

STENO DIABETES CENTER AARHUS
Seminarios en linea sobre Diabetes

INCIDENCIA DIABETES TIPO 1 Y SU RELACIÓN CON LA CARGA GENÉTICA

Dr Segundo Nicolás Seclén Santisteban
Medico Endocrinólogo
Profesor Emérito, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

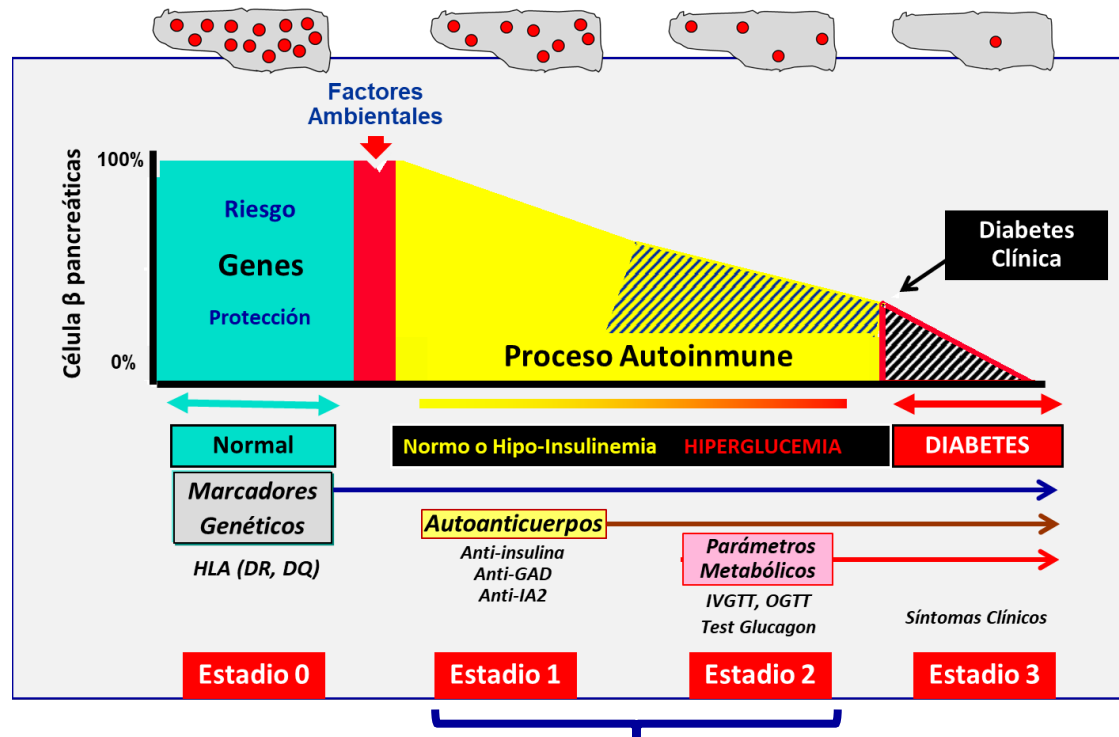
EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES EN EL MUNDO

IDF Atlas 2021, 10th Edición

- ❑ Se estima que existen 537 millones de adultos entre 20 y 79 años que actualmente viven con diabetes. Representa el 10.5% de la población del mundo en este grupo etario.
- ❑ Se proyecta que para el 2030 haya un crecimiento de 643 millones de personas que viven con diabetes y esto representa un 11.3% y para el 2045, se estima 783 millones con un 12.2%
- ❑ Se estima que en el mundo hay más de 240 millones de personas sin diagnóstico. 1 de cada 2 adultos con diabetes no sabe que la tiene.
- ❑ 90% de las personas sin diagnóstico viven en ciudades de medianos y bajos ingresos
- ❑ En África, Sur este Asiático y el Pacífico occidental más de la mitad de las personas que viven con diabetes no tiene diagnóstico.
- ❑ Más de 1.2 millones de niños y adolescentes viven con diabetes tipo 1, y el 54% son menores de 15 años

Historia Natural de la Diabetes tipo 1

Estadios de la DM Tipo 1, según George Eisenbarth

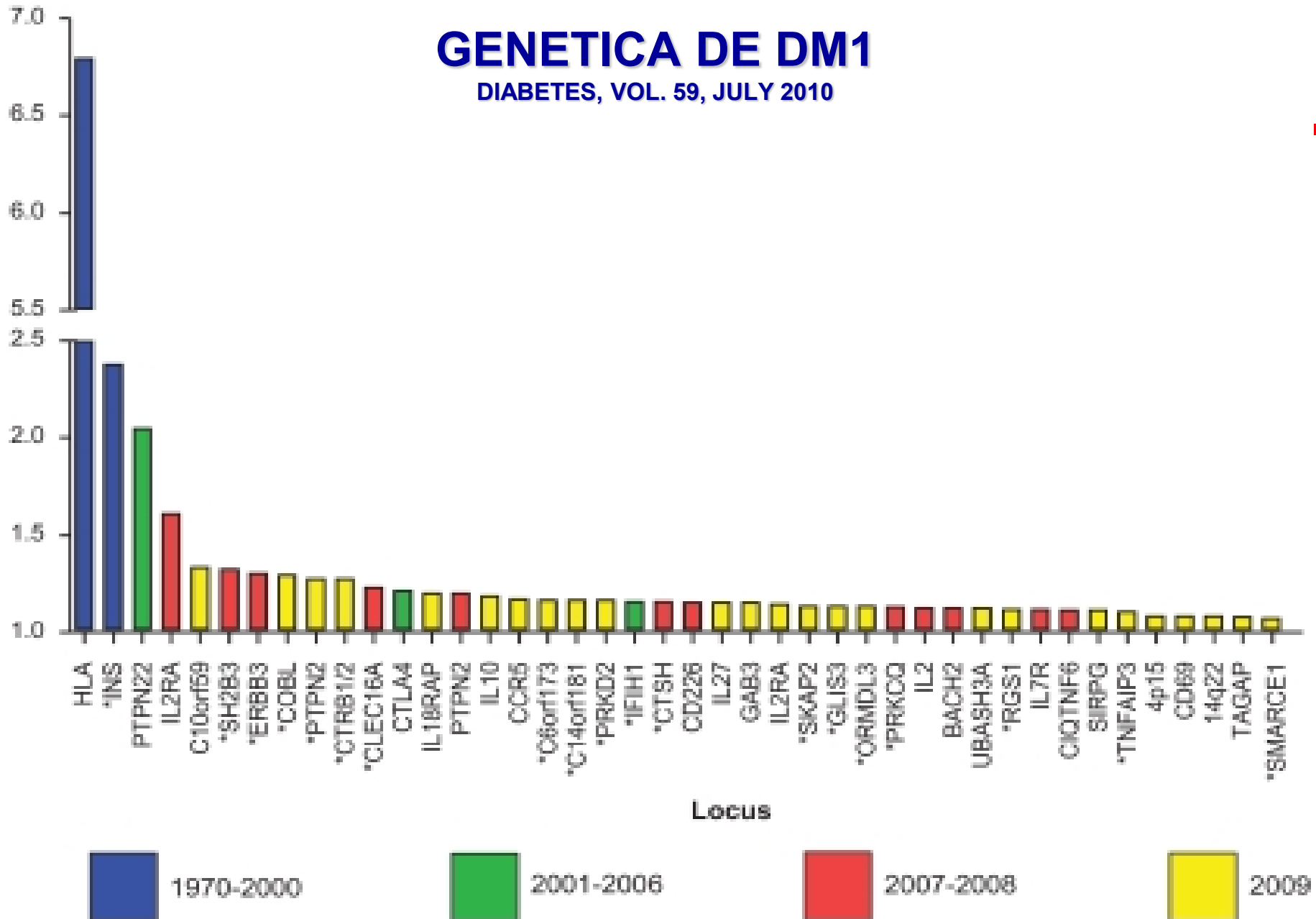


Pre-DIABETES tipo 1

GENETICA DE DM1

DIABETES, VOL. 59, JULY 2010

Odds ratio



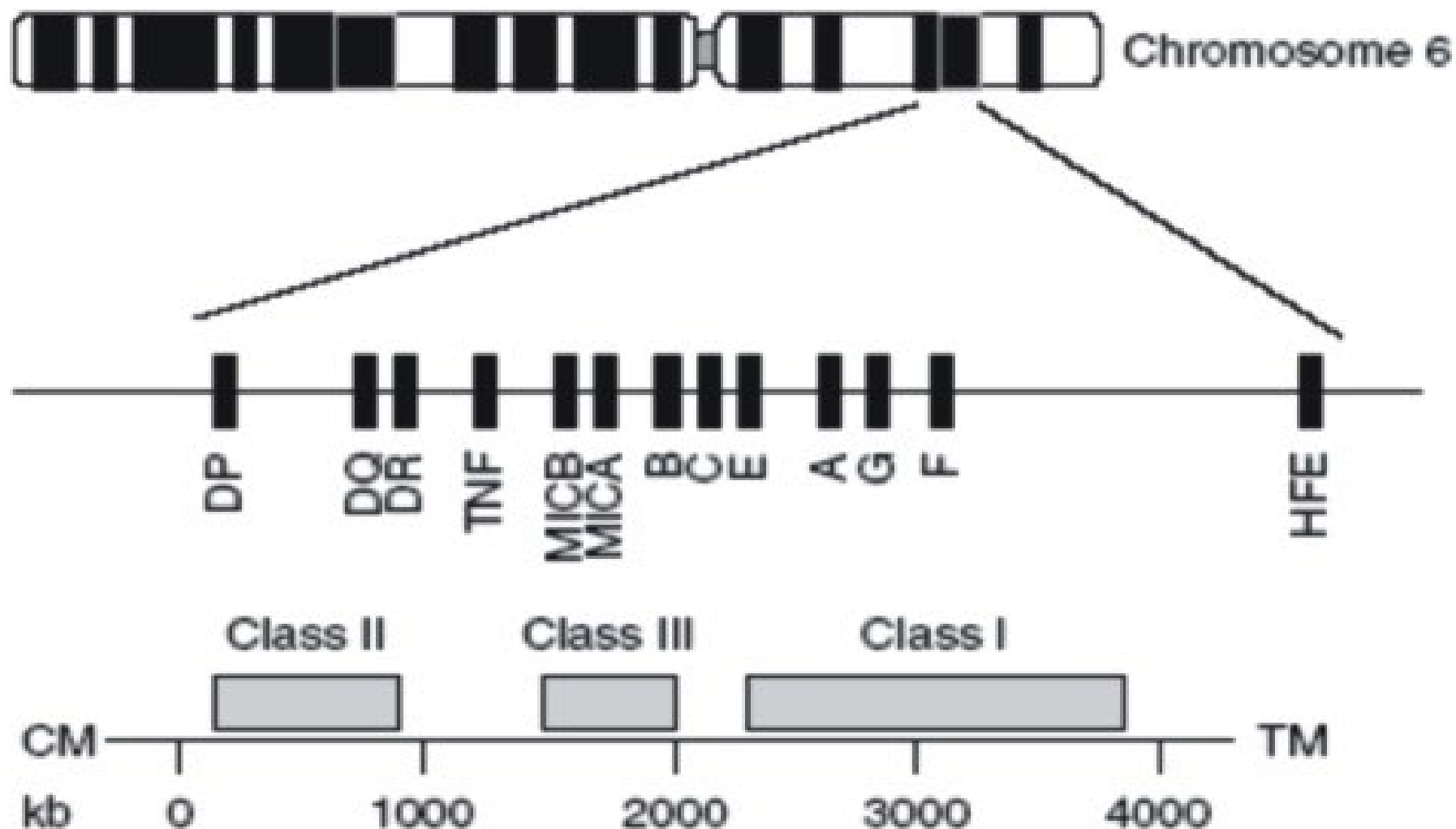
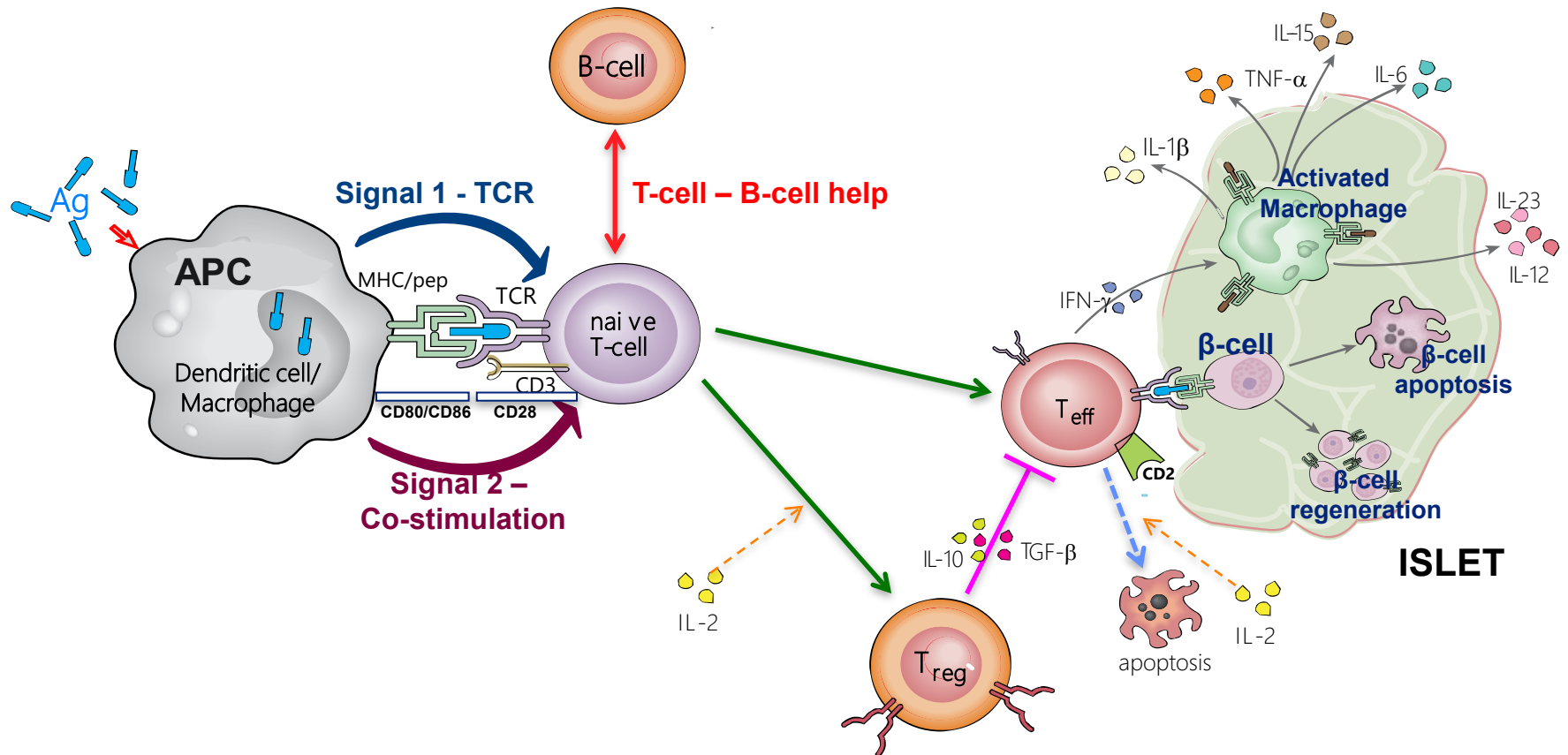
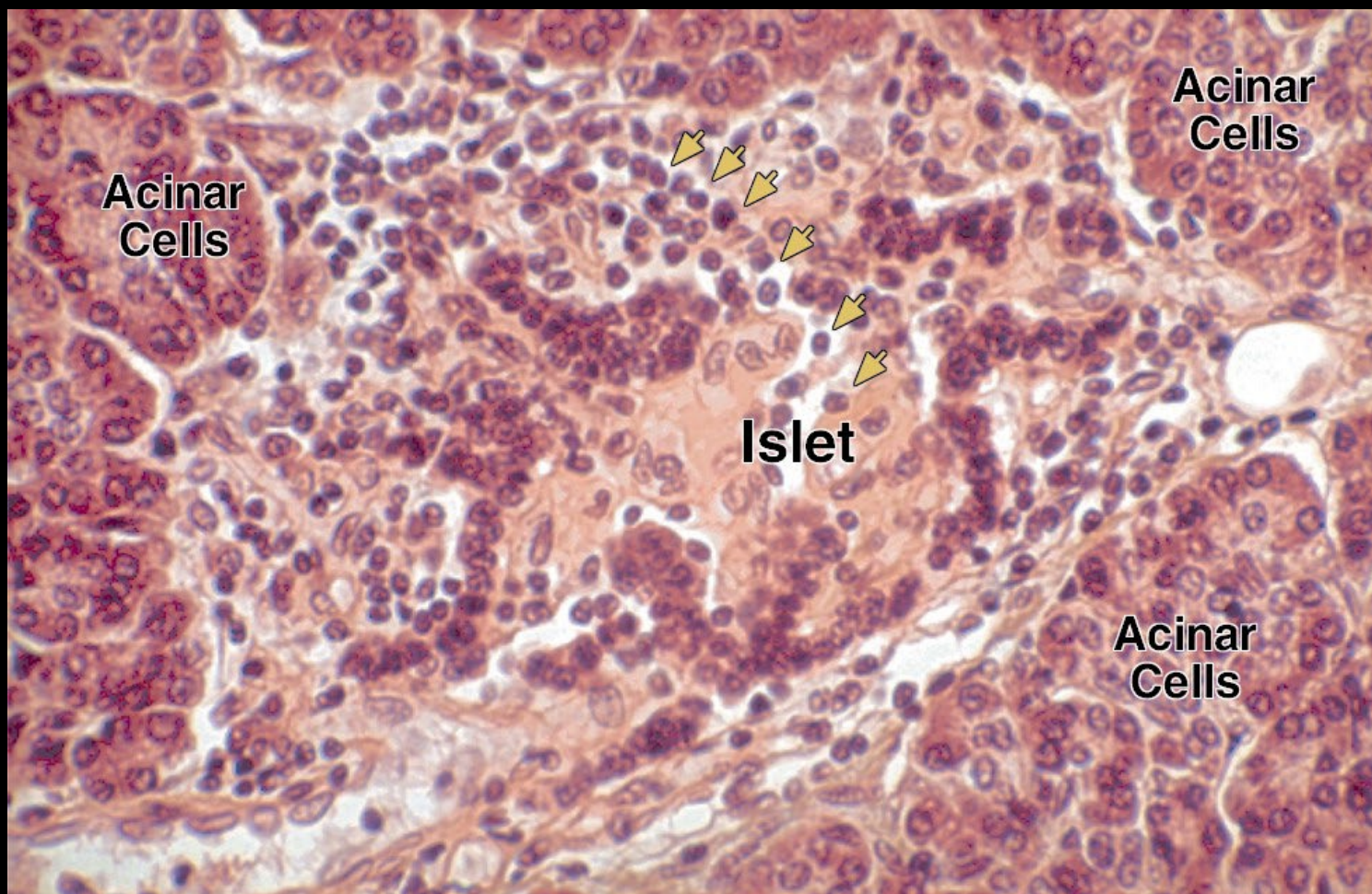


Fig. Ubicación de los genes del HLA en el brazo corto del cromosoma 6.

Inmunopatogénesis de DM1



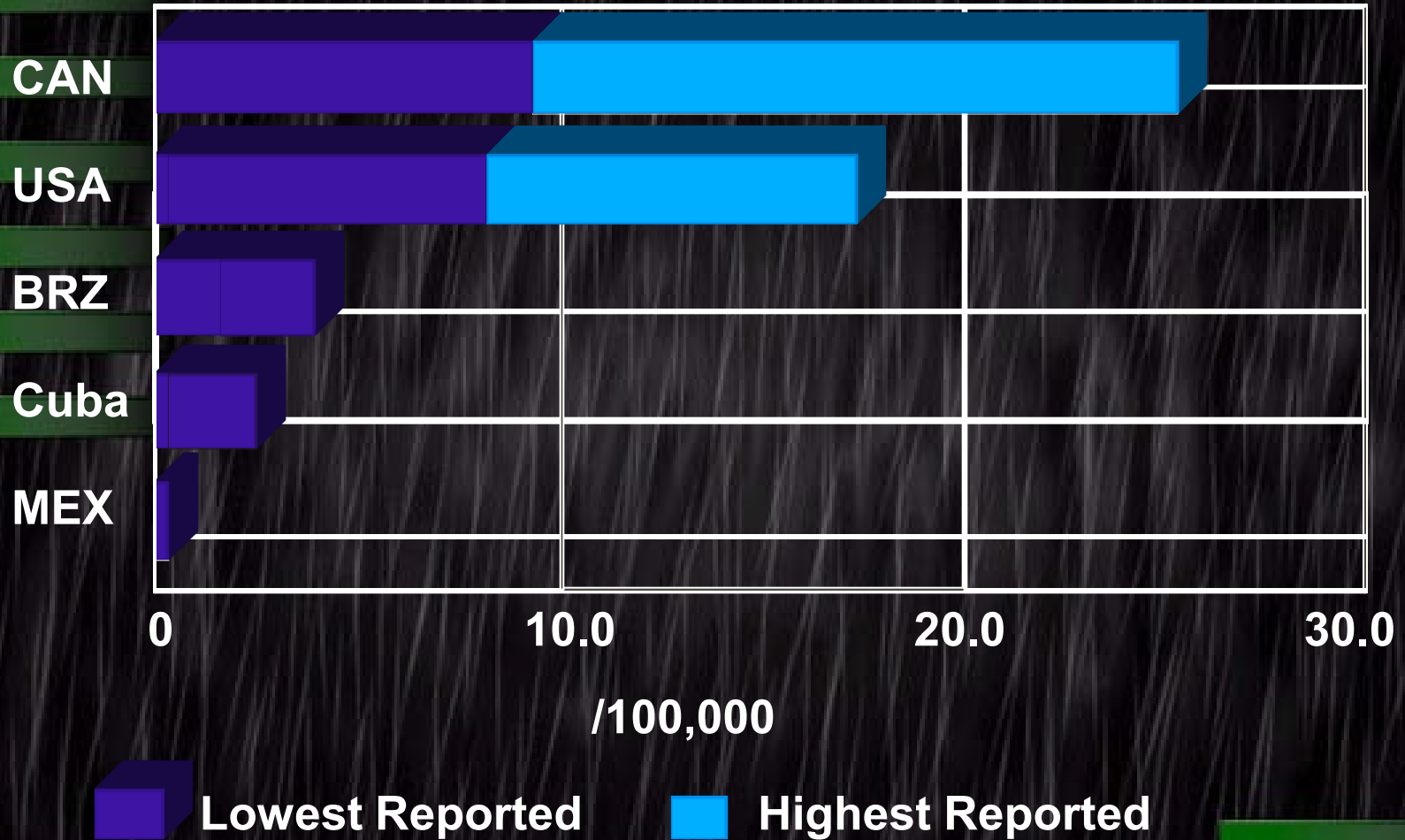


The Journal of Clinical Investigation 2001, 108:
1247

Annual Age - Adjusted IDDM Incidence



Annual Age-Adjusted IDDM Incidence Americas



Proyecto Multinacional de la Organización Mundial de la Salud



1990 - 2000

Participantes en DIAMOND



Proyecto DIAMOND

Algeria: Dr. K. Bessaoud (Oran). Argentina: Dr. M. Molinero de Ropolo (Cordoba); Dr. M. de Sereday, M.L. Marti, Dr. M. Damiano, and Dr. M. Moser (Avellaneda); Dr. S. Lapertosa (Corrientes), Dr. A. Libman (Rosario), Dr. O. Ramos (Buenos Aires). Australia: Dr. C. Verge and Dr. N. Howard (New South Wales). Austria: Dr. E. Schober. Barbados: Dr. O. Jordan. Belgium: Dr. I. Weets, Dr. C. Vandevale, Dr. I. De Leeuw, Dr. F. Gorus, Dr. M. Coeckelberghs, and Dr. M. Du Caju (Antwerp region). Brazil: Dr. L. J. Franco and Dr. S.R.G. Ferreira (3 centers, state of Sao Paulo). Bulgaria: Dr. R. Savova and Prof. V. Christov (West Bulgaria) and Dr. V. Iotova and Prof. Valentina Tzaneva (Varna). Canada: Dr. E. Toth (Alberta) and Dr. M.H. Tan (Prince Edward Island). Chile: Dr. E. Carrasco and Dr. G. Lopez (Santiago). China: Dr. Yang Ze (Henan, Dalian, Guilin, Jilin, Nanning, and Zunyi); Dr. Bo Yang (Tieling); Dr. Chen Shaohua and Dr. Fu Lihua (Jinan); Dr. Deng Longqi (Sichuan); Dr. Shen Shuixian (Shanghai); Dr. Teng Kui (Wulumuqi); Dr. Wang Chunjian, Dr. H. Jian, and Dr. J. Ju (Zhengzhou); Dr. Yan Chun and Dr. Y. Ze (Beijing); Dr. Deng Yibing and Dr. Li Cai (Changchun); Dr. Ying-Ting Zhang (Jilin province); Dr. Liu Yuqing and Dr. Long Xiurong (Shenyang); Dr. Zhaoshou Zhen (Huhehot); Dr. Zhiying Sun (Dalian); Prof. Wang Binyou (Harbin); and Dr. Gary Wing-Kin Wong (Hong Kong). Colombia: Dr. P. Aschner (Santafé de Bogotá, D.C.). Cuba: Dr. O. Mateo de Acosta, Dr. I. Hernández Cuesta, Dr. F. Collado Mesa, and Dr. O. Diaz-Díaz. Denmark: Dr. B.S. Olsen, Dr. A.J. Svendsen, Dr. J. Kreutzfeldt, and Dr. E. Lund (4 counties). Dominica: Dr. E.S. Tull. Estonia: Dr. T. Podar. Finland: Prof. J. Tuomilehto and Dr. M. Karvonen. France: Dr. C. Levy-Marchal and Dr. P. Czernichow (4 regions). Germany: Dr. A. Neu (Baden-Wuerttemberg). Greece: Dr. C. Bartsocas, Dr. K. Kassiou, Dr. C. Dacou-Voutetaki, Dr. A.C. Kafourou, Dr. Al Al-Qadreh, and Dr. C. Karagianni (Attica region). Hungary: Dr. Gyula Soltesz (18 counties). Israel: Prof. Z. Laron, Dr. O. Gordon, Dr. Y. Albag, and Dr. I. Shamis. Italy: Dr. F. Purrello, Dr. M. Arpi, Dr. G. Fichera, Dr. M. Mancuso, and Dr. C. Lucenti (eastern Sicily); Prof. G. Chiumello (Lombardia region); Dr. G. Bruno and Prof. G. Pagano (Turin province); Dr. M. Songini, Dr. A. Casu, Dr. A. Marinaro, Dr. R. Ricciardi, Dr. M.A. Zedda, and Dr. A. Milia (Sardinia); Dr. M. Tenconi and Dr. G. Devoti (Pavia province); Prof. P. Pozzilli, Dr. N. Visalli, Dr. L. Sebastiani, Dr. G. Marietti, and Dr. R. Buzzetti (Lazio region); and Dr. V. Cherubini (Region Marche). Japan: Dr. A. Okuno, Dr. S. Harada, and Dr. N. Matsuura (Hokkaido); Dr. E. Miki, Dr. S. Miyamoto, and Dr. N. Sasaki (Chiba); and Dr. G. Mimura (Okinawa). Kuwait: Dr. A. Shaltout and Dr. Mariam Qabazrd. Latvia: Dr. G. Brigis. Lithuania: Dr. B. Urbonaite. Luxembourg: Dr. C. de Beaufort. Mauritius: Dr. H. Gareeboo. Mexico: Dr. O. Aude Rueda (Veracruz). The Netherlands: Dr. M. Reeser (5 regions). New Zealand: Dr. R. Elliott (Auckland) and Dr. R. Scott, Dr. J. Willis, and Dr. B. Darlow (Canterbury). Norway: Dr. G. Joner (8 counties). Pakistan: Dr. G. Rafique (Karachi). Paraguay: Dr. J. Jimenez, Dr. C.M. Palaeios, Dr. F. Canete, Dr. J. Vera, and Dr. R. Almiron. **Peru: Dr. S. Seclén (Lima).** Poland: Dr. D. Woznicka, Dr. P. Fichna (Wielkopolska) and Dr. Z. Szybinski (Cracow). Portugal: Dr. C. Menezes (Portalegre), Dr. E.A. Pina (Algarve region), Dr. M.M.A. Ruas and Dr. F.J.C. Rodrigues (Coimbra), and Dr. S. Abreu (Madeira Island). Romania: Dr. C. Ionescu-Tirgoviste (Bucharest region). Russia: Dr. E. Shubnikof (Novosibirsk). Slovakia: Dr. D. Michalkova. Slovenia: Prof. C. Krzisnik, Dr. N. Bratina-Ursic, Dr. T. Battelino, and Dr. P. Brear-Strukelj. Spain: Dr. A. Goday, Dr. C. Castell, and Dr. C. Lloveras (Catalonia). Sudan: Dr. M. Magzoub (Gezira province). Sweden: Prof. G. Dahlquist. Tunisia: Dr. K. Nagati (Kairouan) and Dr. F.B. Khalifa (Gafsa, Beja, Monastir). U.K.: Dr. A. Burden and N. Raymond (Leicestershire); Dr. B.A. Millward and Dr. H. Zhao (Plymouth); Dr. C.C. Patterson, Dr. D. Carson, and Prof. D. Hadden (N. Ireland); Dr. P. Smail and Dr. B. McSporran (Aberdeen); and Dr. P. Bingley (Oxford region). U.S.: Dr. E.S. Tull (Virgin Islands), Dr. R.E. LaPorte and Dr. I. Libman (Allegheny County, PA), Dr. J. Roseman and Dr. S.M. Atiqur Rahman (Jefferson County, AL), Dr. T. Frazer de Llado (Puerto Rico), and Dr. R. Lipton (Chicago). Uruguay: Dr. A.M. Jorge (Montevideo). Venezuela: Dr. P. Gunczler and Dr. R. Lanes (Caracas, second center), Dr. H. King (WHO, Geneva, Switzerland).

OBJETIVOS DEL PROYECTO DIAMOND

- **Monitorear la incidencia de T1D alrededor del mundo hasta el año 2000**
- **Proveer una base para estudios estandarizados de factores de riesgo de T1D**
- **Evaluar la mortalidad relacionada con T1D**
- **Evaluar el servicio de salud y los costos asociados a T1D**
- **Establecer programas de entrenamiento en investigación de T1D**

PROYECTO DIAMOND

Registro



$$\text{Incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Población en riesgo}}$$

CRITERIOS DE INCLUSION

EN EL REGISTRO DE T1D

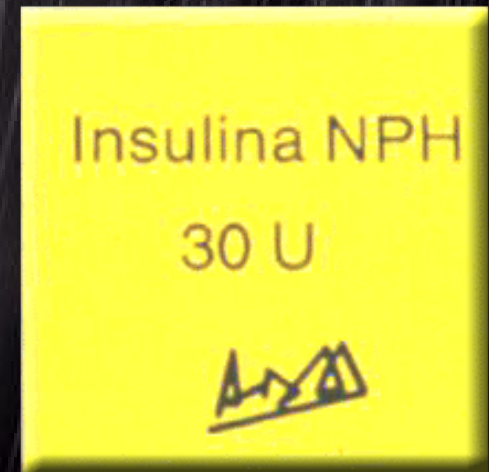
- Diagnostico de Diabetes
- Uso de Insulina al momento del Diagnóstico
- < de 15 años al momento del diagnóstico
- Residente de la población definida

REGISTROS FUENTE PRIMARIA

- PACIENTES
DIAGNOSTICADOS EN
HOSPITALES
- HISTORIAS CLINICAS



PRESCRIPCIONES DE INSULINA



REGISTROS FUENTE SECUNDARIA

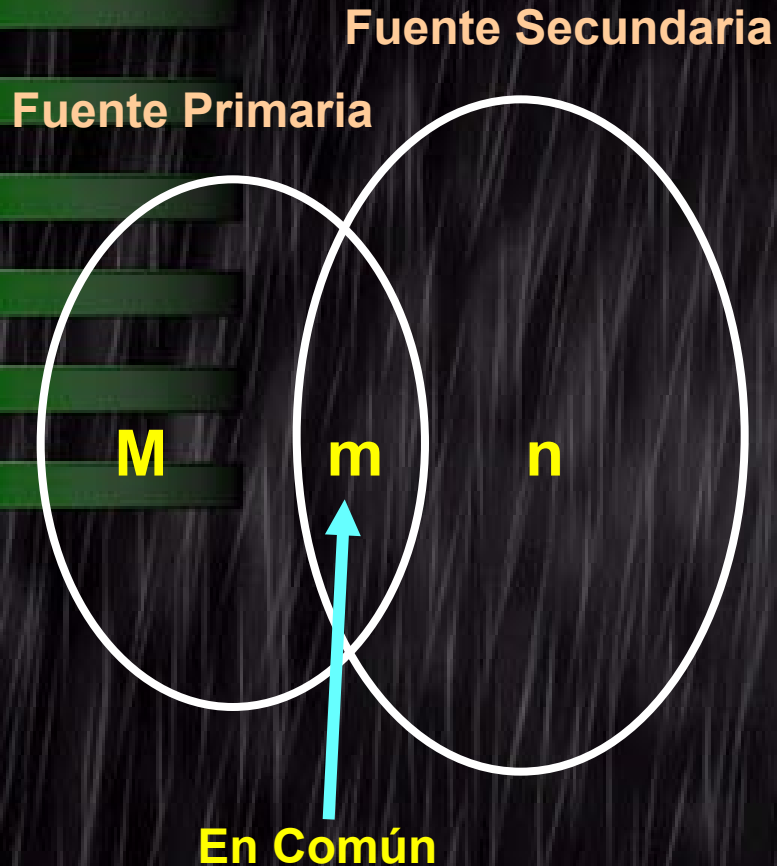
**Encuestas
en Escuelas**



**Asociaciones de
Pacientes Diabéticos**



CAPTURA - Marca - Recaptura



$$N = \frac{(M+1)(n+1)}{(m+1)} - 1$$

N = Número estimado

M = Número en la fuente primaria (los "marcados")

n = Número en la fuente secundaria

m = Número de ítems "marcados" en la segunda fuente

$$\text{Var}(N) = \frac{(M+1)(n+1)(M-m)(n-m)}{(m+1)^2 (m+2)}$$

$$95\% \text{ CI} = \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(N)}$$

REGISTRO DE INCIDENCIA DE T1D EN LIMA-PERU

Población Total 5,681,444

Población < 15 años 1,698,137

Varones < 15 años 855,332

Mujeres < 15 años 842,785

Fuente Primaria 15 Hospitales

Fuente Secundaria ADJ/APDI

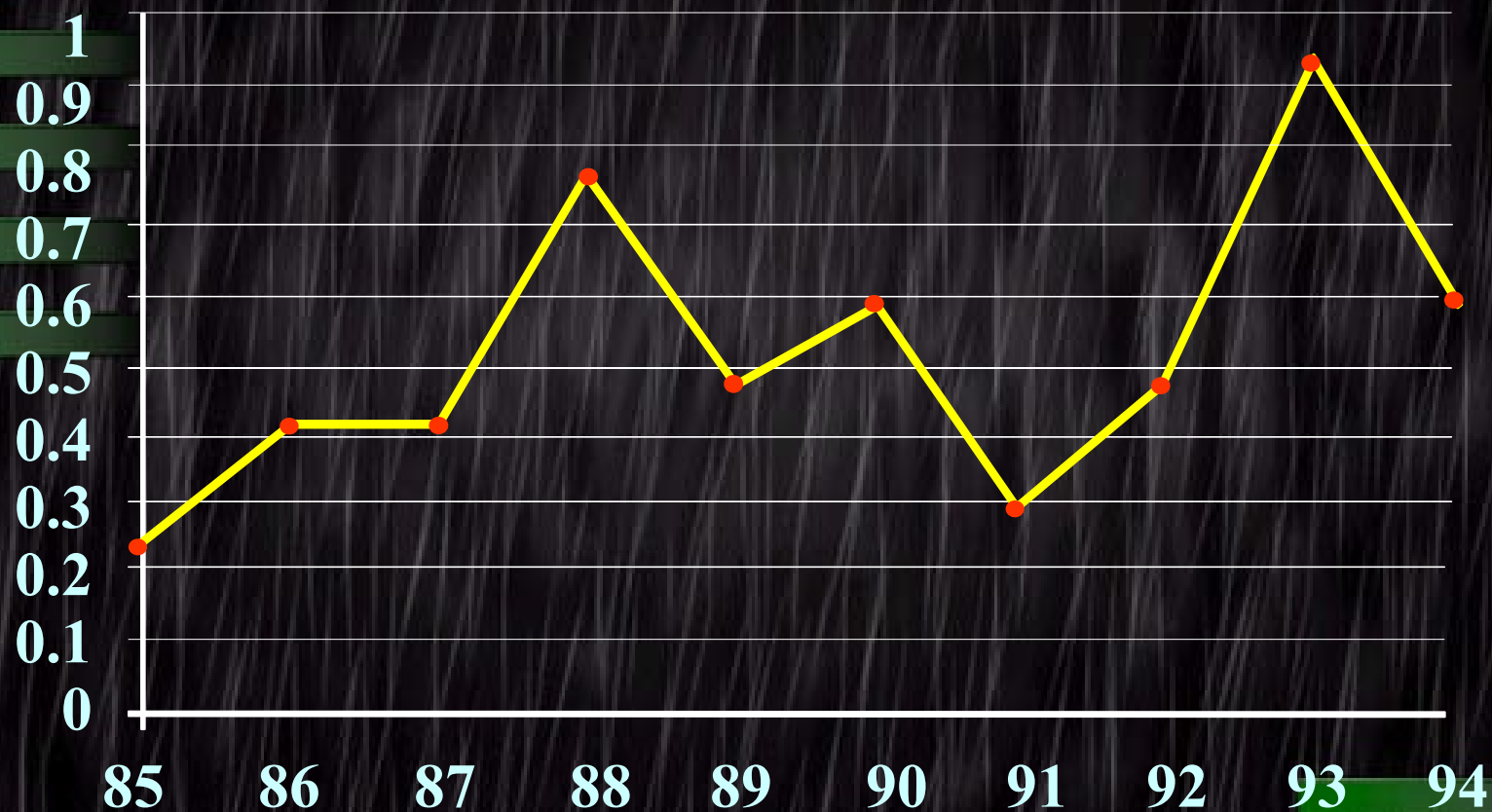
Periodo de Estudio 1985 -1994

Total de Casos 111

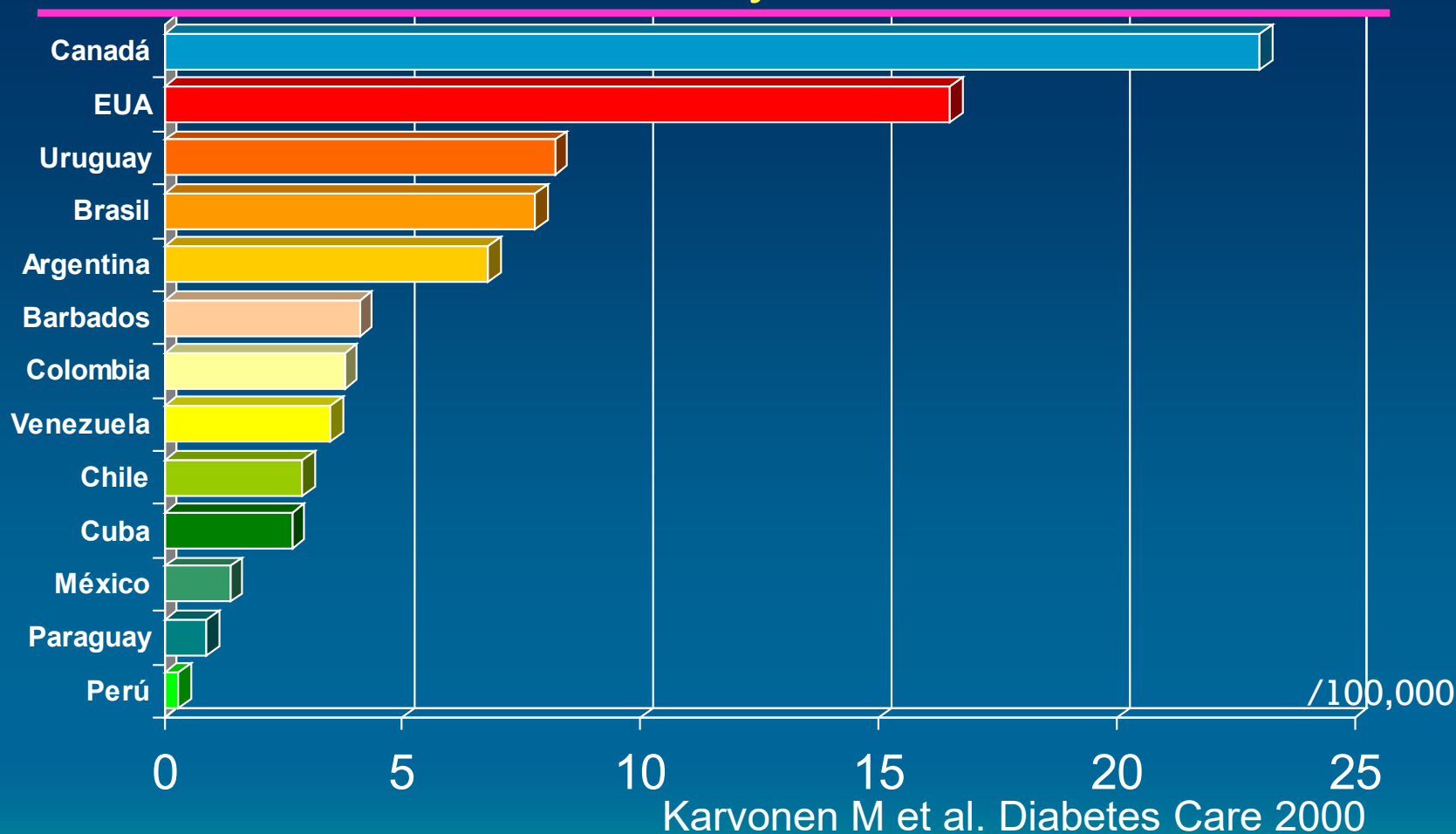
REGISTRO DE 10 AÑOS DE INCIDENCIA (1985-1994) DE T1D EN POBLACIÓN MESTIZA PERUANA

Año	Casos	Incidencia/100	95%CI	Certeza
1985	5	0.24	0.06 - 0.60	80%
1986	8	0.41	0.17 - 0.85	84%
1987	9	0.41	0.17 - 0.85	74%
1988	14	0.77	0.41 - 1,31	92%
1989	9	0.47	0.20 - 0.93	89%
1990	12	0.59	0.23 - 1.08	95%
1991	6	0.29	0.10 - 0.69	88%
1992	10	0.47	0.20 - 0.93	83%
1993	22	0.94	0.54 - 1.53	94%
1994	10	0.59	0.28 - 1.03	100%
85- 94	111	0.40	0.32 - 0.49	85%

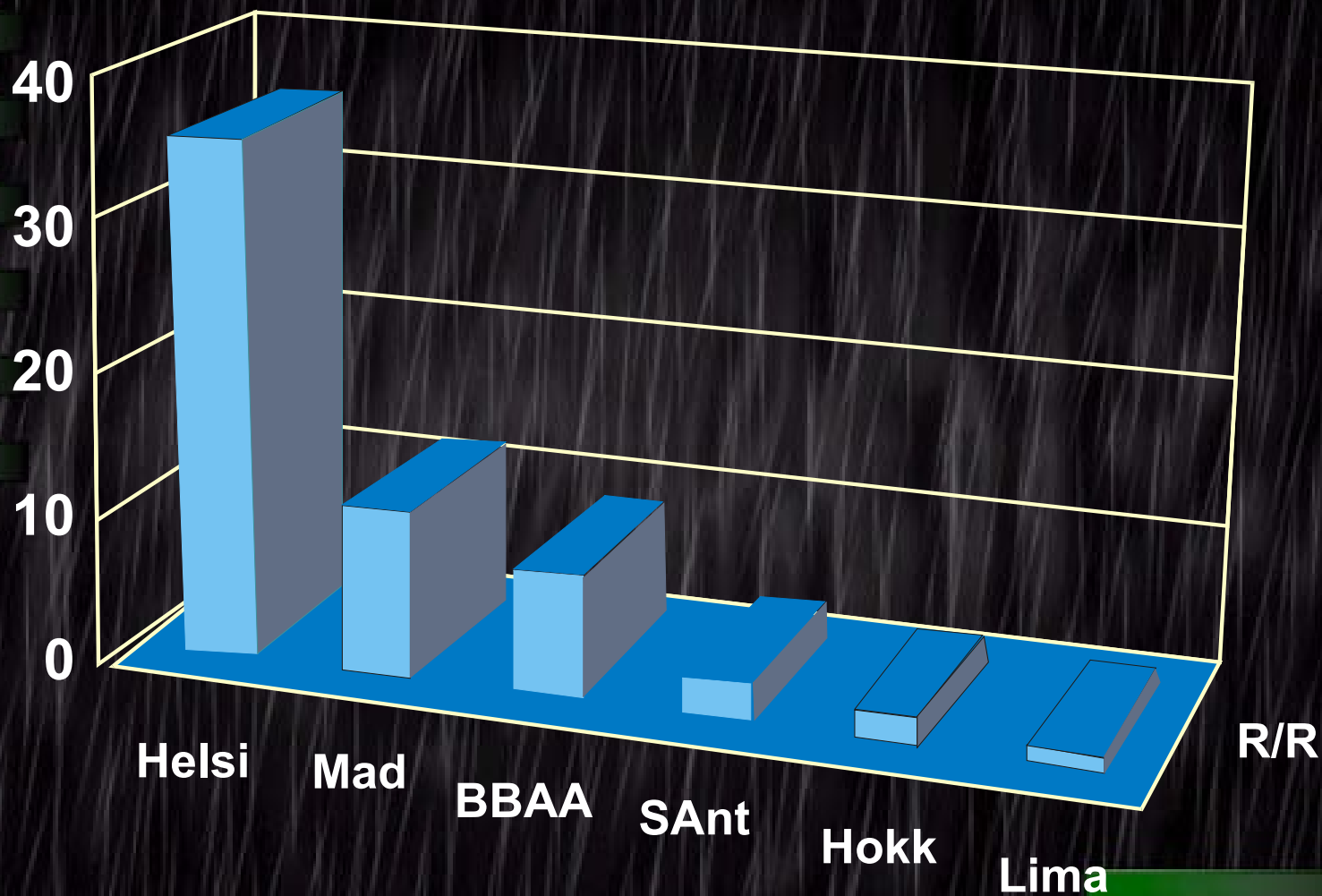
INCIDENCIA T1D 1985-94 EN LIMA - PERÚ



Incidencia de T1D en América 0 – 14 años – Proyecto DIAMOND



INCIDENCIA ANUAL T1D /100.000



GENETICA DE LA DIABETES TIPO 1

- Genes HLA clase II del brazo corto cromosoma 6 explican cerca del 70% de la influencia genética DM1
- Genotipo de alto riesgo: DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201/ DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*03027 = DR3/DR4 o DQ2/DQ8
- Genotipo Protector: DRB1*1501-DQA1*0102 DQB1*0602
- Existen 41 polimorfismos no-HLA asociados : 40%
- Concordancia 30-50% gemelos monocigotes y 5% en gemelos dicigotes (mellizos)







MARCADORES GENETICOS HLA DE RIESGO Y PROTECCION DE DM1 EN POBLACION CAUCASICA Y POBLACION PERUANA

0

Marcadores Genéticos

El *locus* principal de susceptibilidad a DM tipo 1 se encuentra en la región HLA

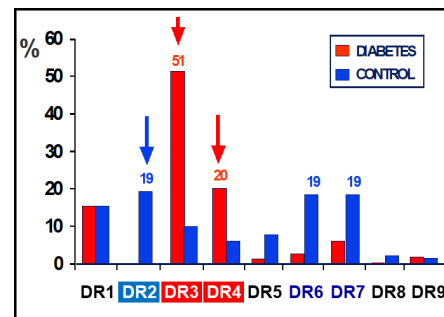
DIABETES TIPO 1

LOCUS IMPLICADOS EN DIABETES TIPO 1				
LOCUS	LOCALIZACIÓN CROMOSOMICA	MARCADOR	GEN CANDIDATO	
λ S IDDM1	6q24	Genes HLA		
IDDM 3	15q26	D15S107		1,4
IDDM 4	11q13	FGFD11S1337	ICE, CD3	1,07
IDDM 5	6q25	ESR	TNDM, SOD2	1,16
IDDM 6	18q	D18S64/D18S487		1,1
IDDM 7	2q31	D2S152	IL1R1, HOXD	1,3
IDDM 8	6q27	D6S281	TNDM, SOD2	1,4
IDDM 9		D3S1303		1,3
IDDM10	10p11	D10S193		1,5
IDDM11		D14S57		
IDDM12	2q33	CTLA4	CTLA4, CD28	1,6
IDDM13	2q34	D2S164	IGFBP2, IGFBP5	1,6
IDDM15	6q21	D6S283	TNDM	1,34

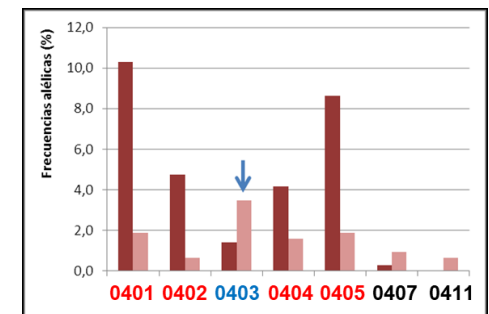
Los Alelos HLA DR/DQ pueden ser marcadores de Diabetes tipo 1

Población CAUCÁSICA

- ✓ HLA DR2 (DQ6) Protege
- ✓ HLA DR3 y DR4 (DQ2 y DQ8) dan Riesgo



Algunos HLA DR4 (0403) no dan riesgo



Amerindios Peruanos

HLA genes in Lamas Peruvian–Amazonian Amerindians

Juan Moscoso^{a,1}, Segundo Seclen^{b,1}, Juan I. Serrano-Vela^a, A. Villena^b, Jorge Martinez-Laso^a, Almudena Moreno^a, Juan IRA-Cachafeiro^a, Antonio Amaiz-Villena^{a,*}

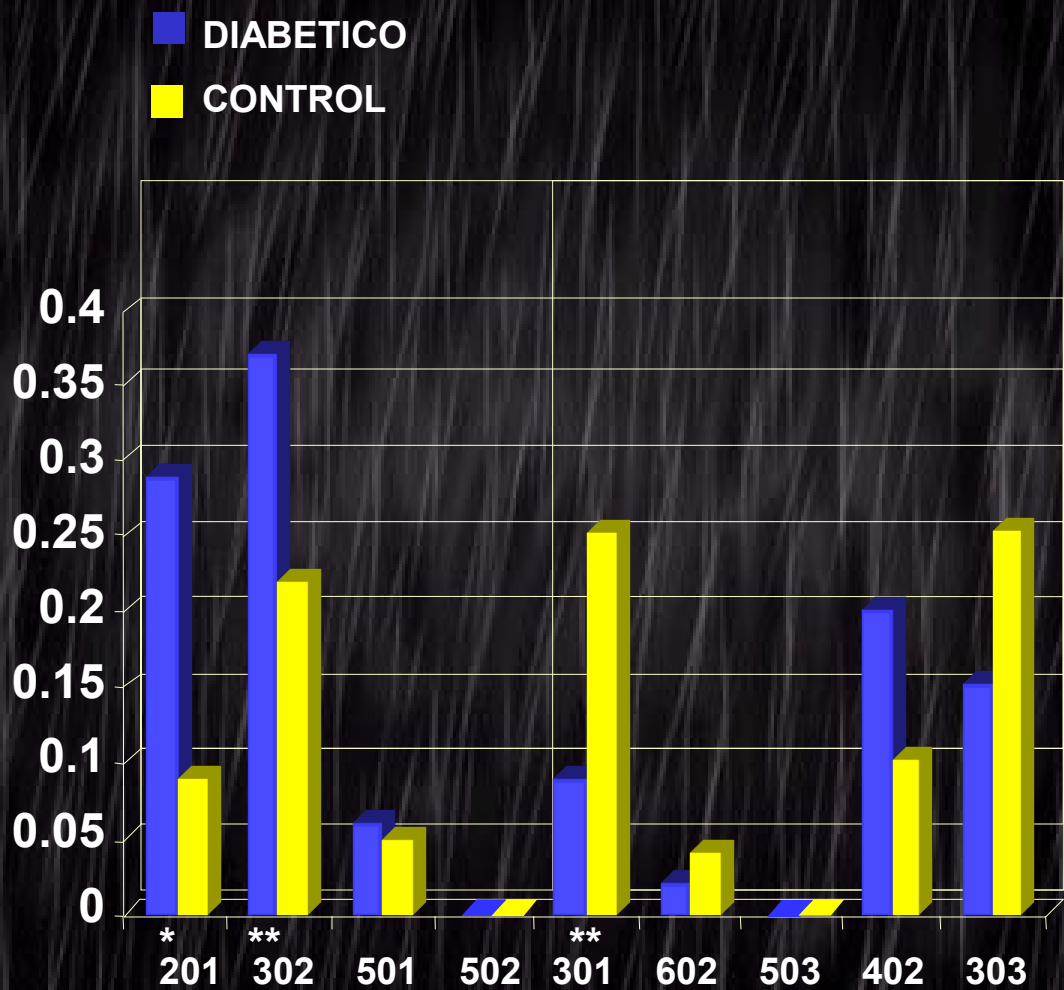
Moscoso, Seclen, ..., Molecular Immunology, 2006



Los alelos de riesgo DRB1 0301, 0401, 0402, 0404, 0405, no están presentes en Peruanos

Los alelos de protección o neutros, como DRB1 0403, 0407, 0411, 0802, 0804, 0901, 1303, 1402, 1602, están muy representados en Peruanos y son escasos en caucásicos

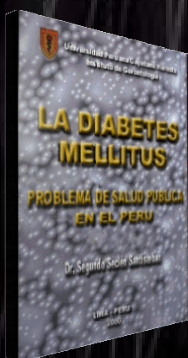
ALELOS DQB1 EN POBLACION PERUANA



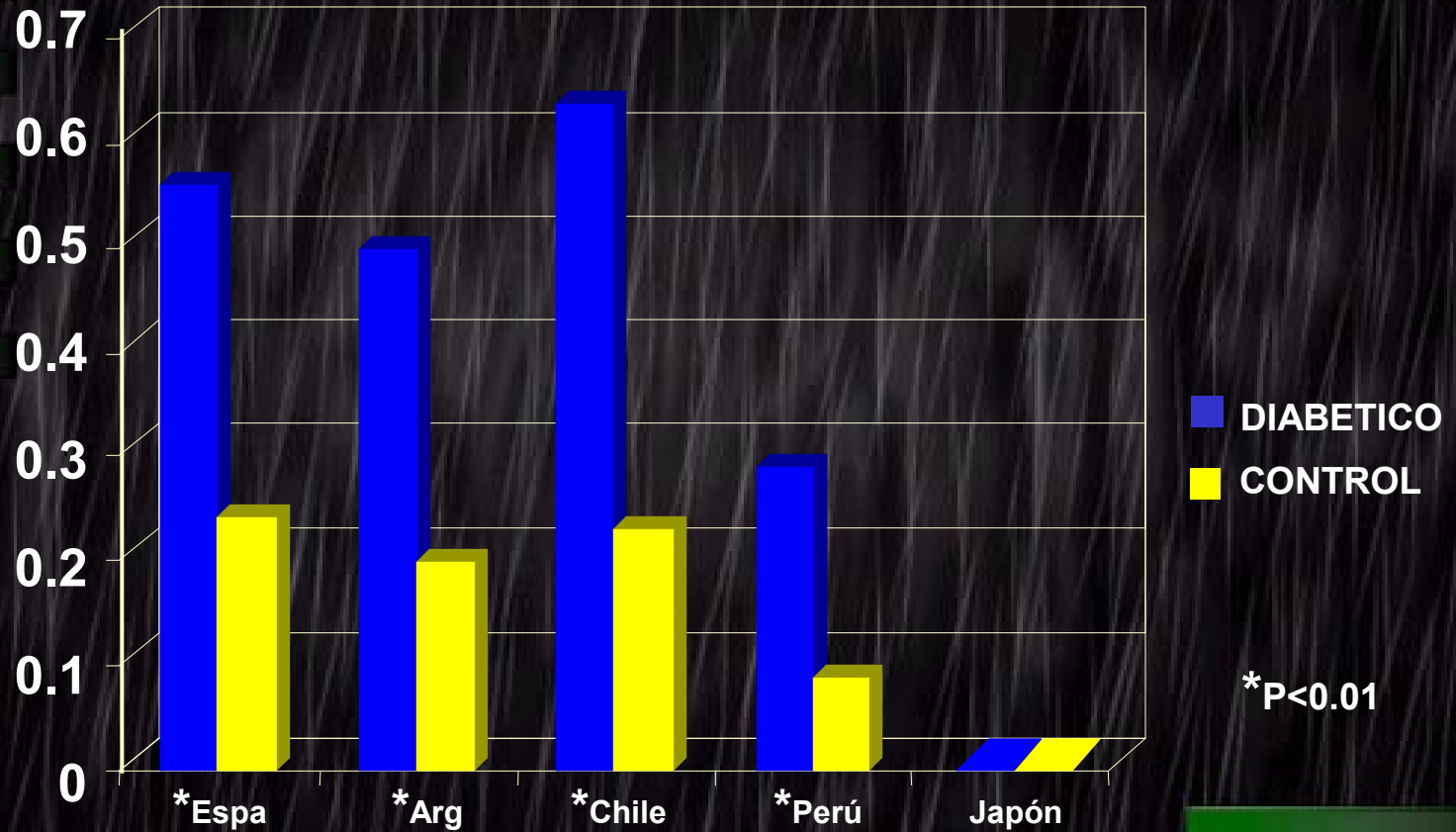
* $P < 0.01$

** $P < 0.05$

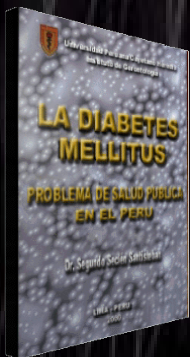
MD Gutierrez-López, S. Seclén et al: Inmunología, Vol. 12, Suplemento 1, Mayo 1993



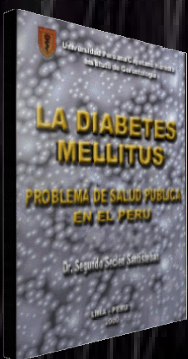
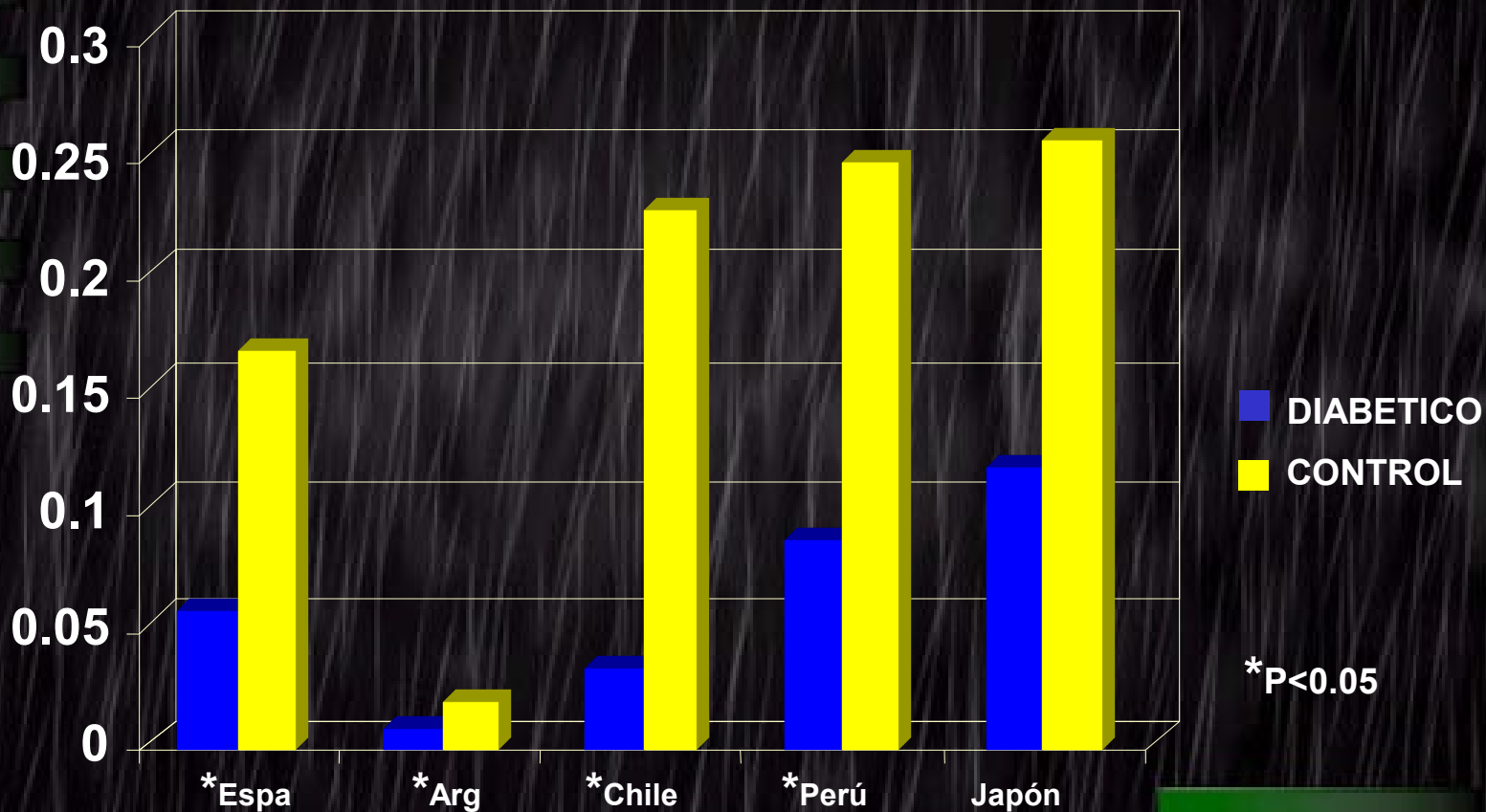
DISTRIBUCION INTERNACIONAL DEL ALELO DIABETOGENICO DQB1 *0201



MD Gutierrez-López, S. Seclén et al: Inmunología, Vol. 12, Suplemento 1, Mayo 1993



DISTRIBUCION INTERNACIONAL DEL ALELO PROTECTOR DQB1 *0602



CARGA GENETICA CAUCASICA E INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1

100

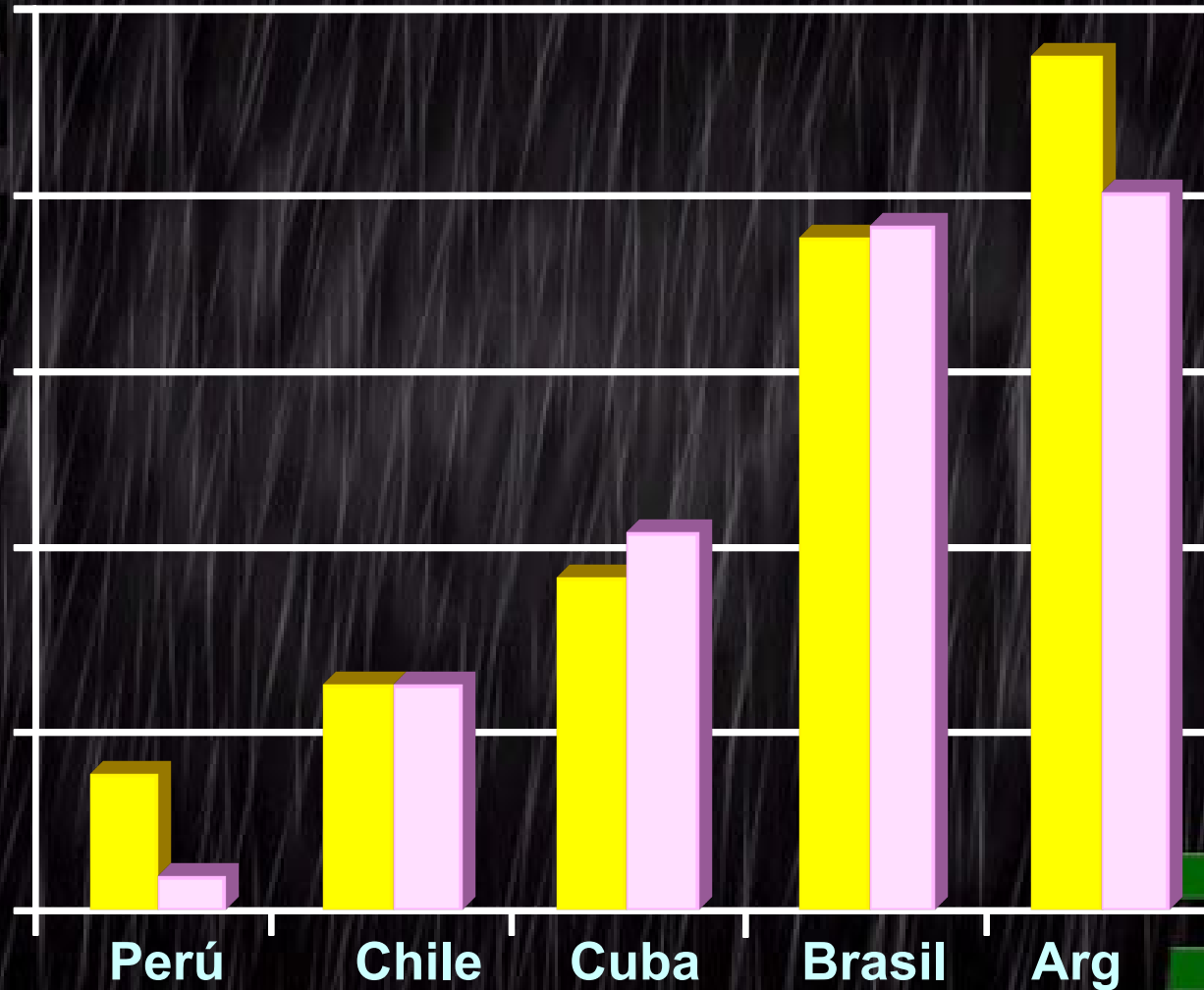
80

60

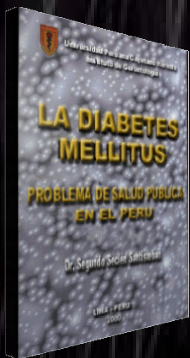
40

20

0



% Caucas
Inc x 10,000



CONCLUSIONES

- La T1D autoinmune es producto de la interacción de los genes del sistema HLA clase II- medio ambiente. Explica cerca del 70% de la predisposición.
- El genotipo HLA DR3/DR4 y sus alelos son un factor potencial de riesgo de la T1D . Su expresión fenotípica es funcional a través de proteínas que regulan la función inmune y producen un cuadro de insulitis.
- Los genotipos de riesgo para T1D tienen una penetrancia muy alta en la población caucásica a diferencia de la población amerindia.
- Los genotipos protectores de la T1D tiene una penetrancia muy alta en la población amerindia y muy baja en la población caucásica
- El proceso de mestizaje en América Latina ha favorecido una menor incidencia de T1D en inversa relación con la carga genética caucásica.