

RISCO DE DIABETES MELLITUS EM FAMILIARES DE DIABÉTICOS TRATADOS COM INSULINA

HENRIQUE BARROS, DUARTE PIGNATELLI, SOFIA PEREIRA, JOÃO PAULO OLIVEIRA, J. COSTA MAIA

Serviço de Higiene e Epidemiologia. Serviço de Genética. Faculdade de Medicina do Porto. Porto.

RESUMO

O objectivo deste estudo foi comparar o risco de diabetes mellitus entre familiares de diabéticos tipo 1 e diabéticos tipo 2 tratados com insulina. A partir dos respondentes a um inquérito postal enviado aos 2800 diabéticos residentes no distrito do Porto e registados como utilizadores de canetas de auto-injecção de insulina foi aleatoriamente obtida uma amostra de 303 indivíduos. Destes, seleccionaram-se aqueles que indicaram o sexo, a idade, o ano de descoberta da diabetes e o ano de início do uso de insulina, constituindo os 192 casos índice, os quais forneceram para 1370 familiares informações referentes a sexo, idade, grau de parentesco e existência ou não de diabetes. O risco de diabetes (tipo não especificado) foi significativamente menor nos familiares de diabéticos tipo 1 (odds ratio (OR)=0,31, intervalo de confiança a 95% (IC 95%):0,19-0,48, $p < 0,0005$), os quais apresentavam ainda um risco inferior quando os casos índice eram do sexo masculino (OR=0,24, IC 95%:0,12-0,47 vs OR=0,39, IC 95%:0,21-0,74), ou se tratava de familiares do sexo feminino (OR=0,22, IC 95%:0,11-0,42 vs OR=0,43, IC 95%:0,22-0,82). A prevalência da doença variava também significativamente nos diferentes graus de parentesco. A regressão logística realizada para ajuste de variáveis confundidoras e aplicada separadamente a cada estrato de parentesco revelou que, em comparação com familiares de casos tipo 2, o risco de diabetes era significativamente menor para os progenitores (OR=0,35, IC 95%:0,17-0,71) e os irmãos (OR=0,33, IC 95%:0,16-0,71) de casos índice tipo 1, não sendo significativamente diferente para os filhos (OR=0,68, IC 95%:0,11-4,17) ou os cônjuges (OR=0,84, IC 95%:0,06-10,6). Em conclusão, este trabalho mostra que os familiares de diabéticos tipo 1 têm menor risco de desenvolver diabetes que os familiares de diabéticos tipo 2 igualmente em tratamento com insulina, sugerindo que em doentes necessitando de tratamento com insulina o papel da hereditariedade será menos importante naqueles em que o diagnóstico é feito em idades jovens e o recurso à insulina se impõe precocemente.

SUMMARY

Risk of diabetes in the families of insulin-treated diabetes cases

The objective of this study was to compare the risk of diabetes mellitus in the relatives of type 1 (defined as cases diagnosed before 40 years and beginning insulin less than two years later) and in those of type 2 diabetics, treated with insulin. A random sample of 303 patients was obtained from responders to a postal survey sent to all 2800 diabetics living in the Oporto self county and identified as users of insulin the injection pen. After selecting those who completed the questions for sex, age, dates of diabetes diagnosis and of first insulin prescription, we were left with 192 index cases. They provided data concerning sex, age, and presence of diabetes for 1370 relatives (parents, siblings, offspring and spouses). The risk of diabetes (unspecified type) in family members was significantly lower in relatives of type 1 diabetics (OR=0,31, IC 95%:0,19-0,48, $p < 0,0005$). This family risk was lower when the index case was a male (OR=0,24, IC 95%:0,12-0,47 vs OR=0,39, IC 95%:0,21-0,74) or for female relatives (OR=0,22, IC 95%:0,11-0,42 vs OR=0,43, IC 95%:0,22-0,82). After adjustment for confounders applying logistic regression to each family stratum, the risk remained significantly lower for parents (OR=0,35, IC 95%:0,17-0,71) and siblings of type 1 diabetics compared to similar relatives of type 2 cases (OR=0,84, IC 95%:0,06-10,6) but was not significantly different for the offspring (OR=0,68, IC 95%:0,11-4,17) or the spouses (OR=0,84, IC 95%:0,06-10,6). In conclusion, this study shows that the risk of diabetes is lower in relatives of type 1 than type 2 diabetics treated with insulin. As family members are suspected to be exposed to similar environmental threats, and all index cases were under insulin treatment, these results suggest that inheritance may play a less important role in the susceptibility to diabetes in families with type 1 cases.

INTRODUÇÃO

Estudos recentes, particularmente recorrendo a técnicas de epidemiologia molecular, têm reforçado o papel da interacção complexa de factores imuno-genéticos e ambientais na etiologia da diabetes mellitus (DM)^{1,2-4}. A agregação familiar da doença deve por isso ser valorizada com precaução pois pode reflectir tanto o efeito de um património genético comum quanto a exposição aos mesmos factores ambientais, nomeadamente alimentares ou infecciosos. Se para a DM não insulino-dependente (DMNID) a concordância entre gémeos monozigóticos é superior a 90%⁵, só um em cada três pares de gémeos idênticos se torna concordante para a DM insulino-dependente (DMID)⁶, sugerindo que neste caso os factores ambientais serão mais importantes no desenvolvimento da doença.

Em geral, têm sido consideradas equivalentes as designações de DMID e diabetes tipo 1, ou DMNID e diabetes tipo 2⁷. No entanto, os diabéticos tipo 2 que necessitam de tratamento com insulina poderão constituir um grupo intermédio⁸ sujeito a diferentes factores de risco e cuja individualidade seja evidenciada por padrões próprios de agregação familiar.

O objectivo do presente estudo foi comparar a prevalência de diabetes entre familiares de diabéticos tipo 1 e familiares de diabéticos tipo 2 em tratamento com insulina, com a finalidade de através do estudo do risco familiar contribuir para uma melhor caracterização destas duas formas de doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi enviado um inquérito postal a 2800 indivíduos residentes no distrito do Porto, identificados como utilizadores de canetas de auto-injecção de insulina (NovoPen® Novo Nordisk). O inquérito usado foi adaptado de um questionário elaborado pela OMS e já aplicado em diversos países⁹ pretendendo obter informações referentes aos casos índice (sexo, idade, data de diagnóstico e início da insulinoterapia) e aos seus familiares (sexo, idade, grau de parentesco e, se apropriado, datas do diagnóstico de diabetes e do eventual início da insulinoterapia, data e causa de morte).

Dos 2663 doentes supostamente contactados (137 moradas eram insuficientes) responderam 1065 (40,0%), tendo-se seleccionado inicialmente de forma aleatória 303 respondentes. Destes, analisaram-se os 192 que forneceram informações completas para o sexo, a idade, o ano da descoberta da diabetes e o ano de início do uso de insulina, permitindo a sua correcta classificação e constituindo a amostra de casos índice estudada. A eles corresponderam 1370 familiares, para os quais se obtiveram informações completas sobre o grau de parentesco, o sexo, a idade, e a presença de diabetes.

Os casos índice foram classificados de acordo com a idade à data do diagnóstico de diabetes e o tempo decorrido até ao uso regular de insulina. Consideraram-se como diabéticos tipo 1 os casos reconhecidos antes dos 40 anos e que iniciaram o tratamento até 2 anos após o diagnóstico; os restantes, embora em tratamento com insulina, foram designados tipo 2.

O risco de diabetes nos familiares foi estimado em função do tipo de doença (tipo 1 ou tipo 2) dos casos índice,

tendo em conta o possível efeito confundidor de outras variáveis como o sexo, a idade e o grau de parentesco. A análise dos resultados foi efectuada com recurso aos programas Epi Info¹⁰ e MULTLR¹¹. As proporções foram comparadas pela prova do chi-quadrado com correcção de Yates. A força das associações foi estimado pelo cálculo de odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), em análise univariada ou ajustados por regressão logística não condicional.

RESULTADOS

Dos 192 casos índice, 74 (38,5%) foram classificados como diabéticos tipo 1 e 118 (61,5%) como diabéticos tipo 2, sendo a proporção de mulheres superior nos tipo 2 (55,1% vs 47,3%, $p=0,367$). A média das idades na data do diagnóstico da doença era de 18,5 anos para os diabéticos tipo 1 (âmbito: 1 a 39) e de 43,0 para os tipo 2 (âmbito: 11 a 77). Entre o diagnóstico e o início da terapêutica com insulina decorreram em média 3,2 meses para os diabéticos tipo 1 e 11,1 anos para os diabéticos tipo 2.

Para os 192 casos índice, obtiveram-se informações referentes a 1370 familiares. Destes, 167 (12,2%) eram diabéticos, sendo superior a prevalência de diabetes nos familiares que eram do sexo feminino (12,3% vs 10,6%, $OR=1,35$, $IC\ 95\%:0,96-1,90$, $p=0,081$).

O risco de diabetes era significativamente menor nos familiares de diabéticos tipo 1 em relação aos familiares de diabéticos tipo 2 ($OR=0,31$, $IC\ 95\%:0,19-0,48$, $p<0,0005$), sendo ainda mais baixo quando o caso índice era do sexo masculino ($OR=0,24$, $IC\ 95\%:0,12-0,47$ vs $OR=0,39$, $IC\ 95\%:0,21-0,74$).

O quadro 1 mostra a distribuição dos familiares de acordo com o tipo de diabetes dos casos índice e as características estudadas. Em análise univariada observou-se que o risco de ser diabético era menor nos familiares do sexo feminino de casos tipo 1 do que nas mulheres familiares de casos tipo 2 ($OR=0,22$, $IC\ 95\%:0,11-0,42$ vs $OR=0,43$, $IC\ 95\%:0,22-0,82$). Tendo como factor de exposição o tipo de diabetes do caso índice, o risco de doença foi semelhante nos diversos estratos etários dos familiares, sendo de 0,43 ($IC\ 95\%:0,27-0,69$) o OR ajustado para a idade, sugerindo ausência de interacção para esta variável mas que ela poderá ter um efeito confundidor ($OR\ bruto = 0,31$).

Com a estratificação por grau de parentesco encontraram-se riscos de diferente grandeza para os diversos grupos familiares, variando entre 0,13 para os irmãos e 0,73 nos filhos. No entanto, apenas entre os progenitores e os irmãos se verificaram diferenças significativas no risco de desenvolver diabetes de acordo com o tipo de doença dos casos índice (Quadro 1). Num modelo de regressão logística, o produto entre as variáveis tipo de diabetes e grau de parentesco tinha um efeito significativo ($p<0,001$), corroborando a presença de interacção. Optou-se assim por calcular separadamente para cada um dos grupos familiares OR ajustados para o sexo do caso índice, o sexo e a idade do familiar, avaliando por regressão logística não condicional o efeito independente do tipo de doença do caso índice no risco dos familiares serem diabéticos. Os resultados apresentados no quadro 2 mostram que esse risco é significativamente menor para os familiares de diabéticos tipo 1, em comparação com os familiares de

QUADRO 1 - Distribuição dos familiares e suas características de acordo com o tipo de diabetes dos casos índice

Familiares		Casos índice*				OR (IC 95%)
		Tipo 1		Tipo 2		
		Diab.	Não diab.	Diab.	Não diab.	
Sexo:	Feminino	12	234	80	338	0,22 (0,11-0,42)
	Masculino	14	219	61	412	0,43 (0,22-0,82)
Idade (anos):	0-19	3	102	3	42	0,41 (0,06-2,72)
	20-39	2	159	8	247	0,39 (0,06-2,03)
	40-59	12	134	45	231	0,46 (0,22-0,94)
	≥ 60	9	58	85	230	0,42 (0,18-0,93)
Grau de parentesco:	Cônjuge	1	41	7	94	0,33 (0,01-2,84)
	Progenitor	13	124	43	135	0,33 (0,16-0,67)
	Irmão	10	220	79	225	0,13 (0,06-0,27)
	Filho	2	68	12	296	0,73 (0,11-3,58)
Total		26	453	141	750	0,31 (0,19-0,48)

* Diabéticos em tratamento com insulina. Tipo 1: diagnóstico antes dos 40 anos e início do tratamento nos primeiros dois anos após o diagnóstico; os restantes foram designados tipo 2.

QUADRO 2 - Risco familiar de diabetes de acordo com o tipo de diabetes dos casos índice (tipo 1 vs tipo 2). Análise por graus de parentesco

Grau de parentesco	b	OR*	IC 95%	p
Progenitor	-1,05	0,35	0,17-0,71	0,004
Irmão	-1,09	0,33	0,16-0,71	0,005
Filho	-0,38	0,68	0,11-4,17	0,684
Cônjuge	-0,18	0,84	0,06-10,6	0,890

*OR ajustado para sexo do caso índice, sexo e idade do familiar, por regressão logística não condicional¹¹.

diabéticos tipo 2, no caso dos progenitores (OR=0,35, IC 95%: 0,17-0,71) ou dos irmãos (OR=0,33, IC 95%:0,16-0,71). Embora sem significado estatístico, permanece menor para os filhos (OR=0,68, IC 95%:0,11-4,17) e também para os cônjuges (OR=0,84, IC 95%:0,06-10,6) de diabéticos tipo 1.

DISCUSSÃO

Em Portugal, só recentemente surgiram dados referentes à incidência de DMID¹² e é desconhecida a importância do contributo relativo de factores ambientais e imuno-genéticos na frequência da doença. A obtenção de respostas seguras para estes problemas passa pelo recurso a registos sistemáticos^{4,9,13} que é necessário desenvolver e consolidar. Contudo, outras metodologias permitem aproximações válidas ajudando a conhecer aspectos locais da epidemiologia da doença e, no confronto com outras populações, compreender como intervêm os factores de risco detectados.

Neste estudo identificaram-se os casos através do registo de utilizadores de canetas de insulina, uma alternativa viável na ausência de registos populacionais^{14,15}. Para conhecer as características dos diabéticos e dos seus familiares realizou-se um inquérito postal sob anonimato e, por isso, com uma única tentativa de contacto. A taxa de respostas obtida foi bastante razoável mas entre os respondentes notou-se que uma percentagem elevada não forneceu informações completas, pelo que os resultados encontrados podem estar sujeitos a vícios. No entanto, não nos parece que existam razões óbvias para que os diabéticos designados como tipo 1 fornecessem informações de qualidade diferente dos diabéticos tipo 2, sendo de admitir a validade das comparações estabelecidas.

A classificação da DM não é isenta de controvérsias^{5,7}. Optamos por dividir os diabéticos de acordo com critérios já utilizados por outros autores com a mesma finalidade de descrição epidemiológica^{9,14}. Embora sem uma avaliação clínica individual seja difícil determinar o tipo de diabetes nos adultos em tratamento com insulina, são classificados como diabéticos tipo 1 aqueles cujo diagnóstico é feito antes dos 40 anos e o tratamento com insulina se inicia nos 2 anos seguintes, reservando-se a designação de tipo 2 para os restantes¹⁴. O viés de má-classificação assim introduzido deverá ser pouco relevante uma vez que a diabetes diagnosticada depois dos 35 anos raramente corresponde ao tipo 1⁸.

Em comparação com os familiares de diabéticos tipo 2 em tratamento com insulina, os presentes resultados mostraram um risco significativamente menor dos familiares de diabéticos tipo 1 virem a desenvolver doença. Esta diferença manteve-se após ajustar para possíveis factores de confusão, nomeadamente o sexo do caso índice, o sexo ou a idade do familiar.

Os progenitores e os irmãos de diabéticos tipo 1 apresentaram um risco ajustado de diabetes três vezes menor que o daqueles que tinham o mesmo grau de parentesco com diabéticos tipo 2, fazendo crer que, apesar do recurso comum à terapêutica com insulina, os factores genéticos são no seu caso menos determinantes. O risco era também menor, ainda que sem significado estatístico, quando os familiares considerados eram os filhos ou os cônjuges. No seu conjunto, estes resultados estão de acordo com o reconhecimento de a hereditariedade ter um papel menos importante na expressão familiar da diabetes quando se trata de formas insulino-dependentes da criança ou do adulto jovem⁵. Sugerem ainda prioridades para as estratégias preventivas e de diagnóstico precoce ao mostrarem que globalmente o risco de desenvolver diabetes é superior nos indivíduos pertencentes a famílias em que há casos de diabetes tipo 2, mesmo se tratados com insulina.

É possível que os diabéticos tipo 2 que necessitem de tratamento com insulina correspondam a uma forma intermédia de DM⁸.

Assim sendo, torna-se importante avaliar o risco familiar de diabetes incluindo casos tipo 1 e tipo 2 tratados com antidiabéticos orais e/ou dieta e/ou insulina. Pode especular-se que se o risco encontrado para os familiares de diabéticos tipo 2 tratados com insulina corresponder a um valor intermédio, isso reflecta uma entidade específica definida por uma particular interacção entre susceptibilidade genética e estímulos ambientais. Será também importante, para além de quantificar o risco de diabetes, estabelecer a agregação familiar para os seus diferentes tipos, isto é, definir o tipo de diabetes tanto nos casos índice como nos familiares, o que neste estudo não foi possível por respostas incompletas e exigirá o recurso a métodos mais sensíveis de recolha de informações como a entrevista directa.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração prestada pelo laboratório Novo Nordisk para a realização do presente estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. DORMAN JS, LAPORTE RE: IDDM epidemiology. Next generation of research. *Diabetes Care* 1990; 13: 184-5.

2. MACLAREN N, ATKINSON M: Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced? *N Engl J Med* 1992; 327: 348-9.

3. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI, KAHN CR: Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390-8.

4. Diabetes Epidemiology Research International Registry Group, Diabetes registries in Asia. *B World Health Organ* 1987; 65: 897-903.

5. ORCHARD TJ, LAPORTE RE, DORMAN JS: Diabetes. Cap 51 in: Last JM, Wallace RB, eds. *Public Health and Preventive Medicine* Prentice-Hall International Inc. 1992; 873-83.

6. KING MC, LEE GM, SPINNER NB, THOMSON G, WRENSCH MR: Genetic Epidemiology. *Annu Rev Public Health* 1984; 5: 1-53.

7. JARRETT RJ: Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 151-171.

8. LIPTON R, LAPORTE RE: Epidemiology of islet cell antibodies. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 182-203.

9. The WHO Multinational Project for Childhood Diabetes Group, Familial insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) epidemiology: standardization of the data for the DIAMOND Project. *B World Health Organ* 1991; 69: 767-77.

10. DEAN AG, DEAN JA, BURTON AH, DICKER RC: Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.

11. CAMPOS-FILHO N, FRANCO EL: A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 439-444.

12. RODRIGUES FJC, MOURA LS, PINTO B, et al: Incidência da diabetes insulino-dependente da criança (0-14 anos) no distrito de Coimbra, 1987-91. *Arq Med* 1992; 6 (suppl 1): 70.

13. WHO DIAMOND Project Group, WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1062-8.

14. BRUNO G, BARGER G, VUOLO A, PISU E, PAGANO G: A population-based prevalence survey of known diabetes mellitus in Northern Italy based upon multiple independent source of ascertainment. *Diabetologia* 1992; 35: 851-6.

15. VACCARO O, IMPERATORE G, FERRARA A, PALOMBINO R, RICCARDI G: Epidemiology of diabetes mellitus in Southern Italy: a case-finding method based on drug prescriptions. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 835-9.