

DIABETUL ZAHARAT ȘI PATOLOGIA AUTOIMUNĂ TIROIDIANĂ

Zinaida Alexa, Zinaida Anestiadi, Lorina Vudu, Larisa Zota, Dumitru Harea, Ana Vârtosu

Catedra Endocrinologie

Summary

Diabetes mellitus and autoimmune thyroid diseases

We analyzed the incidence of thyroid dysfunction in a cohort of 89 patients with diabetes mellitus. The patient underwent measurement of thyroid function tests (Thyroid-stimulating hormone – TSH and thyroid peroxidase (TPO) antibodies). This study confirms the association between autoimmune thyroid dysfunction and autoimmune diabetes.

Rezumat

A fost studiat un lot de 89 pacienți cu diabet zaharat primar depistat în scopul de a depista disfuncția tiroidiană. La toți pacienții incluși în studiu au fost efectuate teste care apreciază funcția glandei tiroide (hormonul tireotrop TSH și anticorpii împotriva tireoperoxidazei – AntiTPO). În studiul prezent a fost confirmată asocierea mai frecventă a patologiei autoimune tiroidiene cu diabetul zaharat de genă autoimună.

Actualitatea studiului

Diabetul zaharat la maturi, este reprezentat de o grupă eterogenă de dereglări ale metabolismului glucidic [4,16].

Se consideră că în 80% cazuri la persoanele mature se dezvoltă diabetul de tip 2 (cauzat de insulinorezistență și/sau dereglarea secreției insulinei), iar în 20% diabetul de tip 1 (de origine autoimună). Studiile efectuate pe parcursul ultimelor decenii, cu utilizarea metodelor de investigație de ultimă oră, au demonstrat că, diabetul de tip 1 se întâlnește considerabil mai frecvent [16]. Diabetul autoimun, de obicei, se dezvoltă în copilărie sau adolescență, dar poate debuta chiar și în decada a 8 - 9 a vieții [10].

În ultimele decenii aspectele patogenice ale diabetului zaharat sunt cercetate tot mai frecvent. Astfel, în anii '80 odată cu descrierea anticorpilor împotriva diverselor structuri pancreatice, care sunt considerați marcheri ai procesului autoimun [12], a fost presupusă o formă nouă a diabetului autoimun la maturi.

În afară de debutul „clasic” al diabetului de tip 1 (debut acut), caracteristic pentru copii și adolescenți, la maturi este posibilă și instaurarea lentă a insuficienței insulinice absolute, secreția reziduală a insulinei fiind păstrată timp îndelungat. În asemenea cazuri, constatăm un debut clinic similar cu cel al diabetului de tip 2, adică evoluție treptată, insidioasă.

Pentru diabetul autoimun cu evoluție lentă la maturi (Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA) sunt caracteristice următoarele semne clinice: debutul maladiei se manifestă, de obicei, după vârsta de 30 ani; simptomele clinice sunt similare diabetului de tip 2 fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător cu dietă și antidiabetice orale; instalarea insulinonecesității peste cca. 1–3 ani de la debut; prezența markerilor imunologici ai diabetului de tip 1 (nivel redus al C-peptidului, autoanticorpi către antigenii celulelor β către ICA și/sau către GAD) [4,16]. Secreția suficientă de insulină și lipsa în debut a cetoacidozei sunt cauzele cele mai frecvente de diagnosticare eronată a diabetului de tip 2. Datele de statistică denotă o frecvență de 10% a acestui tip de diabet în țările Europene [4].

La pacienții care suferă de diabet zaharat autoimun se determină și anticorpi către un șir de alți antigeni cum ar fi: către tireoglobulină la 45,4% din pacienți vis-a-vis de grupul de control 0%, către tireoperoxidază la 6-9,5% (2%), către factorul Castl la 4% (0,3%), celulele gastrice (parietale) – 19% (9%), către cortexul suprarenal – 2% (0%), împotriva tubulinei – 46% (0),

împotriva actinei – 12% (0%) [1,2,6,9]. Diabetul autoimun foarte frecvent este asociat cu alte patologii autoimune, cel mai frecvent se întâlnește asocierea cu patologia autoimună tiroidiană [8, 11, 13], boala celiacă și boala Addison [2, 6, 9]. Patologia tiroidiană autoimună (PTA) boala celiacă și boala Addison sunt caracterizate prin prezența autoanticorpilor respectivi: anticorpi către tireoperoxidază (AntiTPO) și anticorpi către tireoglobulin (AntiTG) în PTA; anticorpi către transglutaminaza tisulară (AntiTTG) și anticorpi endomiziali (EMAs) în boala celiacă și anticorpi către 21-hidroxilază (21-OHAb) în boala Addison [9].

Patologia tiroidiană de geneză autoimună (PTA) are o prevalență semnificativă în populația generală, se întâlnește mai frecvent la femei și la persoanele în vârstă [15]. După datele Vudu L. (2004) tiroidita autoimună se întâlnește la 10 – 15% din populația generală [14]. PTA (maladia Graves și tiroidita Hashimoto asociate cu hiper- sau hipofuncție) și diabetul zaharat de tip 1 frecvent se pot depista la același individ. La diabetici distribuția după sex, și vârstă este similară cu populația generală, însă prevalența acestora, este mai înaltă și depinde de durata diabetului [7, 8, 11, 13].

Tiroidita autoimună (TA) Hashimoto cel mai frecvent se asociază cu diabetul autoimun. Prevalența TA la diabetici variază între 8 și 50% în dependență de vârstă, sex și apartenența etnică. Asocierea diabetului autoimun cu TA este profund studiată și este în corelare cu expresia AntiTPO și AntiTG [3, 5, 11]. Persoanele cu autoanticorpi tiroidieni pozitivi pot fi asimptomatici mai mult timp, manifestarea patologiei tiroidiene poate surveni doar peste câțiva ani. Mai mulți savanți [3, 8, 12, 15] recomandă efectuarea screeningului patologiei tiroidiene la pacienții cu diabet de tip 1, prin determinarea prezenței AntiTPO și AntiTG.

În cazul diagnosticării diabetului autoimun este necesar de a lua în considerare că, la pacienți pot fi prezenți și anticorpi către alte țesuturi și organe. Cel mai frecvent se determină asocierea patologiei autoimune tiroidiene. Screeningul TSH, AntiTPO și Anti TG este important pentru depistarea precoce a disfuncției tiroidiene la pacienții cu diabet autoimun.

Scopul studiului

Evaluarea AntiTPO și TSH la pacienții cu diabet zaharat primar depistat, pentru a diagnostica din start procesele autoimune și disfuncțiile tiroidiene.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor propuse, a fost selectat un lot de 109 persoane, inclusiv 89 pacienți cu diabet zaharat primar depistat, ce au solicitat asistență endocrinologică specializată și 20 persoane sănătoase, la care pe lângă examenul clinic și paraclinic obișnuit s-au efectuat investigații speciale, cum sunt determinarea nivelului plasmatic al C-peptidului, aprecierea HbA1c precum și determinarea anticorpilor ICA și GAD. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican mun. Chișinău (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Endocrinologie, Clinica Endocrinologie) în perioada anilor 2004 – 2007.

Lotul de studiu a fost divizat inițial în 3 grupe, ținând cont de simptomele clinice (majore sau minore ale diabetului), nivelul de glicemie și prezența/absența cetonuriei depistate la prima adresare la endocrinolog. Din pacienții investigați primar au fost selectați 22 cu diabet de tip 1, vârstă lor medie era de $39,82 \pm 1,15$ ani. Grupul II de studiu l-au format 67 pacienți cu diabet de tip 2 stabilit inițial, (vârsta medie - $41,4 \pm 1,55$ ani). Grupul de control l-au reprezentat 20 persoane sănătoase, care nu prezentau simptome de diabet, indicii metabolismului glucidic fiind în limitele normei fiziologice. Vârsta medie a bolnavilor lotului martor a fost $38,3 \pm 1,28$ ani.

Următorul pas în evaluarea tipului de diabet a fost determinarea prezenței/absenței anticorpilor specifici ICA (islet cell antibody), GAD (anticorpi împotriva glutamatdecarboxilazei) - indici imunologici importanți, care confirmă/exclud prezența procesului de distrucție autoimună a celulelor β insulare. Pentru a realiza obiectivele studiului, grupul II a fost divizat în 2 subgrupuri A) pacienți cu ICA și GAD - pozitivi – considerat diabet LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), o formă a diabetului autoimun cu evoluție lentă și clinic similară cu diabetul de tip 2; B) pacienți cu ICA și GAD – negativi, care au reprezentat diabetul de tip 2.

Prezența ICA și GAD la pacienții cu diabet de tip 1 și la 17 pacienți cu diagnosticul primar de diabet de tip 2 (ulterior considerați LADA), a permis să suspectăm un diabet de genă autoimună.

Pentru a argumenta/exclude modificările funcționale ale tiroidei la pacienții din studiul prezent a fost cercetată prezența anticorpilor antiperoxidază (AntiTPO) – marker al procesului autoimun tiroidian. Suplimentar, pentru a evalua starea funcțională a glandei tiroide s-a determinat nivelul hormonului tireotrop (TSH).

Rezultate

La toți pacienții din grupul de control nivelul plasmatic al TSH, precum și titrul AntiTPO au avut valori normale, cu excepția unei persoane de sex feminin, cu vitiligo (5%), la care titrul de AntiTPO era majorat.

Dintre toți pacienții cu diabet de tip 1, doar la 2 paciente (9,1%) titrul de AntiTPO a fost pozitiv. Aceste paciente în antecedente au menționat prezența patologiei tiroidiene: 1 pacientă cu gușă difuză toxică care a precedat debutul diabetului și una cu hipotiroidie subclinică pe fondal de tiroidită autoimună, diagnosticată ocazional în momentul investigării complexe a debutului diabetului zaharat. Restul persoanelor din acest grup de studiu au avut valori normale ale TSH și anticorpii către tiroperoxidază lipseau.

În rezultatul investigațiilor cu referință la prezența/absența AntiTPO și evaluării nivelului plasmatic al TSH-ului, la 5 dintre bolnavii cu LADA (2 bărbați și 3 femei) au fost depistate titre semnificative ale AntiTPO în debutul diabetului zaharat. Persoanele la care a fost determinată prezența AntiTPO, după nivelul de TSH plasmatic prezentau în 20% cazuri hipotiroidie gravă, în 40% cazuri - hipotiroidie subclinică și la 40% dintre pacienți valorile TSH-ului corespundeau normei fiziologice.

Dintre pacienții cu LADA și AntiTPO prezenți, două paciente au relatat despre supunerea tratamentului chirurgical privind gușa nodulară și gușa difuză toxică. Pacienta cu gușă difuză toxică a fost operată cu 10 ani mai devreme de debutul diabetului. Cu 2 ani înainte de depistarea indicilor crescuți ai glicemiei a fost diagnosticată hipotiroidia gravă. La momentul investigațiilor a prezentat cifre majorate ale TSH (47,1mlu/ml) și titre înalte de AntiTPO. Pentru normalizarea funcției tiroidiene a fost administrat tratament de substituție cu hormoni tiroidieni (L-Thyroxin). Pacienta cu gușă nodulară (diagnostic concomitent - astm bronțic) tratată chirurgical, menționează creșterea cifrelor glicemiei în scurt timp după intervenția chirurgicală. La momentul includerii în studiu pacienta avea hipotiroidie subclinică, confirmată prin TSH crescut și prezența titrelor semnificative ale AntiTPO.

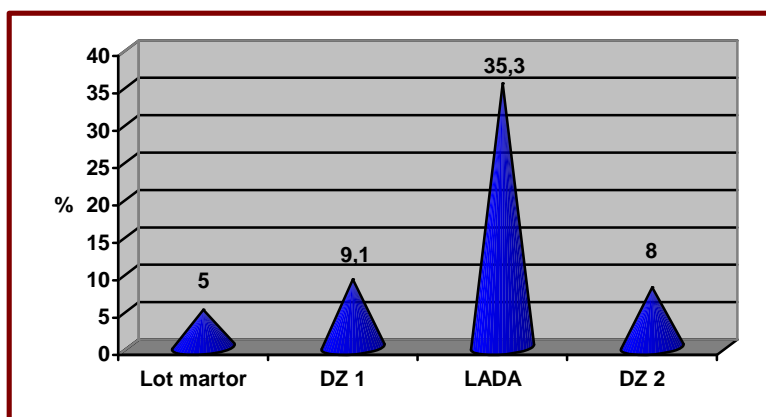


Figura 1. Frecvența prezenței AntiTPO la pacienții din diferite grupe de studiu

Notă: $P_{0-I} > 0,05$, $P_{0-II} < 0,01$, $P_{0-III} > 0,05$, $P_{I-II} < 0,05$, $P_{I-III} > 0,05$, $P_{II-III} < 0,05$.

Pacienții cu LADA au fost în observație clinică prospectivă cu evaluarea repetată a TSH-ului și a AntiTPO (pentru a estima funcția glandei tiroide). La interval de 9 luni din momentul inițierii evaluărilor, în subgrupul respectiv a fost depistată încă o pacientă cu titre majorate ale AntiTPO, nivelul de TSH fiind normal. La o altă pacientă, care inițial prezenta titre pozitive ale

AntiTPO s-a constatat creșterea valorilor TSH-ului, nivelul căruia era caracteristic pentru hipotiroidie subclinică.

La 8% dintre pacienții cu diabet de tip 2 au fost depistate titre pozitive ale AntiTPO (figura 1). Toate persoanele erau de sex feminin, iar valorile TSH-ului la 3 paciente (6%) au fost normale și la 1 pacientă (2%) - caracteristice pentru hipotiroidia subclinică.

Discuții

În baza studiului prezent toate persoanele au fost supuse examinărilor ce țin de evaluarea titrelor AntiTPO – drept markeri ai distrucției autoimune tiroidiene și determinării valorilor TSH – hormon hipofizar, care ne relatează despre funcția glandei tiroide.

La 11% dintre cei examinați au fost depistate titre pozitive ale AntiTPO, constatându-se diferențe în funcție de sexul biologic - 16,7% (2) erau bărbați și 83,3% (10) erau femei. Prezența anticorpilor AntiTPO semnalează despre prezența afectării autoimune a glandei tiroide. Pacienții cu diabet zaharat au prezentat titre pozitive ale AntiTPO în 12,4% cazuri, iar persoanele sănătoase doar în 5% cazuri ($P < 0,01$).

Diabetul zaharat de geneză autoimună, reprezentat de diabetul de tip 1 și forma LADA, confirmat prin prezența ICA și GAD, în 20,5% cazuri a fost asociat cu procesul autoimun tiroidian. La persoanele cu diabet de tip 2 prezența AntiTPO a fost determinată la 8% dintre pacienți.

La pacienții cu diabet de tip 1 TA se determină destul de frecvent, în 20-40% cazuri [11,13], iar la 50 % din aceștia se depistează și alterarea funcției tiroidiene. În studiul prezent la pacienții cu diabet de tip 1 primar depistat prezența AntiTPO a fost determinată în 9,1% cazuri, asociată cu perturbări ale funcției glandei tiroide.

Tiroidita autoimună în grupul cu diabet de tip 1 a fost determinată numai la sexul feminin. Howson J. (2007) a relatat că, raportul femei-bărbați este semnificativ crescut la pacienții cu AntiTPO-pozitivi (1,94:1) versus persoanele fără AntiTPO (0,94:1) din totalitatea pacienților cu diabet de tip 1. Femeile cu diabet de tip 1 au o probabilitate mai mare pentru depistarea AntiTPO [7].

În studiul prezent la grupul cu forma LADA titre pozitive ale AntiTPO au fost determinate în 35,3% cazuri, dintre care - 40% erau bărbați și 60% - femei. La pacienții cu diabet de tip 2 prezența AntiTPO a fost determinată în 8% cazuri, toate fiind femei.

Cercetările efectuate de Barker J. și colaboratorii [1] au evidențiat prezența AntiTPO mai frecvent la femeile cu diabet - 58%, comparativ cu 43% la bărbați. Același studiu a demonstrat că, la persoanele cu anticorpi ICA și GAD-pozitivi, în 31% cazuri sunt prezenți și AntiTPO, comparativ cu pacienții cu diabet „Ac-negativi” (11%).

În cazul diabetului autoimun prevalența hipotiroidiei este de 12-24% la femei și de 6% la bărbați, iar în cazul diabetului de tip 2 reprezintă doar 3 - 6%. Hipertiroidia a fost depistată la 1-2% dintre pacienții cu diabet [8,11].

La persoanele cu LADA în 20% cazuri a fost determinată o hipotiroidie manifestă, iar în 40% s-au diagnosticat hipotiroidia subclinică și la 40 % valorile TSH au fost în limitele normei fiziologice.

Studiul Chinez condus de Jin P. (2004) a determinat că la persoanele cu LADA se determină AntiTPO (16,7%) mai frecvent ca la diabeticii de tip 2 (7,0%). Prezența AntiTPO la persoanele cu diabet de tip 1 și cei cu LADA esra similară. Acelaș studiu a determinat și corelarea între titrele majorate ale GAD și frecvența înaltă a prezenței AntiTPO la acești bolnavi [8].

Cercetările efectuate de Gonzalez G. și colab., (2007) au demonstrat că prevalența autoimunității tiroidiene și disfuncția tiroidiană este mai frecvent întâlnită la adulții tineri cu diabet zaharat autoimun. AntiTPO la acești pacienți, este cel mai sensibil marker, care ar prezice dezvoltarea disfuncției tiroidiene. Frecvența înaltă a disfuncției tiroidiene asociate cu diabetul autoimun justifică efectuarea screeningului la toți diabeticii [3].

Prezența AntiTPO presupune și o alterare a funcției tiroidiene, depistate și în studiul nostru. Pacienții cu AntiTPO pozitivi mai frecvent dezvoltă o dereglare a funcției tiroidiene

comparativ cu persoanele AntiTPO negative, din care cauză este necesar screeningul AntiTPO și TSH la persoanele cu diabet pentru determinarea precoce a patologiei tiroidiene autoimune.

Concluzii

1. La persoanele cu diabet zaharat autoimun mai frecvent se asociază patologia tiroidiană autoimună.
2. Cel mai frecvent titre înalte ale AntiTPO determinându-se la pacienții cu LADA (35,3%), versus bolnavii cu diabet de tip 1 (9,1%) și diabet de tip 2 (8%), diferențele manifestând semnificație statistică, ($P < 0,05$).
3. Se recomandă de efectuat screeningul patologiei tiroidiene, prin determinarea AntiTPO și TSH, la persoanele cu diabet zaharat, în special cel de genă autoimună, la momentul stabilirii diagnosticului, cât și în fiecare an după aceasta pentru depistarea precoce a sindromului autoimun poliglandular.

Bibliografie

1. BARKER J., YU L., WANG J., MIAO D., BAO F., HOFFENBERG E. et al. Autoantibody „subspecificity” in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, vol 28, № 4, p. 850 – 855.
2. GLASTRAS S., CRAIG M., VERGE C., CHAN A., CUSUMANO J. et al. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac diseases and microvascular complications. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, № 9, p. 2170-2175.
3. GONZALEZ G., CAPEL I., RODRIGUEZ-ESPINOSA J., MAURICIO D., DE LEIVA A., PEREY A. Thyroid Autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, p. 1611-1612.
4. GROOP L., FORSBLOM C., LEHTOVIRTA M. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (Bothnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes*, 1996, vol. 45, p.1585-1593.
5. HANSEN D., BENNEBAEK F., HOIER-MADSEN M et al. A prospective study of thyroid dysfunction, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2003, vol. 148, p.245 – 251.
6. HANUKOGLU A., MIZRACHI A., DALAL I., ADMONI O., RAKOVER Y., BISTRITZER Z., LEVINE A., SOMEKH E., LEHMANN D., TUVAL M., BOAZ M., GOLANDER A. Extrapancratic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, p. 1235-1240.
7. HOWSON J., DUNGER D., NUTLAND S., STEVENS H., WICKER L., TODD J. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene. *Diabetologia*, 2007, vol. 50, p.741-746.
8. JIN P., ZHOU Z., YANG L., YAN X., WANG J., ZHANG D., HUANG G. Adult-onset latent autoimmune diabetes and autoimmune thyroid disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004, vol. 43 (5), p. 363-367.
9. KUCERA P., NOVAKOVA D., BEHANOVA M., NOVAK J., et al. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*, 2003, vol. 133, p. 139-143.
10. MOLBAK A.G., CHRISTAU B., MARNER. et al. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med*, 1994, vol. 11, p. 650-655.
11. PERROS P., MCCRIMMON R., FRIER B. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*, 1995, vol. 12, p. 622-627.
12. PIHOKER C., GILLIAM L., HAMPE C., LERNMARK A. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes*, 2005, vol. 54, supplement 2, p. S53-s61.

13. UMPIERREZ G.E., LATIF K. A., MURPHY M. B., LAMBETH H. C., STENTZ F., BUSH A., KITABCHI A. E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, p. 1181-1185.
14. VUDU L. Afecțiunile autoimune ale glandei tiroide. Elaborare metodică, Chișinău, 2004.
15. WANG C., CRAPO L. M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol metab Clin North Am*, 1997, vol 26, p. 189-218.
16. ZIMMET P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes & Metabolism*, 2003, vol. 29., supplement 6, p. 6s9-6s18.

SINDROMUL WOLFRAM (DIDMOAD): ASPECTE CLINICE
Adrian Chiriac, Zinaida Anestiadi, Zinaida Alexa, Dumitru Harea
 Catedra Endocrinologie

Summary

Wolfram syndrome: a clinical analysis

Wolfram syndrome is a rare autosomal recessive condition that predisposes to the development of type 1 diabetes mellitus (DM), and optic atrophy (OA). Other clinical features can include diabetes insipidus (DI) and deafness (D). When these are present the condition is often referred to as DIDMOAD. We describe a case of DIDMOAD to highlight the difficult clinical management of this rare condition.

Rezumat

Sindromul Wolfram este o patologie rară cu transmisie autosomal-recesivă, ce predispune la dezvoltarea diabetului zaharat și atrofiei nervului optic. Diabetul insipid, precum și surditatea neurosenzorială de asemenea pot fi componentele acestui sindrom. Prezența acestor maladii la același individ permite de a stabili diagnosticul de sindromul DIDMOAD. Prezentăm cazul clinic al unui pacient cu sindrom DIDMOAD, cu scop de a evidenția dificultățile managementului clinic.

Întroducere

Sindromul Wolfram este o maladie neurodegenerativă cu evoluție progresivă, care este caracterizată prin prezența la același individ a diabetului zaharat juvenil, insulindependent, de genă non-autoimună și atrofiei nervului optic [1,2,5].

Pentru prima dată în 1938 D. J. Wolfram a descris patru cazuri de diabet zaharat și atrofia nervului optic. Mai târziu au fost descrise și alte manifestări clinice, din care cauză Sindromul Wolfram frecvent este atribuit sindromului DIDMOAD. Termenul de sindrom DIDMOAD reprezintă acronimul nozologiilor de bază: diabet insipid, diabet zaharat, atrofia nervului optic și hipoacuzie (**d**iabetes **i**nsipidus, **d**iabetes **m**ellitus, **o**ptic **a**trophy and **d**eafness). Manifestările inițiale ale acestui sindrom sunt tipice, dar nu întotdeauna permanente, astfel încât diabetul zaharat apare în mediu la vârsta de 6 ani, urmat de regulă de atrofia nervului optic la vârsta de 11 ani [2]. În decada a doua a vieții la majoritatea pacienților se dezvoltă diabetul insipid și hipoacuzia. Este posibilă asocierea mai puțin frecventă a altor dereglări neurologice și endocrinologice, cum ar fi atonia vezicii urinare, ataxia, neuropatia periferică, hipogonadismul [2,4]. Este descrisă o incidență înaltă a depresiei și comportamentului psihotic la acești pacienți [3]. Moartea la acești pacienți survine prematur, cel mai frecvent cauzată de afectarea centrilor respiratori, fiind ca urmare a atrofiei trunchiului cerebral.

Prevalența Sindromului Wolfram este estimată la 1/100000 în populația Americii de Nord și 1/770000 în Marea Britanie [1, 5].

Originea genetică a sindromului Wolfram a fost descrisă pentru prima dată în 1998. Studiile familiale presupun că acest sindrom este o maladie genetic determinată, cu transmisie autosomal recesivă, cauzat de prezența mutației în gena WFS 1, care este prezentă pe brațul scurt