

Diabetes Mellitus tipo 1 y lactancia artificial antes del sexto mes de vida

DIABETES MELLITUS 1 AND ARTIFICIAL LACTATION BEFORE SIXTH MONTH OLD

JUSTO PADILLA YGREDA¹, MARIANA PENDAVIS PFLUCKER², MARITZA PIMENTEL UBILLUS², CLAUDIA PINEDO REVILLA², CARLA PONCE COLLANTES², EDUARDO RONDÓN REQUENA²

RESUMEN

Objetivo: determinar si el consumo de la leche de vaca o sus derivados antes de los seis meses de edad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes mayores de seis meses, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, del Instituto Nacional de Salud del Niño en el período 1994 - 2004. **Resultados:** se obtuvieron 84 casos (56% varones y 44% mujeres) con una edad promedio de 7,55 años (DE=3,85). Se hallaron diferencias significativas en ambos grupos respecto al uso de lactancia artificial: 38 (45,2%) versus 21 (25%) ($p < 0,05$) y consumo exclusivo de leche humana: 39 (41,9%) versus 54 (58,1%) ($p < 0,05$), pero no para la lactancia mixta. La lactancia artificial resultó ser un factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 1, OR=2,4, IC=1,28 - 4,76 mientras que la lactancia materna exclusiva fue un factor protector, OR=0,48, IC=0,25-0,89. No se concluyó ninguna asociación con la lactancia mixta. **Conclusión:** Si bien la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad multifactorial su asociación al tipo de alimentación en menores de seis meses de edad es importante por ser una conducta susceptible de modificación.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, lactancia artificial, lactancia materna exclusiva.

ABSTRACT

Objective: to determine if consumption of cow's milk or its derivatives before six months of age is a

risk factor for the development of diabetes mellitus type 1. **Material and methods:** retrospective study of cases and controls in patients older six months, with diagnosis of diabetes mellitus type 1, from Instituto Nacional de Salud del Niño in the period 1994-2004. **Results:** eighty four cases were obtained (56 % males and 44 % females) with an age media of 7,55 years (SD=3,85). Significant differences were founded in both groups about the use of artificial lactation: 38 (45,2%) versus 21 (25%) ($p < 0,05$) and exclusive consumption of human milk: 39 (41,9%) versus 54 (58,1%) ($p < 0,05$), but not for the mixed lactation. Artificial lactation was a risk factor for diabetes mellitus type 1, OR=2,4, CI=1,28-4,76 whereas the mother exclusive breastfeeding was a protective factor, OR=0,48, CI=0,25-0,89. There was not association with the mixed lactation. **Conclusion:** though the diabetes mellitus type 1 is a multifactorial disease its association to the type of nourishment in younger of six months age is important for being a conduct capable of modification.

Key words: Diabetes mellitus 1, artificial lactation, breast feeding.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es un estado de hiperglicemia crónica, ocasionado la mayor parte de las veces por un proceso inmunológico que destruye progresivamente las células beta (secretoras de insulina), localizados en los islotes de Langerhans del páncreas. Comúnmente comienza varios años antes de aparecer las manifestaciones clínicas ¹.

La prevención temprana de esta enfermedad es importante; asimismo el diagnóstico y

¹ Médico pediatra. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

² Estudiantes de medicina, 6° año. Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.

tratamiento precoz pueden disminuir la incidencia de complicaciones agudas, como la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar no cetoacidótico, y/o crónicas, como retinopatías, neuropatías, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular.

Se han publicado numerosos estudios que demuestran la existencia de factores ambientales capaces de desarrollar una respuesta autoinmune directa contra las células beta o mediante su interacción con factores genéticos. Estudios epidemiológicos demuestran que podría existir relación entre la ingestión de leche de vaca (LV) y la patogénesis de la DM1. Savilahti ¹ halló una anormal e intensa respuesta inmune humoral (IgG e IgA) contra proteínas de la LV, particularmente en pacientes diabéticas jóvenes. Karjalainen ² encontró que la albúmina de suero bovino (BSA) contiene una secuencia de 17 aminoácidos, la cual denominaron ABBOS, hacia donde va dirigida la mayor parte de los anticuerpos anti-BSA (IgG).

Estos estudios, unidos a los reportes de la presencia de anticuerpos anti-BSA en pacientes con DM1 ^{3,4}, han originado la hipótesis de que las proteínas de la LV, desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad ⁵. La ingestión de LV en períodos neonatales y en los primeros dos ó tres meses de vida conlleva la entrada, en la circulación sanguínea, de proteínas foráneas intactas o parcialmente degradadas. La exposición a la BSA produce una sensibilización inmunológica tanto celular como humoral; lo que, unido a la generación posterior de interferón gamma (provocado por alguna infección viral), induce la expresión transitoria de la proteína p69, con similitudes estructurales a la BSA, en las células beta y por lo tanto su autodestrucción ⁶.

Sin embargo, algunos investigadores han demostrado que la p69 sólo comparte dos pequeñas regiones de homología con la BSA y que esas dos zonas no están relacionadas con el péptido ABBOS de la BSA ⁷. Además la patogénesis de la DM1 está probablemente más asociada con la inmunidad celular que con la humoral. Atkinson ⁸ estudió la inmunidad celular

contra la BSA y ABBOS sin hallarla en personas que posteriormente se hicieron diabéticas; por lo que descartaron el papel de la BSA y ABBOS en la patogénesis de la DM1 sugiriendo que la presencia de anticuerpos contra estas especificidades es el reflejo de un defecto general en el proceso de tolerancia inmunológica, asociado con una predisposición a la autoinmunidad y no a una inmunidad específica contra las células beta. Estas discrepancias sugieren que el consumo de LV antes de los seis meses de edad podría estar involucrado en la patogénesis de la DM1, pero que además se requiere que la población tenga una susceptibilidad genética.

Los genes HLA (human leukocyte antigens) situados en el cromosoma 6 y que confieren riesgo para la DM1 son los mismos que intervienen en la regulación de la respuesta inmune. Estos genes, también conocidos como alelos de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad, incluyen los loci DR, DQ y DP. En poblaciones de origen europeo, los alelos DR3 y DR4 son más frecuentes en los casos con DM1 que en la población general. Alrededor del 95% de los casos de DM1 de origen europeo son DR3, DR4 ó DR3-DR4. La susceptibilidad también se relaciona al alelo DQ que está presente en todos los grupos étnicos.

La finalidad de este estudio fue determinar si el consumo de LV o sus derivados antes de los seis meses de edad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM1 y si la lactancia materna exclusiva (LME) cumple un rol protector. No se tiene conocimiento de estudios locales similares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles en los pacientes con diagnóstico de DM1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en el período 1994-2004.

El tamaño muestral se calculó con el software estadístico Epi Info V.6, módulo Stat Calc, utilizando los siguientes parámetros: poder 80%,

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para casos y controles.

Casos	Controles
<p>I. Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes de ambos sexos. · Edad: 6 meses-18 años. · DM1 confirmado por clínica y dosaje de péptido C ó presencia de anticuerpos anti-isletos. · Sin diagnóstico de enfermedad autoinmune o reumatológica. 	<p>I. Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes de ambos sexos. · Edad: 6 meses-18 años. · Pacientes hospitalizados por cualquier otra patología diferente a DM1 u otra enfermedad de evolución crónica.
<p>II. Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Edad < 6 meses. · Diagnóstico de enfermedad autoinmune o reumatológica. 	<p>II. Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Edad < 6 meses. · Diagnóstico de otros tipos de DM1 u otra enfermedad de evolución crónica. · Diagnóstico de enfermedad autoinmune o reumatológica

IC 95%, probabilidad teórica que la LME está presente en 60% de los controles versus 40% de los casos y un OR esperado de dos, obteniéndose una muestra de 97 casos.

Se analizaron las historias clínicas según los criterios del estudio (Tabla 1). Todos los casos fueron pareados por edad y sexo con sus respectivos controles escogidos por muestreo sistemático circular.

Se realizó un análisis univariado hallándose porcentajes, promedios, desviación estándar y cálculo de la prueba Z para determinar diferencias de proporciones. También se efectuó un análisis bivariado con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates para determinar la asociación entre la variable dependiente (DM1) y la variable independiente (lactancia artificial (LA)). Se calculó los odds ratio (OR) como medida de asociación con IC 95%. Se consideró en ambas pruebas a un $p < 0,05$ como significativo estadísticamente.

RESULTADOS

Se analizaron 150 historias, de las cuales 84 cumplieron con los criterios establecidos y tuvieron los datos necesarios para el estudio.

La distribución según el sexo en cada grupo fue de 56% (47) masculinos y 44% (37) femeninos, con $Z = 1,55$, $p = 0,120$ ($p > 0,05$).

La edad promedio para los grupos de casos y controles fue de 7,55, con desviación estándar (DE) de 3,85, siendo el rango de edad mínimo un año y máximo 16 años. La edad de presentación más frecuentes de DM1 fue 6-10 años (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución etárea de casos y controles.

Edad (años)	Casos		Controles		Total
	n	%	n	%	
1 - 5	25	29,8	25	29,8	50
6 - 10	42	50,0	42	50,0	84
11 - 16	17	20,2	17	20,2	34
Total	84	100,0	84	100,0	168

Se observó diferencias estadísticamente significativas en el uso de la LA en ambos grupos, 38 (45,2%) versus 21 (25%) ($Z = 2,81$, $p = 0,005$, $p < 0,05$). Asimismo existen diferencias significativas en el menor empleo de LME, 39 (41,9%), versus 54 (58,1%) ($Z = 2,37$, $p = 0,018$, $p < 0,05$). No se halló diferencias estadísticamente

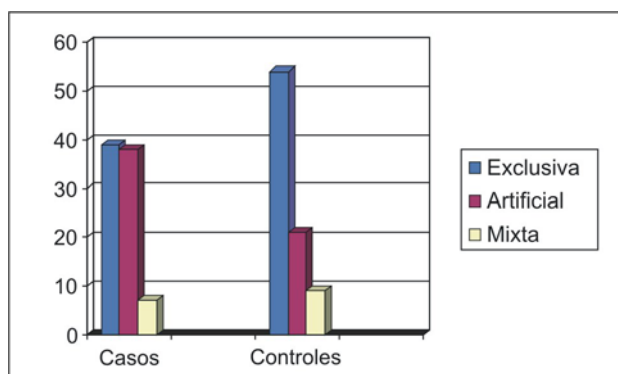


Figura 1. Tipo de lactancia.

significativas para la lactancia mixta ($p=0,599$, $p > 0,05$) (Figura 1).

Se obtuvo una asociación significativa entre el tipo de lactancia antes de los seis meses de edad y DM1 ($p < 0,05$). Así la LA resultó ser un factor de riesgo para DM1, OR=2,4, IC 95% (1,28-4,76), mientras que la LME fue un factor protector, OR=0,48, IC 95% (0,25-0,89). Para la lactancia mixta no se concluyó ninguna asociación (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que la LA es un factor de riesgo para el desarrollo de DM1, lo cual coincide con un estudio publicado en la Universidad de Tampere de Finlandia en 1999⁹, con una población de menores de 14 años (435

casos confirmados y 386 controles) donde mostraron que la introducción temprana de alimentación con fórmula estuvo asociada con un riesgo incrementado de DM1, OR=1,59, IC 95% (1,1-2,2).

Hallazgos similares se reportan en un meta-análisis de 13 estudios¹⁰ donde se reveló un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar DM1 para pacientes que fueron expuestos a la alimentación con LV antes de los cuatro meses de edad. Un segundo meta-análisis de 17 estudios¹¹ reveló una relación similar entre el consumo de sustitutos de leche humana y el riesgo de DM1. Un resumen de todos los estudios indicó un efecto moderado ante la exposición de sustitutos de leche humana (OR=1,38) y sustitutos basados en LV (OR=1,61) antes de los tres meses de edad.

El uso de LME por lo tanto resulta cumpliendo un rol protector contra la DM1, hallazgo que no puede compararse por no encontrarse estudios compatibles con el presente.

La DM1 es una enfermedad multifactorial en el que el tipo de alimentación en menores de seis meses de edad puede condicionar su desarrollo. Los malos hábitos de lactancia en sectores de nuestra población lo hace susceptible a este factor de exposición siendo necesarias actividades de prevención primaria creando una cultura de promoción, fomento y protección a la LME.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savilahti E, Saukkonen T, Virtala E, Tuomielhto J, Akerblom HK. Increased levels of cow's milk and α -lactoglobulin antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care*. 1993;16:984-9.
2. Karjalainen J, Martin J, Knip M, Ilonen J, Robinsos B, Savilahti E, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;397:302-7.
3. Glerum M, Robinson B, Martin J. Could bovine serum albumin be the initiating antigen ultimately responsible for the development of insulin dependent mellitus?. *Diabetes Res*. 1989;10:103-7.
4. Martin J, Trink B, Daneman D, Dosch H, Robinson B. Milk proteins in the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Ann Med*. 1991;23:447-52.

Tabla 3. Análisis bivariado entre tipo de lactancia y diabetes mellitus tipo 1.

Factor	Prueba de Chi cuadrado	p	OR	LC (OR) 95%	
				LI	LS
Tipo de lactancia	7,568	0,023	-	-	-
LME	4,721	0,030	0,481	0,259	0,894
LA	6,680	0,010	2,478	1,288	4,769
LM	0,069	0,793	0,758	0,268	2,138

5. Akerblom H, Savilahti E, Saukkonen T, Paganus A, Virtanen S, Teramo K, et al. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience. *Diabetes Metab Rev.* 1993;9:269-78.
6. Jakobsson I, Lindberg T, Lothe L, Axelsson I, Benediktsson B. Human alpha-lactalbumin as a marker of macromolecular absorption. *Gut.* 1986;27:1029-34.
7. Gruskay F, Cooke R. The gastrointestinal adsorption of unaltered protein in normal infants recovering from diarrhea. *Pediatrics.* 1995;16:763-8.
8. Hom S, Andersson Y, Gothefors L, Lindberg T. Increased protein absorption after acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr.* 1992;81:585-8.
9. Hypponen E, Kenward M, Virtanen S, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:1961-65.
10. Gerstein H. Does cow's milk cause type I diabetes mellitus? A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care.* 1994;17:13-9.
11. Norris J, Scott F. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role?. *Epidemiology.* 1996;7:87-92.

Correspondencia:

Dr. Justo Padilla Ygrede

E-mail: justopadillaygrede@yahoo.com