune es desconocida, pero se ha asociado con algunos antígenos de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6. Así, los factores genéticos son importantes en la etiología

de la DMID, aunque solo son predisponentes y deben interactuar con factores ambientales para que se desarrolle la diabetes, lo cual no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes ocurra DMID totalmente debida a factores genéticos o ambientales.

Experimentos en animales han implicado factores virales y diabéticos en el desarrollo de la diabetes. Las infecciones virales pueden estimular el sistema autoinmune en animales de experimentación, pero muchos estudios en humanos también sugieren que una infección viral (Rubeola, Coxsackie, Citomegalovirus, Epstein Barr, Parotiditis, etc), podría estar involucrada en varios casos de DMID (5, 9).

Por otro lado, varios estudios han evidenciado una relación entre la exposición a fórmulas a base de leche de vaca durante los primeros tres a cuatro meses de edad y el riesgo de desarrollar DMID. Este riesgo sería más alto en niños no alimentados con leche materna, que en los que si lo han sido y la lactancia por más de tres meses protegería contra la DMID, proveyendo factores inmunes (14).

El destete estaría asociado a una temprana introducción de antígenos extraños como las proteínas de la leche de vaca.

El consumo precoz de leche de vaca estaría implicado como un posible indicador de la respuesta autoinmune que destruye las células B, acompañado de procesos infecciosos en huéspedes genéticamente susceptibles, causando DMID (8).

Sin embargo, hay estudios que no encontraron niveles elevados de anticuerpos anti-albúmina en niños diabéticos norteamericanos, hallazgos que difieren en los estudios mencionados anteriormente y realizados en Canadá y en algunos países europeos (Finlandia, Francia, Alemania) (1, 3).

Tomando en consideración lo antes señalado, y ante la escasez de estudios sobre este particular en nuestra población, se decidió analizar la posible asociación de estos factores ambientales con la aparición de la diabetes en nuestra población infantil.

## MATERIALES Y METODOS

Para la realización de este trabajo se estudiaron 80 pacientes, los cuales se agruparon así:

1) Pacientes diabéticos tipo I reconocidos, para lo cual se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: menores de 17 años de edad al momento del diagnóstico de DMID basado en la clínica y utilización de insulina (en cualquiera de sus presentaciones) desde su inicio, y participación activa de los padres en las respuestas a la encuesta.

Este grupo estuvo conformado por 40 pacientes (19 masculinos y 21 femeninos) con edades que oscilaron entre 19 meses y 18 años para el momento del estudio. Dichos pacientes provenían de las consultas de Diabetes del Hospital Universitario de Maracaibo, Hospital General

del Sur y de la Asociación de Padres de Niños Diabéticos (ASOPANDI).

2) Se escogieron 40 niños aparentemente sanos (23 masculinos y 17 femeninos) cuyas edades oscilaron entre 18 meses y 16 años y fueron escogidos al azar entre una población similar de consulta de niños sanos de varios hospitales de la localidad y que conformaron el grupo control.

A todos los pacientes estudiados se les realizó una encuesta para investigar datos relacionados con la identificación de los pacientes y sus padres, incluyendo edad, raza, nivel socio-económico, entre otros; además, antecedentes pre-natales y obstétricos, antecedentes familiares, enfatizando en historia familiar de diabetes mellitus (I o II); antecedentes del recién nacido, incluyendo número de gesta, peso al nacer, tipo de parto, posibilidad de prematuridad, etc., y se hizo hincapié sobre la duración de la lactancia materna exclusiva y combinada con leche de vaca y de alimentos sólidos. Por último, antecedentes patológicos, donde se incluían enfermedades infectocontagiosas de la infancia tipo Parotiditis, Rubeola, Varicela, etc., forma de aparición y evolución de la Diabetes y otras patologías.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de los hospitales y asociaciones participantes en el proyecto.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando tablas de distribución de frecuencia y a través de las pruebas de  $X^2$  y de t de Student, con un nivel de significación de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

En el grupo de 40 pacientes con DMID, existió una proporción similar de varones y hembras a la del grupo control (Tabla I).

A pesar que la diferencia de edad actual entre el grupo control y los diabéticos resultó significativa, el promedio de edad de aparición de la diabetes en los DMID fue de  $8,3 \pm 3,5$  años, similar al promedio de edad del grupo control ( $8,5 \pm 5$  años).

El porcentaje de antecedentes familiares de diabetes en los DMID fue importante (55%) en contraste con el grupo control (30%) ( $p = 0,022$ ; RR 3,22) (1,26-8,19).

Entre las condiciones perinatales de los individuos en estudio (Tabla II), el peso al nacer fue análogo en ambos grupos. En relación a la edad materna en el momento del parto, esta fue, en los DMID, ligeramente superior con respecto al grupo control. Esto se reflejó en que más de la mitad de los niños diabéticos (52,5%) fueron el resultado de la tercera gesta o más.

En cuanto a la alimentación (Tabla III), en el grupo de 40 pacientes con DMID, un 65% de los individuos nunca recibió lactancia materna exclusiva, un 22,5% de los DMID recibieron lactancia materna exclusiva durante un período menor de 3 meses, y solo un 12,5% recibió lactancia materna exclusiva durante 3 meses o más. Sin embargo, estas cifras resultaron más elevadas en el grupo control, donde prácticamente todos los niños encuestados (37/40)

**TABLA I**

**CARACTERISTICAS DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS**

	Sexo M/F	Edad (Años)	Edad Aparición Diabetes (Años)	Antecedentes Familiares de Diabetes	
Diabéticos (n = 40)	19/21	11,9 ± 3,6*	8,3 ± 3,5	Nº	%
				22	55**
Controles (n = 40)	23/17	8,5 ± 5	-	12	30

\*  $\bar{X} \pm DE$

\*\* El riesgo relativo (RR) (95% IC) = 3,22 (1,26-8,19); p < 0,02 entre diabéticos y controles.

**TABLA II**

**CONDICIONES PERINATALES DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS**

	PESO AL NACER (Kg)	EDAD MATERNA (años)	NUMERO DE GESTA					
			I		II		≥III	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%
Diabéticos (n = 40)	3,39 ± 0,67*	27,9 ± 5,9	13	32,5	6	15	21	52,5
Controles (n = 40)	3,32 ± 0,91	25,2 ± 5,4	17	42,5	9	22,5	14	35

\*  $\bar{X} \pm DE$

nunca recibieron lactancia materna exclusiva y en solo 3 de ellos (7,5%) ésta fue superior a los 3 meses.

Al analizar la duración total del periodo de lactancia (leche materna + leche de vaca), se encontró que el 10% de los diabéticos insulino dependientes nunca recibió esta com-

binación en contraste con el 20% del grupo control. El 25% de los DMID y el 20% del grupo control lo recibieron durante menos de 3 meses. En el periodo igual o mayor a 3 meses, ambos grupos presentaron un porcentaje similar, con un 65% para los

TABLA III

CARACTERISTICAS DE LA LACTANCIA MATERNA Y EDAD DE INTRODUCCION DE LA LECHE DE VACA EN DIABETICOS Y CONTROLES

	Diabéticos (n = 40)		Controles (n = 40)	
	Número de casos	%	Número de casos	%
Duración Exc. Lact. Materna				
Nunca	26	65	37	92,5
< 3 meses	9	22,5	0	0
> 3 meses	5	12,5	3	7,5
Duración total Lact. Materna				
Nunca	4	10	8	20
< 3 meses	10	25	8	20
> 3 meses	26	65	24	60
Edad Introduc. Leche de Vaca				
< 3 meses	35	87,5	35	87,5
> 3 meses	5	12,5	5	12,5

DMID y un 60% para el grupo control.

En relación a la edad de introducción de la leche de vaca, en ambos grupos fue igual, representando el período menor a 3 meses, el mayor porcentaje (87,5%).

El análisis estadístico de los resultados relacionados con la lactancia no arrojó diferencias significativas entre ellos.

En cuanto a las enfermedades infectocontagiosas de la infancia

(Rubeola, Parotiditis, Varicela) (Tabla IV), el grupo de DMID refirió haber sufrido infecciones virales (previas a la aparición de la diabetes) en mayor proporción que el grupo control, sin embargo, el análisis estadístico no reveló diferencias entre ellos con la excepción de la infección por parotiditis, la cual se presentó en un 42,5% entre los diabéticos y solo en un 12,5% entre los controles ( $p < 0,01$ ;  $X^2 = 5,1$ ).

TABLA IV

## ANTECEDENTES DE INFECCIONES VIRALES

	Diabéticos		Controles		RR (95% IC)
	Número de casos	%	Número de casos	%	
Parotiditis	17	42,5	5	12,5	5,1 (1,7-16)*
Rubeola	11	27,5	7	17,5	1,8 (0,6-5,2)
Varicela	25	62,5	19	47,5	1,8 (0,7-4,5)

\*  $p < 0,01$

## DISCUSION

En la historia natural de la DMID, se describe una susceptibilidad genética determinada por las características del grupo HLA, sobre la cual actúan un grupo de factores ambientales que disparan la aparición de la misma, tales como agentes virales y/o alimentarios, entre otros, los cuales actuarían en el período pre-patogénico de la enfermedad (14).

De hecho, varios autores europeos (8, 12, 13), canadienses (4, 7) y australianos (11), han concluido con sus estudios de la existencia de un efecto protector de la lactancia materna prolongada y la tardía introducción de productos lácteos de origen animal, sobre el riesgo de padecer DMID.

En contraste con lo hallado por estos autores, nosotros observamos que entre los individuos del grupo control hubo un alto porcentaje que nunca recibió leche materna, superior al obtenido en el grupo con

DMID, por lo cual la hipótesis del posible efecto protector que tendría la lactancia materna no se observa en nuestro caso.

Según los autores mencionados (4, 7, 8, 11, 12, 13), este efecto protector solo ocurre cuando la lactancia materna ha durado un período mayor de tres meses. Así, un cese temprano de ésta estaría asociado con una temprana introducción de antígenos extraños, tales como la proteína de la leche de vaca (4, 7, 8, 11, 13). En estudios posteriores realizados por el grupo de Finlandia (1), ellos concluyeron que la edad de introducción de los productos lácteos está asociada al riesgo de aparición de DMID, independientemente de la duración de la lactancia.

En nuestra investigación hallamos que la duración total de la lactancia materna (combinación de leche materna + leche de vaca) para ambos grupos fue de proporciones similares, es decir, un período superior a 3 meses, y la edad de introducción de la leche de vaca para

ambos grupos resultó igual: menor de tres meses, lo cual no apoyaría lo argumentado por otros autores.

Bodington y col. (3), encuentran resultados similares a los nuestros en un grupo de niños ingleses. Nuestro estudio fue realizado en un grupo de niños venezolanos, por lo que podemos concluir como Kostraba y col. (7) que el efecto puede ser dependiente de la raza, ya que ellos observaron relación entre la DMID y la edad de exposición a la leche de vaca en pacientes negros, no así en blancos. Esto, a pesar de que nuestra población infantil con diabetes tipo I tendría un riesgo aumentado de sufrir esta enfermedad, ya que posee marcadores genéticos como HLA-DR3 o DR4 y a que el fenotipo heterocigoto DR3/DR4 está marcadamente incrementado (5). Aún más, se ha encontrado que DR3QW2 y DR4QW8 están asociados con riesgo aumentado en nuestra población (5).

Investigaciones de varios autores europeos como Akerblom y col. (1) sugieren que factores ambientales asociados con infecciones virales estarían involucrados en algunos casos humanos en la etiología de la DMID. Además, Helmke y col. (6), concluyen en sus estudios, que existe una posible relación específica de la parotiditis en la patogénesis de la DMID, pero que no se encontró suficiente evidencia para otras infecciones virales como coxsackie, sarampión, rubeola o influenza. Esta observación se basó en la presencia de anticuerpos anti-isletos (ICA) en un alto porcentaje de sueros de ni-

ños que sufrieron parotiditis (14/30), mientras que estuvieron ausentes en niños con las otras infecciones virales.

Gunczler y col. (5), tampoco encontraron evidencias para involucrar a Coxsackie-B ni a la rubeola, pero detectaron una alta incidencia (12%) de anticuerpos para citomegalovirus seguido de un 7,6% para sarampión, 4,3% para parotiditis, 3,3% para herpes y 2,2% para varicela en niños con diabetes tipo I recientemente diagnosticada.

Nosotros encontramos que el grupo de DMID sufrió infecciones virales (antes de la aparición de la enfermedad), en mayor proporción que el grupo control, sin embargo, el análisis estadístico no reveló diferencias entre ellos, a excepción de la infección por parotiditis, la cual se presentó en una proporción significativamente superior, lo que corroboraría los estudios reportados. El tiempo transcurrido entre la infección y el diagnóstico clínico de la diabetes osciló entre nueve meses y once años.

Observamos además, que una mayor proporción de los DMID tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus en relación al grupo control, lo cual fue significativo, pero hay que destacar que estos antecedentes en la gran mayoría de los encuestados fueron de diabetes tipo II (77,53%; 17/22). Los antecedentes de diabetes tipo I estuvieron presentes en un solo caso (4,5%) y ambos tipos (Tipo I y II) en un 18,2%.

Cuando analizamos si la asociación de antecedentes familiares de



diabetes con antecedentes de infección por parotiditis se daba con mayor frecuencia en los diabéticos que entre los controles, el resultado no favoreció a los diabéticos sino que fue similar entre los dos grupos, lo que indicaría que el componente familiar no sería predisponente en este caso, sino que probablemente sería la infección viral *per se* la desencadenante.

La edad de aparición de la diabetes en nuestro grupo fue de  $8,3 \pm 3,5$  años, muy similar a lo reportado por Gunczler y col. en su estudio de 91 niños en Caracas, Venezuela, la cual fue de  $7,8 \pm 4,5$  (5) y a lo señalado en la literatura para los Estados Unidos y ligeramente más bajo que en algunos países europeos (10).

En conclusión, la duración de la lactancia materna y la temprana introducción de la leche de vaca, no están aparentemente relacionadas con el incremento del riesgo de aparición de diabetes mellitus insulino dependiente en la población de niños diabéticos estudiada por nosotros. Pareciera ser que la relación entre las infecciones virales que actúan en el período pre-patogénico y en especial la parotiditis, es importante en la aparición de diabetes.

### AGRADECIMIENTO

Al personal de las consultas de diabetes del Hospital Universitario de Maracaibo y Hospital General del Sur y de las consultas de niños sanos de los hospitales General de

Cabimas y de Niños de Maracaibo, así como a la Asociación de Padres de Niños Diabéticos (ASOPANDI) por la colaboración prestada en el reclutamiento de los pacientes y sus padres. Al Dr. Peter Gunczler por sus valiosos comentarios.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AKERBLUM H.K., ILONEN J., MUSTONEN A., HUTTUNEN N.P.: Complement-fixing islet-cell antibodies before and after onset of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 2:804-805, 1980.
- 2- ATKINSON M.A., BOWMAN M.A., KAO K.J., CAMPBELL L.: Lack of Immune Responsiveness to Bovine Serum Albumin in Insulin-Dependent Diabetes. *N Engl J Med* 32:1853-1858, 1993.
- 3- BODINGTON M.J., McNALLY P.G., BURDEN A.C.: Cow's milk and type I Childhood Diabetes: No increase in risk. *Diabetic Med* 11:663-665, 1994.
- 4- GERSTEIN H.C.: Cow's milk exposure and type I Diabetes Mellitus: A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 17:1-6, 1994.
- 5- GUNCZLER P., LANES R., LAYRISSE Z., ESPARZA B., SALAS R., HERNANDEZ N., ARNAIZ-VIL-LENA A.: Epidemiology and Immunogenetics in recently diagnosed Venezuelan children with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Pediat Endocrinol* 6:165-171, 1993.
- 6- HELMKE K., OTTEN A., WILLEMS W.: Islet cell antibodies in children

- with mumps infection. *Lancet* 2:211-212, 1980.
- 7- KOSTRABA J.N., DORMAN J.S., LA PORTE R.E., SCOTT F.W.: Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites: A matched case control study. *Diabetes Care* 15:626-632, 1992.
- 8- MUNTONI S., LODDO S., STABILINI M.: Cow's milk consumption and IDDM incidence in Sardinia. *Diabetes Care* 17:346-347, 1994.
- 9- PIETROPADO M., EISENBARTH G.S.: Molecular Targets of the Autoimmunity of Type I Diabetes en: *Molecular Biology of Diabetes*. pp 1-33. Draznin B., Leroth D.; eds. Human Press, New Jersey, 1994.
- 10- SAMUELSSON V., LUDVIGSON J., BOTTAZZO G.F.: Indications for More Agressive Disease Process in Newly Diagnosed Insulin-Dependent Diabetic Children in Northern than in Southern Europe. *Acta Diabetol* 31:107-115, 1994.
- 11- VERGE C.F., HOWARD N.J., IRWIG L., SIMPSON J.M.: Environmental factors in childhood IDDM: A population-based, case control study. *Diabetes Care* 17:1381-1390, 1994.
- 12- VIRTANEN S.M., RASANEN L., ARO A., LINDSTROM J.: Infant feeding in Finnish Children 7 Yr Age With Newly Diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 14:415-417, 1991.
- 13- VIRTANEN S.M., RASANEN L., YLONEN K., ARO A.: Early Introduction of Dairy Products Associated with Increased Risk of IDDM in Finnish Children. *Diabetes* 42:1786-1790, 1993.
- 14- WHO Technical Report Series 844. Prevention of Diabetes Mellitus. P. 18, 1994.