

POLICLINICO "PEDRO BORRAS ASTORGA" PINAR DEL RIO

Sistemas sanguíneos ABO, Rh^o (D), MN y diabetes mellitus tipo II. Estudio preliminar

Lic. Víctor Patricio Díaz Narváez, Dr. Juan Torres Ruiz, Dr. Esteban Torres Valerio,

Dr. Moisés Morales Rodríguez, Téc. Isora Fábregas Paredes, Téc. Erundino González Díaz

Díaz Narváez, V. P. y otros: *Sistemas sanguíneos ABO, Rh^o (D), MN y diabetes mellitus tipo II. Estudio preliminar.*

Se realiza un estudio comparativo de los sistemas ABO y Rh^o (D) entre 2 grupos; uno control (seleccionado mediante un muestreo irrestricto aleatorio en el municipio de Pinar del Río) y otro de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II. Los resultados de las comparaciones no fueron significativos y se concluye que parece no existir asociación de estos sistemas con la entidad ya descrita. Se informan las frecuencias del sistema MN en el grupo de pacientes y no se comparan con ningún grupo por no existir trabajos precedentes en la provincia.

INTRODUCCION

Se supone que si un gen es mantenido dentro de una población humana en una frecuencia superior a la que pueda ser explicada por una mutación recurrente, debe conferir ciertas ventajas. Sin embargo, hasta hoy no se ha podido demostrar que un determinado grupo sanguíneo sea ventajoso.¹

No obstante, existen una serie de investigaciones en las cuales se ha demostrado que estos grupos tienen importancia en la mortalidad perinatal selectiva.² En otros estudios, se ha probado que existe asociación entre determinados grupos sanguíneos y algunas enfermedades.^{3,6}

El estudio de la asociación (susceptibilidad) tiene dos limitaciones esenciales (cuando no se trata de problemas de ligamiento *-linkage-*): requiere del conocimiento de la distribución de estos grupos en la población (para disminuir al máximo las estimaciones sesgadas) y marcada tendencia a informar las asociaciones positivas y no las negativas.⁷

En Cuba se han realizado estudios sobre la distribución de los sistemas ABO y Rh^o(D)^{8,9} y también, específicamente, en la provincia de Pinar del Río^{12,13} incluyendo un análisis de la variabilidad,¹⁴ lo que permite realizar este tipo de investigaciones en dichas regiones geográficas utilizando los mismos como grupos controles.

El segundo problema sólo puede ser resuelto mediante el conocimiento de los resultados negativos de este tipo de asociación.

Se sabe que la diabetes mellitus (DM) está estrechamente relacionada con diversos factores,¹⁵ y en la actualidad se afirma, con cierta seguridad, que la DM de tipo I está asociada con factores genéticos y ambientales,^{16,18} mientras que a la DM tipo II no se le atribuyen factores genéticos directamente.¹⁷

En consecuencia, todos los estudios de esta entidad, desde el punto de vista genético, están dirigidos a la investigación de la DM tipo I,¹⁹⁻²³ incluyendo aquellos trabajos de asociación con grupos sanguíneos.^{18,24}

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la no existencia de diferencias entre las distribuciones de los sistemas ABO y Rh^o(D) de una población considerada normal y otra de pacientes diagnosticados como diabéticos de tipo II, y tomar estos resultados como una evidencia más de que este tipo de DM es independiente de factores genéticos relacionados, al menos, con estos marcadores y, a la vez, informar las frecuencias fenotípicas, génicas y genotípicas de los sistemas citados, sumando el sistema MN.

MATERIAL Y METODO

Se estructuran 2 grupos: uno (que denominamos control) que fue escogido de la población del municipio Pinar del Río mediante un muestreo irrestricto aleatorio para datos cualitativos apoyados en los criterios propuestos por Díaz,²⁵ en 1982, y otro de diabéticos tipo II que fueron seleccionados en el Policlínico "Pedro Borrás Astorga" que pertenece al mismo municipio, en 1984. Aunque los pacientes estaban diagnosticados como diabéticos tipo II y, por tanto, dispensarizados, se procedió a confirmar su condición mediante la revisión de las historias clínicas, basados en los criterios establecidos por la OMS, aunque no hubo necesidad de realizar determinaciones específicas, pues en todos los casos estudiados siempre aparecieron en las historias clínicas glicemias superiores a 140 mg % en ayunas, por el método de glucosa oxidasa.

Ambos grupos fueron seleccionados mediante una tabla de números aleatorios. Así, el grupo control quedó constituido por 1 701 individuos y el grupo de pacientes formado por 86.

Con los datos obtenidos se determinó: la distribución de los fenotipos, genotipos y las frecuencias génicas de los sistemas ABO, Rh^o(D) y MN en ambos grupos, exceptuando el sistema MN en el grupo control, puesto que no existen referencias de su distribución en la población de la provincia ni del municipio.

Las frecuencias génicas y su desviación estándar se estimaron mediante el método propuesto por *Bernstein* e informado por *Vogel* y *Motulsky*.⁷ Para el cálculo de las frecuencias genotípicas se utilizó también el método de *Bernstein*⁷ previa comprobación del cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg por el método de *Stevens*²⁶ en el sistema ABO. Para los demás sistemas el análisis se realiza bajo la suposición de que esta ley se cumple.

Calculadas las diferentes frecuencias ya descritas, se procedió a comprobar ambos grupos mediante las siguientes pruebas estadísticas:

- Comparación de proporciones de las muestras grandes ($n_{1,2} > 200$), con la finalidad de detectar la dirección de la discrepancia (si la hay) entre las frecuencias de las diferentes variables genéticas en cada sistema.²⁷

Kolmogorov-Smirnov (uno cola) para dos muestras grandes e independientes, con la finalidad de establecer si las muestras pertenecen o no a una misma población y corroborar la dirección de la discrepancia.²⁸

El nivel de significación utilizado fue de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los resultados de la estimación de las frecuencias fenotípicas de los sistemas estudiados en ambos grupos. Como se aprecia, las proporciones son casi idénticas. En esta misma tabla se indican las frecuencias del sistema MN en los diabéticos. Lo mismo sucede cuando se señalan estas mismas frecuencias pero combinando los fenotipos de los sistemas ABO y Rh^o(D) (tabla 2).

En la tabla 3 se presentan las frecuencias de los fenotipos de los sistemas estudiados (ABO, Rh^o (D) y MN) en los diabéticos. Se aprecia que las mayores frecuencias corresponden a los fenotipos O⁺M y A⁺M, lo cual no constituye sorpresa puesto que cada uno de estos fenotipos por separado son los de mayor frecuencia y, posiblemente, esto también ocurre en una población normal.

Al analizar las frecuencias génicas (tabla 4) y las frecuencias genotípicas (tabla 5) se observa que existen coincidencias de estas variables en ambos grupos respectivamente. Las desviaciones estándares son pequeñas, lo cual denota la precisión de las estimaciones obtenidas. La prueba de Stevens no fue significativa ($P > 0,05$), lo que implica que en ambas muestras se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Las comparaciones entre los fenotipos separados y combinados de los sistemas ABO y Rh^o (D) resultaron no significativas ($p > 0,05$), con excepción del fenotipo B⁻ que tuvo una escasa significación ($p < 0,05$) para la prueba de proporciones. Sin embargo, la prueba de Kolmogorov-Smirnov no fue significativa ($p > 0,05$) (tabla 6).

Tabla 1. Resultados en valores absolutos y sus frecuencias fenotípicas de ambos grupos

| Sistemas | Fenotipos | Grupo control | Pacientes |
|----------|-----------------|--|-------------|
| ABO | A | 683 (0,4015) | 29 (0,3372) |
| | B | 159 (0,093) | 8 (0,0930) |
| | AB | 48 (0,0282) | 3 (0,0349) |
| | O | 811 (0,4768) | 46 (0,5349) |
| Total | | 1 701 | 86 |
| Rh | Rh ⁺ | 1 516 (0,8912) | 77 (0,8953) |
| | Rh ⁻ | 185 (0,1086) | 9 (0,1047) |
| Total | | 1 701 | 86 |
| MN | M | (No se han registrado en la provincia) | 44 (0,5116) |
| | N | | 18 (0,2093) |
| | MN | | 24 (0,2791) |
| Total | | | 86 |

Leyenda: n: Número de individuos. f: Frecuencia.

Tabla 2. Resultados en valores absolutos y frecuencias fenotípicas combinadas en ambos grupos

| Sistemas | Fenotipos | Grupo control | | Pacientes | |
|----------|-----------------|---------------|----------|-----------|----------|
| | | n | f | n | f |
| ABO + Rh | A ⁺ | 606 | (0,3563) | 23 | (0,2674) |
| | A ⁻ | 77 | (0,0453) | 6 | (0,0698) |
| | B ⁺ | 137 | (0,0805) | 8 | (0,0930) |
| | B ⁻ | 22 | (0,0129) | 0 | (0,0000) |
| | AB ⁺ | 45 | (0,0265) | 3 | (0,0349) |
| | AB ⁻ | 3 | (0,0018) | 0 | (0,0000) |
| | O ⁺ | 727 | (0,4274) | 41 | (0,4767) |
| | O ⁻ | 84 | (0,0494) | 5 | (0,0581) |
| Total | | 1 701 | | 86 | |

Leyenda: n: Número de individuos. f: Frecuencia.

Tabla 3. Resultados en valores absolutos y frecuencia fenotípicas combinadas de los sistemas ABO, Rh y MN en ambos grupos

| Sistemas | Fenotipos | Grupo control | Pacientes | |
|---------------|-----------|--|-----------|----------|
| | | | n | f |
| ABO + Rh + MN | A-M | (No se han registrado en la provincia) | 12 | (0,1395) |
| | A-N | | 2 | (0,0233) |
| | A-MN | | 8 | (0,0930) |
| | A-M | | 3 | (0,0349) |
| | A-N | | 1 | (0,0116) |
| | A-MN | | 1 | (0,0116) |
| | B-M | | 5 | (0,0581) |
| | B-N | | 1 | (0,0116) |
| | B-MN | | 2 | (0,0233) |
| | B-M | | 0 | (0,0000) |
| | B-N | | 0 | (0,0000) |
| | B-MN | | 0 | (0,0000) |
| | AB-M | | 3 | (0,0349) |
| | AB-N | | 1 | (0,0116) |
| | AB-MN | | 1 | (0,0116) |
| | AB-M | | 0 | (0,0000) |
| | AB-N | | 0 | (0,0000) |
| | AB-MN | | 0 | (0,0000) |
| | O-M | | 21 | (0,2442) |
| | O-N | | 11 | (0,1279) |
| O-MN | 9 | (0,1047) | | |
| O-M | 2 | (0,0233) | | |
| O-N | 0 | (0,0000) | | |
| O-MN | 3 | (0,0349) | | |

Leyenda: n: Número de individuos. f: Frecuencia.

Tabla 4. Resultado del cálculo de las frecuencias genéticas y del equilibrio de Hardy-Weinberg

| Sistemas | Genes | Grupo control | Pacientes |
|--------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| ABO | p (A) | 0,2453 ± 0,0079 | 0,2065 ± 0,0328 |
| | q (B) | 0,0628 ± 0,0042 | 0,0657 ± 0,0192 |
| | r (O) | 0,6919 ± 0,0085 | 0,7270 ± 0,0358 |
| Rh | p (Rh ⁺) | 0,6705 ± 0,0090 | 0,6764 ± 0,0397 |
| | q (Rh ⁻) | 0,3295 ± 0,0114 | 0,3236 ± 0,0510 |
| MN | p (M) | | 0,6163 ± 0,0370 |
| | q (N) | | 0,3837 ± 0,0370 |
| X ² (1) | ABO H-W | X ² = 0,124 ^{ns} | X ² = 0,093 ^{ns} |

Leyenda: ns: no significativo (p > 0,05).

Tabla 5. Resultados de las frecuencias genotípicas de los sistemas estudiados. Frecuencias genotípicas

| Sistemas | | Grupo control | | Pacientes | |
|----------|---------------|---------------|--------------|-----------|--------------|
| | | f | s | f | s |
| ABO | $p^2_{(AA)}$ | 0,0602 | $\pm 0,0057$ | 0,0426 | $\pm 0,0217$ |
| | $q^2_{(BB)}$ | 0,0039 | $\pm 0,0014$ | 0,0043 | $\pm 0,0071$ |
| | $r^2_{(OO)}$ | 0,4787 | $\pm 0,0121$ | 0,5285 | $\pm 0,0538$ |
| | $2pq_{(AB)}$ | 0,0308 | $\pm 0,0042$ | 0,0042 | $\pm 0,0175$ |
| | $2pr_{(AO)}$ | 0,3394 | $\pm 0,0114$ | 0,3003 | $\pm 0,0494$ |
| | $2qr_{(BO)}$ | 0,0869 | $\pm 0,0068$ | 0,0955 | $\pm 0,0316$ |
| Rh | $p^2_{(+/+)}$ | 0,4495 | $\pm 0,0116$ | 0,4575 | $\pm 0,0537$ |
| | $q^2_{(-/-)}$ | 0,1086 | $\pm 0,0075$ | 0,1047 | $\pm 0,0330$ |
| | $2pq_{(+/-)}$ | 0,4419 | $\pm 0,0120$ | 0,4378 | $\pm 0,0535$ |
| MN | $p^2_{(MM)}$ | | | (0,5116) | $\pm 0,0000$ |
| | $q^2_{(NN)}$ | | | (0,2093) | $\pm 0,0000$ |
| | $2pq_{(MN)}$ | | | (0,2791) | $\pm 0,0000$ |

Leyenda: f: Frecuencia. s: desviación estándar.

Tabla 6. Resultados de las comparaciones fenotípicas entre ambos grupos estudiados en los sistemas ABO, Rh(D) y ABO + Rh(D)

| Sistemas | Z | Estadígrafos D | χ^2 |
|----------|------------------------------------|----------------|--------------------|
| ABO | A 1,28 ^{ns} | | |
| | B 0,00 ^{ns} | 0,0643 | 1,35 ^{ns} |
| | AB 0,33 ^{ns} | | |
| | O 1,05 ^{ns} | | |
| Rh | Rh ⁺ 0,32 ^{ns} | | |
| | Rh ⁻ 0,32 ^{ns} | | |
| | A ⁺ 1,81 ^{ns} | | |
| | A ⁻ 0,87 ^{ns} | | |
| ABO + Rh | B ⁺ 0,39 ^{ns} | 0,0889 | 2,58 ^{ns} |
| | B ⁻ 4,71* | | |
| | AB ⁺ 0,41 ^{ns} | | |
| | AB ⁻ 1,75 ^{ns} | | |
| | O ⁺ 0,89 ^{ns} | | |
| | O ⁻ 0,33 ^{ns} | | |

Leyenda: ns: No significativo ($p > 0,05$).

* $p < 0,01$.

Por último, en la tabla 7 se aprecia que ninguno de los genotipos comparados entre ambos grupos en los sistemas ABO y Rh° (D) resultaron significativos para ninguna de las dos pruebas utilizadas ($p > 0,05$).

Tabla 7: Resultados de las comparaciones genotípicas entre ambos grupos estudiados en los sistemas ABO y Rh(D)

| Sistemas | Z | Estadígrafos D | X ² |
|----------|-----------------------------------|----------------|--------------------|
| ABO | p ² 0,78 ^{ns} | 0,0326 | 0,34 ^{ns} |
| | q ² 0,05 ^{ns} | | |
| | r ² 0,90 ^{ns} | | |
| | 2pq 0,20 ^{ns} | | |
| | 2pr 0,77 ^{ns} | | |
| Rh | 2qr 0,26 ^{ns} | 0,01 | 0,03 ^{ns} |
| | p ² 0,62 ^{ns} | | |
| | q ² 0,22 ^{ns} | | |
| | 2pq 0,36 ^{ns} | | |

Leyenda: ns: No significativo. ($p > 0,05$).

DISCUSION

En la literatura médica a nuestro alcance no detectamos trabajos similares. Pero sí existen un conjunto de trabajos que afirman la falta de relación entre factores genéticos y la DM tipo II.^{7,29} Sobre esta base, entonces los resultados de la presente investigación permiten entregar una evidencia más en 2 sentidos: primero, es una evidencia en torno al hecho general de que la DM tipo II es independiente de factores genéticos, y segundo, esta entidad no está relacionada directamente con los sistemas ABO y Rh, separados o en interacción.

CONCLUSION

Los datos obtenidos por nosotros parecen indicar que la diabetes mellitus tipo II no está asociada con los fenotipos y genotipos de los sistemas ABO y Rh°(D).

SUMMARY

Díaz Narváez, V. P. et al.: ABO, Rh°(D) and MN blood systems and type II diabetes mellitus. Preliminary study.

A comparative study of ABO and Rh°(D) systems is carried out between two groups: a control group (selected at random in Pinar del Rio Municipality) and a group of patients suffering type II diabetes mellitus. Results of comparison were not significant and seems not to be association of these systems with the entity already described. Frequency of MN system in the group of patients is reported, but it is not compared with any group since there are not preceding works on this matter in the province.

RÉSUMÉ

Díaz Narváez, V. P. et al.: *Systèmes sanguins ABO, RH^o(D), MN et diabète sucré type II Etude préliminaire.*

Il est réalisé une étude comparative des systèmes ABO et Rh^o(D) entre deux groupes: un groupe de contrôle (choisi par échantillonnage aléatoire dans la municipalité de Pinar del Río) et un autre comprenant des sujets atteints de diabète sucré type II. Les résultats des comparaisons n'ont pas été significatifs. Il semble qu'il n'existe pas de lien entre ces systèmes et l'entité déjà décrite. Il est rapporté les fréquences du système MN dans le groupe de malades, et elles ne sont pas comparées avec un autre groupe puisqu'il n'existe pas de travaux précédents dans la province.

BIBLIOGRAFIA

1. *Thompson, J. S.; M. W. Thompson:* Genética Médica. Barcelona, Ed. Salvat, 1976 P. 219.
2. *Levine, T.; R. G. Stetson:* Unusual case of intra-group agglutination. JAMA 113: 126, 1939.
3. *Serrano, P. A. y cols.:* Asociación entre grupos sanguíneos A, B, O y cáncer gástrico. Rev Esp Ap Digest LVI: 145, 1979.
4. *Benevolenscaya, L. I. et al.:* Population and genetic studies of rheumatism in Taimir's aborigens. Genética. T. 17. No. 4, 1981.
5. *Madhu Gupta, A. N.; R. Chowdhuri:* Relationship between ABO blood groups and malaria. Bull WHO 58(6): 913-915, 1980.
6. *Beltrán, J. y cols.:* Sistema Rh enfermedades en Pediatría. Hemoterapia No. 4-5, marzo, 1980.
7. *Vogel, F.; A. G. Motulsky:* Human genetics. Berlin, Ed. Springer-Verlag, 1979. Pp. 164-550.
8. *Más Martín, J. C. y cols.:* Contribución al estudio de los grupos sanguíneos A-B-0 y factor Rh (D) en Cuba. Rev Cub Med 348, 1964.
9. *Beltrán, J. y cols.:* Frecuencia de los antígenos del sistema ABO en una muestra de la población de la provincia Holguín. Hemoterapia No. 4-5, marzo, 1980.
10. *González, P. O.:* Distribución de los grupos sanguíneos ABO y factor Rh (D) en donantes del Banco de Sangre de Santiago de Cuba, Die., 1982.
11. *De Castillo, S.:* Distribución de los síntomas de grupos sanguíneos ABO y Rh en Baracoa. Rev Cub Med 17: 361, 1978.
12. *Díaz Narváez, V. P.:* Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. I. Frecuencias fenotípicas de los grupos sanguíneos del sistema ABO. Rev Cub Invest Biom 4: (3), 1985.
13. *Díaz Narváez, V. P.:* Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. II Frecuencias fenotípicas del sistema Rh. Rev Cub Invest Biom 5: (1), 1986.
14. *Díaz Narváez, V. P.:* Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. III. Variabilidad fenotípica de los grupos sanguíneos del sistema ABO. Rev Cub Invest Biom 5: (2), 1986.
15. *Normas de Diagnósticos y Tratamiento en Endocrinología. Actualidades en Endocrinología. 5 (3,8): 1981.*
16. *Díaz Díaz, O. y cols.:* Epidemiología de diabetes mellitus tipo I en menores de 15 años. Evidencia de variaciones estacionales. Rev Cub Invest Biom 2: 316, 1983.
17. *Simpson, N. E.:* The genetics of diabetes mellitus in man. Can J Genet Cytol 22: 497, 1980.
18. *Hodge, S. et al.:* Close genetic linkage between diabetes mellitus and kidd blood group. Lancet 24: 893, 1981.
19. *Allel, J. V.:* Diabetes mellitus: a geneticists nightmare in the genetics of diabetes mellitus. Ed. Springer-Verlag, 1976. P. 12.
20. *Solow, H. et al.:* Juvenile onset diabetes HLA-A.B.C and DR alloantigens, Diabetes 28: 1, 1979.

21. *Farid, N. Ft. et al.*: HLA-D-related (DR₄) antigens in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 28: 552, 1979.
22. *Cierget-Darpaux, F. et al.*: Juvenile insulin dependent diabetes: a possible susceptibility gene in interaction with HLA. *Ann Hum Genet* 45: 199, 1981.
23. *Suárez, B. K. et al.*: HLA and disease: Haplotype sharing in multiplex families. *Clin Genet* 23: 267, 1983.
24. *Vague, P. L. et al.*: The increased frequency of the Lewis negative blood group in a diabetic population. *Diabetologia* 15: 33, 1978.
25. *Díaz Narváez, V. P.*: Diseño para el cálculo de la probabilidad teórico-poblacional de la E.H.R.N. del sistema Rh. *Rev Cub Ped* 58(1), 1986.
26. *Stevens, IV. L.*: Statistical analysis of the ABO blood groups. *Hum Biol* 22: 191, 1950.
27. *Lerch, G.*: La experimentación en las Ciencias Biológicas y Agrícolas. La Habana, Ed. Científico-Técnica, 1977. P. 183.
28. *Siegel, S.*: Diseño experimental no paramétrico. La Habana, Instituto Cubano del Libro, 1970. P. 155.
29. *Nerup, J. et al.*: HLA-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 2: 864, 1974.

Recibido: 15 de marzo de 1986
Aprobado: 17 de abril de 1986

Lic. *Víctor Patricio Díaz Narváez*
Apartado No. 309
Correo Rpto. Hnos. Cruz
Pinar del Río 2
Cuba