

RISCU DIABETIC ÎNTR-O FAMILIE CU UN COPIL DIABETIC ÎN VÂRSTĂ DE 18 LUNI

Gh. Puskás, Bianca Indig, Olga B. Metz, Vera Nussbaum,
Marta Major, I. Matei

Natura familială a diabetului a fost observată cu multe secole în urmă. Numai din 1933 studiile genetice familiale au permis și la gemeni să se stabilească rolul eredității. În ultimul timp investigarea familiilor în care apar bolnavi de diabet zaharat constituie un teritoriu important de studii genetice și profilactice.

Pincus și White (20), analizând 1200 de fișe de asigurare au arătat că există o diferență statistică semnificativă între antecedentele familiale ale diabeticii și între acelea ale unei populații examinate la întâmplare. Ei au găsit o incidență a diabetului conjugal de 8,33% față de 1,96% la populația martoră: printre frații și surorile diabeticii o frecvență de 5,85% față de 0,62% la martori; între rudele mai îndepărtate frecvența diabetului era de 21% față de 10,5% la populația martoră. Recent, Palardo (11) investigând 178 de subiecți în vârstă de 12—60 de ani, rude de diferite grade ale bolnavului diabetic deja cunoscut, cu metoda glicemiei provocate la unii, și cu tehnica Conn-Fajans la alții, a constatat diabet tipic la 45 (25,3%) și rezultate dubioase la 13 (7,3%) din cazuri. Barta (2) a studiat incidența diabetului în familiile copiilor diabetici și a comparat-o cu cea a copiilor obezi și a copiilor fără boli endocrine. Printre părinții copiilor diabetici frecvența diabetului (6%) nu era mai mare decit printre părinții copiilor obezi (7%), incidența fiind mai mică la părinții copiilor fără boli endocrine (2).

Problema practică este dominată de determinarea riscului eredității diabetului (4). După datele din literatură frecvența eredității variază în jurul a 20% (12, 14). Privind riscul teoretic, majoritatea autorilor admit concluziile lui Steinberg (citat de Curchod, 4) care pe baza datelor statistice și a regulilor eredității recesive, calculând riscul maxim teoretic a constatat că este de 100% în caz de diabet conjugal, de 80—50% cind tatăl sau mama, respectiv fratele sau sora, de 40—30% dacă doi bunici paternali sau maternali și 25—20% în cazul cind un bunic, un unchi, o mătușă sau o verișoară au fost diabetici (7, 9).

Studiile în legătură cu gemenii pledează de asemenea pentru natura ereditară a diabetului. Atît cercetările mai vechi, cît și cele mai recente (12, 14) arată o concordanță de 35% respectiv de 95% la gemenii monozi-goți. Diferența între procentajul concordanței găsite de diferiți autori este dată de criteriile studiului: markeri clinici (importantă vîrsta de cel puțin peste 40 de ani) și markeri biochimici sensibili (toleranța la glucoză, tehnica Conn-Fajans, dozarea acizilor grași liberi a sinalbuminei etc. (1, 2, 3, 6, 17).

În lucrarea de față ne-am propus să studiem rudele de grad diferit ale unui copil diabetic (H. I.) la care boala s-a manifestat la vîrsta de 18 luni, cu scopul de a urmări incidența diabetului în această familie și a ne orienta asupra posibilităților de profilaxie. Am ales ca obiect de studiu această familie ținînd cont de constatări după care diabetul cu debut precoce presupune o tară diabetică familială severă. În materialul clinicii noastre, deși restrîns la număr din cauza situației geografice și a condițiilor etnice, apar relativ frecvent cazuri de diabet zaharat cu un început sub vîrsta de 2 ani; 4 din 53 copii.

Am stabilit genealogia familiei tatălui și a mamei copilului H. I., bolnav de diabet zaharat de la vârsta de 18 luni. Înregistrând în total 47 de persoane. Am efectuat examenul clinic și am determinat toleranța la glucoză cu tehnica Conn-Fajans la 22 persoane, la 7 persoane am efectuat numai examenul clinic și am strîns date catamnestice despre 17 persoane. Pentru a putea examina un număr cît mai mare de subiecți, am efectuat la domiciliu examinările clinice și recoltarea materialului pentru diferite examene de laborator. Acestea ne-au ajutat totodată și la studierea condițiilor sociale, de mediu și a modului de viață a celor două familii.

Rezultate

I.

În familia mamei probandului, dintre cele 31 de persoane înregistrate pe arborele genealogic, la cele 17 persoane investigate clinic și biochimic am constatat următoarele (fig. nr. 1):

1. *obezitate constituțională de tip cushingoid* la 7 subiecți din generații diferite (fig. 1, II/3, 4, 5, 6, 7, 8; I/8).

2. *obezitate* la 7 subiecți de vârste diferite (fig. 1, II/11; I/2, 5, 6, 10, Pr./5, 8).

3. *hipertensiune arterială* la 2 femei vîrstnice, prezentînd *obezitate constituțională cu aspect cushingoid, glucozurie, polidipsie și poliurie* (fig. 1, II/3; I/8).

4. *curbă glicemică de tip diabetic și glucozurie* la 4 subiecți dintre care 3 vîrstnici și unul tînăr (fig. 1 și 2, II/3, 5, 6; I/8).

5. *curbă dubioasă* la o femeie din generația II, avînd *aspect cushingoid* (fig. 1 și 3, II/7).

6. *toleranță crescută la glucoză* la un băiat de 8 ani cu *malformație congenitală* din generația probandului și la un bărbat din generația I (fig. 1 și 3, Pr./1 și I/9).

7. *Toleranța scăzută la glucoză* la o fetiță cu *malformație congenitală*, doi cu *macrosomie neonatală*, un copil cu *criptorhism* și unul cu *luxația con-Pr/2, I/6 și 10*).

8. *malformații congenitale* la doi frați din generația probandului amîndoi cu *macrosomie neonatală*, un copil cu *criptorhism* și unul cu *luxația congenitală a coxiei*, *malformație* descrisă în multe cazuri la copiii mamelor diabetice: mama acestor doi copii este obeză (fig. 1, I/2).

9. o matusă a probandului, din 4 sarcini a avut 2 avortoni în luna șasea, respectiv a șaptea a gestației, avortoni macrosomici; dintre 2 copii nou-născuți macrosomici unul este obez, iar celălalt a decedat în leucoză acută (fig. 1, I/6).

II.

Dintre cele 16 persoane din familia tatălui examenul clinic și biochimic la 10 subiecți au pus în evidență:

1. la examen fizic relații normale;

2. tatăl probandului (fig. 1 și 2, I/1), prezintă stări hipoglicemice frecvente, *polidipsie, curbă glicemică de tip diabetic și glucozurie*;

3. curbe dubioase la două femei vîrstnice din generația I și II (fig. 1 și 3, I/3 și II/3).

4. *toleranța la glucoză scăzută* la o matusă a probandului (fig. 1 și 3, I/3);

5. la restul de 6 persoane, la care dispunem de date numai pe baza afirmărilor, se relevă următoarele: bunicul probandului (fig. 1, II/2), a avut supu-

GH PUSKAS ȘI COLAB.: RISCUL DIABETIC INTR-O FAMILIE CU UN COPIL
DIABETIC IN VIRSTĂ DE 18 LUNI

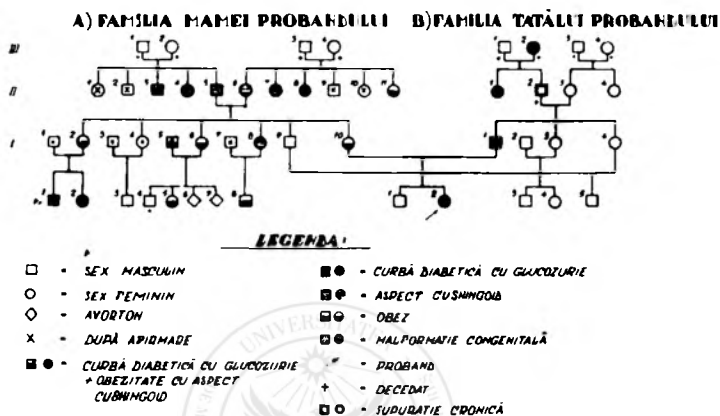


Fig nr. 1.

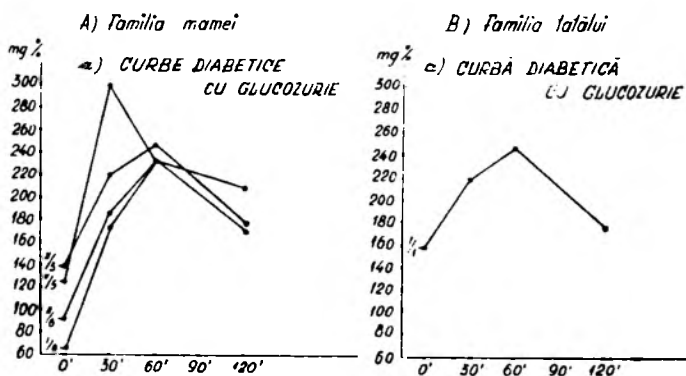


Fig. nr. 2.

GH. PUSKAS ȘI COLAB.: RISCUL DIABETIC ÎNTR-O FAMILIE CU UN COPIL
DIABETIC ÎN VÂRSTA DE 18 LUNI

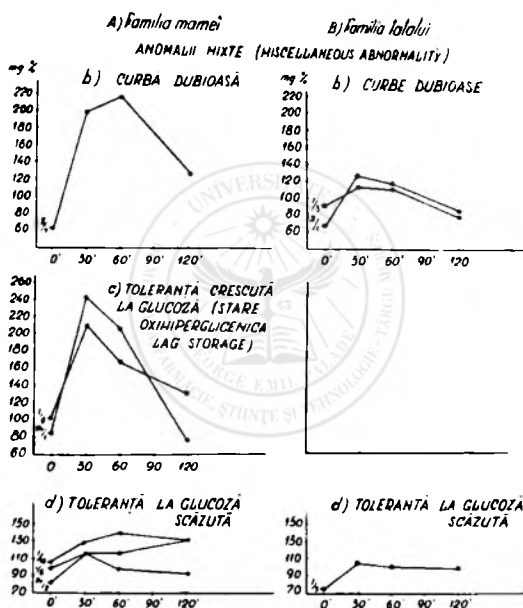


Fig nr 3

rație toracală cronică fistulizată și a decedat la vârsta de 33 de ani. Sora lui (fig. 1, II 1) în vîrstă de peste 60 de ani este obeză și suferă de supurație cronică la gambă, iar mama lor (fig. 1, III/2) a avut diabet franc.

III.

Doi copii din generația probandului, descendenți ai ambelor familii, cu multiple tare clinice și biochimice, după cum reiese din arborele genealogic, par a fi normali (fig. 1. Pr/1.5).

Discuții

După clasificarea lui Lenz (8) diabetul zaharat intră în grupa bolilor ereditare care se manifestă în mare măsură dependent de mediu. Este admisă ca o necesitate depistarea sistematică a stării de diabet subclinic și potențial (prediabet) în familia unui diabetic nou descoperit și sustragerea acestora de la factori favorizanți precipitării diabetului.

Taton (18) aplicînd în diabetul conjugal testul de toleranță la glucoză orală, a găsit curbă anormală numai în 35% din cazuri; folosind inducția cu Triancionolon toleranța anormală apărea în 65% a cazurilor. Descendenții cu toleranță anormală sînt considerați ca prediabetici dacă se admite ereditatea autosomală recesivă. La astfel de prediabetici au fost descrise anomalii diverse: AIP crescut sau scăzut, acid sialic, sinalbumină în titru crescut, precum și semne de microangiopatie. Procentajul poate varia și în funcție de extinderea cercetării în cadrul familiei. Plauchu (12) pe baza datelor, din foile de observație, a 1200 de diabetici adulți, constată că incidența diabetului este mai crescută cînd sînt investigați ascendenții copilului diabetic, probabil datorită faptului că ancheta sistematică este mai ușoară și că apariția diabetului la copil este condiționată de un mediu familial mai dens. După Joslin, Dublin și Marx (citat de White, 20), incidența diabetului printre părinții și bunicii copiilor diabetici este dublă față de o populație luată la întîmplare (11).

În interpretarea materialului nostru folosim noțiunile de diabet potențial (sinonim prediabet), diabet latent, diabet subclinic sau chimic și diabet clinic în accepțiunea comitetului de experți al OMS, emisă în 1964 (10, 13).

La rudele de diferite grade în linia maternală și paternală a copilului H. I., incidența familială a diabetului și a diferitelor stări premergătoare par a fi considerabile. În familia mamei dintre 31 subiecți înregistrați pe arborele genealogic am interpretat ca diabetici 4 persoane (12.90%) (figura 1 și 2, II/3, 5, 6; I/8), pe baza criteriilor emise de OMS și în lucrările recente (12, 5, 15, 16): glicemia provocată caracteristică pentru diabet, glucozurie, semne clinice și eventual complicații ale diabetului zaharat.

Anomalii metabolice mixte am găsit la 6 persoane (fig. III. a, b, c).

Remarcăm incidența mare în această familie a factorilor de revelație ca: obezitate cu sau fără aspect Cushingoid atît la femei cit și la bărbați de diferite vîrste, avorturi tardive macrosomice, nou-născuți macrosomici și malformații congenitale. Relevăm fertilitatea mai mare în această familie. După Rimoin (14) aceasta se observă mai pronunțat în familiile diabeticilor, dacă purtătorul genei anormale provine din linia maternală.

Condițiile materiale ale membrilor familiei sînt foarte bune. Bărbații sînt în cea mai mare parte agricultori, femeile sînt casnice. Alimentația este foarte abundentă, abuzivă în grăsimi animale mai ales, și în glucide. Obezitatea este considerată ca un semn de bună-stare și sănătate.

Tatăl probandului provine dintr-o familie cu un număr de membri cu mult mai redus decît familia mamei, însă cu tară diabetică aparent densă. Sînt diabetici 2 persoane (12.50%), unul, tatăl probandului descoperit ca atare în cadrul investigației actuale. Bunicul probandului și o soră a acestuia au prezentat supurații cronice ceea ce ar putea sugera diabet nedescoperit, cu atît mai mult cu cît

mama lor a avut diabet franc. Modul de viață și obiceiurile de alimentație în această familie sînt mai corespunzătoare, trăiesc în oraș, și membrii familiei sînt în general slabi.

Un alt cuplu provenit din cele două familii are primul copil nou-născut macrosomic.

Cercetările genetice au interes practic individual și colectiv în prevenirea apariției diabetului precum și de profilaxie.

Interesul individual constă în depistarea sistematică a diabetului franc sau latent la rudele unui diabetic nou descoperit, iar cel colectiv în profilaxia bolii pe bază de recunoaștere a modului de transmitere genetică (12).

Din literatura recentă reiese că majoritatea autorilor (3, 12, 20) admit pentru diabetul zaharat ereditatea autosomală recesivă simplă. Newil citat de White (20) comparînd statisticile pe materialul vast a lui Pincus, White, Allan, Steinberg și Wilder, Tomson, Wattson și Krieg ajung la aceleași concluzii. Ereditatea autosomală dominată este susținută numai de un număr mai mic de cercetători (Harris, Pavel, Wallace-Owen, citat de Plauchu (12), Deuil (5). Clinic diabetul zaharat este o boală heterogenică, prezentînd variabilitate clinică, fiziologică și biochimică. Dacă heterogenitatea genetică este de asemenea prezentă atunci pot fi explicate cîteva fapte neconcludente găsite în studiul genetic, de exemplu: modul transmiterii, variabilitatea markerilor clinici și biochimici. Conform ipotezei eredității multifactoriale, poligenice (14, 12), diabetul zaharat este rezultatul mutațiilor genice care se manifestă prin efecte aditiv-cantitative.

Investigarea celor două familii ridică următoarele probleme: dacă probandul este homozigot recesiv cu gene mutante și doză dublă sau dacă este un heterozigot în care penetranța genei sau genelor mutante se manifestă printr-o expresivitate foarte accentuată. În favoarea stării de homozigoție sau a existenței genei (genelor) mutante de înaltă penetranță pledează incidența ridicată a fenotipurilor diabetice în ambele familii. Totodată nu se poate exclude întru totul transmiterea dominantă a acestei boli, avînd în vedere manifestarea diferiților markeri clinici și biochimici la un număr mare de indivizi la toate generațiile studiate.

Prevenirea diabetului pe calea cercetărilor genetice aparține încă de domeniul speranțelor. O serie de bolnavi devin diabetici la vîrstă avansată cînd deja au procreat. Profilaxia în boli genetice multifactoriale cum ar fi și diabetul s-ar realiza dacă pe baza progresului ce se conturează în cunoașterea stării de prediabet ar fi posibilă descrierea unui fenotip diabetic cu ajutorul unui marker sigur, care autentifică genotipul de diabet potențial (12, 14, 19).

Măsurile profilactice în cadrul acestor familii apar dificile, deoarece membrii ei se consideră sănătoși și nu admit că alimentația lor obișnuită ar fi nocivă. Ei nu se supun la examene de control deoarece caută disimularea prezenței unei boli cronice în familia lor. Totuși le-am atras atenția asupra riscului diabetic în caz de noi căsătorii între membrii periclitati ai celor 2 familii.

Sosit la redacție: 23 ianuarie 1969.

Bibliografie

1. BĂLINT P.: Klinikai laboratóriumii diagnosztika. Medicina. Budapest 1962;
2. BARTA L.: Orv. Hetil. (1960), 6, 197;
3. CONSTAM D. E.: Praxis (1964), 6, 202;
4. CURCHOD B.: Méd. et Hyg. (1964), 641;
5. DEUIL R., LAURENT C., MAGDELAINE M.: Presse Méd. (1963), 7, 1263;
6. FRANCSON J. R. M., CONNARD V., MALAISSE W.: Diabetologia (1965), 1, 1, 74;
7. KALDOR A., PO-

GATSA G.: Orvoscépzés (1965), 3, 220; 8. LENZ W.: Medizinische Genetik. Eine Einführung in ihre Grundlagen und Probleme. Georg Thime Verlag, Stuttgart, 1961; 9. NILSSON S. E.: Acta genet. (Basel), (1964), 14, 2, 97; 10. MAGYAR I.: Orvoscépzés (1965), 3, 226; 11. PALLARDO L. F., GINER C., MUNCZ TARREO J. L.: Diabetologia (1965), 1, 79; 12. PLAUCHU M., MALLURET J., MENUNUER P.: J. de Méd. de Lyon (1967), 1120, 741; 13. PUSKÁS GH., INDIG BIANCA, METZ OLGA: Viața Med. (1968), XII, 29; 14. RIMOIN D. L.: Diabetes (1967), 16, 5, 346; 15. SACHSSE B.: Deutsche med. Wschr. (1964), 89, 48, 2281; 16. SISK C. W.: The Lancet (1968), 7537, 262; 17. TÂNĂSESCU GH., GEORGETA COSTESCU: Biochimie medicală, Ed. Didactică și Ped. Buc. 1966; 18. TATON J., POMETA D.: Méd. et Hyg. (1964), 654, 740; 19. VOGEL F.: Lehrbuch der allgemeinen Human-genetic, Springer—Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1961; 20. WHITE P.: Méd. et Hyg. (1964), 654, 737.

1961
ui la V
ecărei șe