

11237

2ej  
59

RECIBIDA EN LA  
BIBLIOTECA DE LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO  
EL 10 DE JUNIO DE 1985



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudio de Postgrado  
Hospital General del Centro Medico la Raza I.M.S.S.

**Curso de Especialización en Pediatría Médica**  
**Antígenos H. L. A. en niños Diabéticos Tipo 1**

**Tesis Recepcional que para obtener el grado de Especialista**  
**en Pediatría Médica Presenta:**

**JAIME FORERO GOMEZ**

**MEXICO, D. F. 1985**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1.-	Introducción	1
2.-	Antecedentes Científicos	2
3.-	Hipótesis	9
4.-	Objetivos	10
5.-	Material y métodos	11
6.-	Resultados	12
7.-	Discusión	20
8.-	Bibliografía	21

## INTRODUCCION

La Diabetes mellitus es una alteración del metabolismo energético como consecuencia de una deficiencia absoluta o funcional de insulina, la cual daña el transporte de glucosa, disminuye el almacenamiento y síntesis de lípidos y reduce la síntesis proteica.(1) Una etiología definida no se conoce; en los últimos años se informa en la literatura Médica sobre predisposición familiar y susceptibilidad a padecerla, relacionado en forma directa con algunos antígenos que controlan la respuesta inmune; entre éstos podemos mencionar a los antígenos de histocompatibilidad(HLA)(2), que se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6(2).

Hay múltiples variaciones de la frecuencia de presentación de un gen de acuerdo a la raza estudiada; en grupos Caucásicos unos autores informan una frecuencia significativa de presentación de los antígenos HLA-B8 y HLA-Bw15(3); en grupos Japoneses otros mencionan la presencia del HLA-Bw22.

Tomando en cuenta la falta de concordancia entre los resultados informados al tipificar el sistema HLA en portadores de Diabetes mellitus tipo I o Insulino-dependientes de diferentes razas, se juzga conveniente, ante la falta de estudios en la población Mexicana conocer el sistema HLA en los pacientes portadores de ésta patología.

El resultado de dicha tipificación nos permitirá concluir si existe predominio de algún tipo específico y se podrá comparar con los resultados de otras partes del mundo.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En los animales mamíferos la respuesta inmune a diferentes antígenos varía. Hay factores que contribuyen a ésta variabilidad :tipo de antígeno, cantidad, vía de inmunización, presencia de adyuvante, edad y salud del huésped.(4) Esta respuesta está dada por los linfocitos T y los linfocitos B así como los macrófagos, controlados por dos clases de genes:

- 1.- Genes que controlan la especificidad idiopática enlazados - con locus genéticos de las cadenas pesadas de la Inmunoglobina G.
- 2.- Genes del complejo mayor de histocompatibilidad(HLA: Human leucocyte antigen)(5).

El HLA es uno de los sistemas mas polimorfos definidos en el - hombre, es determinante primario de el porque los injertos son reconocidos o rechazados;(6) a su vez, codifica glicoproteínas las cuales regulan la respuesta inmune en cuanto a:

- 1.- Producción de anticuerpos.
- 2.- Producción de diferentes linfocitos T( cooperador- supresor - citotóxico).
- 3.- Magnitud de respuesta inmune.
- 4.- Biosíntesis de fracciones de complemento sérico.
- 5.- Control de la embriogénesis.
- 6.- Regulación de la esteroideogénesis.(5)

Por estudios de hibridación celular y técnicas de bandeado de cromosomas en metafase se han localizado los locus que contienen - el sistema mayor de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6(5-7). Varían de una persona a otra, se encuentran - en todas las células nucleadas del cuerpo y son inespecíficos - de cualquier tejido.

Desde 1967 en que Rose Payne(4) hizo la primera descripción que denominó LA-1 y LA-2, año tras año y gracias a los Internatio-

nal Histocompatibility Workshops se han venido unificando y describiendo mayor número de éstos locus; los que son aceptados de manera provisional se les antepone la letra w(8). Hay 5 locus - conocidos hasta el momento, íntimamente ligados en la región -- cromosómica y que se designan oficialmente con sus antígenos de nominados numericamente: HLA-A con 20 antígenos; HLA-B con 33; HLA-C con 8; HLA-D con 12 y HLA-DR con 10 antígenos(9).

Los antígenos HLA en su estructura son glucoproteínas compuestas de dos sub-unidades:

- 1.- Los antígenos de los locus A-B y C constan de una glucoproteína con un peso molecular de 44000 daltons que contiene los determinantes antigénicos; otra asociada, con un peso molecular de 15000 daltons que se ha identificado como una Beta-2 - microglobulina y es codificada por el cromosoma 15.
- 2.- Los antígenos de los locus D y DR constan de dos sub-unidades de 29000 y 34000 daltons(10).

Los antígenos de los locus A, B y C se localizan en la superficie de las células nucleadas del organismo, su identificación - se facilita en linfocitos T periféricos.

Los antígenos de los locus D y DR se expresan fundamentalmente en macrófagos, linfocitos B, monocitos, células de Kupffer, normoblastos y células precursoras mieloides; en menor grado, en linfocitos T sin expresarse en los linfocitos T citotóxicos(11) Cada progenitor contribuye para el niño con cada uno de los dos cromosomas que contienen la región de los Antígenos de histocompatibilidad. Por lo tanto, cada niño hereda dos antígenos HLA-A; en forma semejante hereda dos antígenos HLA-B; dos HLA-C; dos HLA-D y dos HLA-DR(12).

La constitución genética de cada progenitor se denomina un haplotipo. Debido a que solo hay dos haplotipos maternos y dos paternos, los hijos solo pueden tener 4 combinaciones posibles; dos

hermanos tienen la posibilidad en un 25% de ser idénticos en sus HLA, 50% de compartir un solo haplotipo en sus HLA y 25% de diferir en sus dos haplotipos(13). Debido a que el entrecruzamiento entre los genes en la región de los HLA es raro, la demostración de que dos individuos comparten los mismos haplotipos basados en la tipificación de los HLA-A y HLA-B solamente, implica que también son idénticos para HLA-C y HLA-D(14).

#### DESEQUILIBRIO DE ENLACE

Los genes de la región HLA están ligados, ciertas combinaciones de antígenos tienden a estar sobre el mismo haplotipo en individuos tomados al azar en un grupo étnico determinado con una frecuencia mayor de lo que sería de esperarse, si se multiplicara una frecuencia de presentación del gen por el número de antígenos encontrados. Por ejemplo, la frecuencia del gen A1 en una población Caucásica fue de 0.19 y la frecuencia del gen B8 fue de 0.16 si se asocian en forma aleatoria, es de esperarse que la frecuencia con que aparecen ambos sobre la misma célula fuera de  $0.19 \times 0.16$ ; es decir, de 0.03. Sin embargo, la frecuencia calculada de un haplotipo HLA-A1-B8 en la misma población es de 0.128. Por lo tanto A1 y B8 aparecen sobre el mismo haplotipo significativamente más a menudo de lo que sería de esperarse. Esto es conocido como desequilibrio de enlace. Varían de acuerdo al grupo étnico estudiado(14).

Esto es de importancia, ya que un grado significativo de asociación entre una enfermedad y un gen del HLA no indica que éste sea el responsable de la enfermedad. El padecimiento puede hallarse asociado más a un gen que está en desequilibrio de enlace con otro dentro del complejo de histocompatibilidad(14).

Un gran número de enfermedades del humano están correlacionadas en grado significativo con la presencia de los genes de histocompatibilidad. Estas asociaciones son de importancia fundamental para el entendimiento de los mecanismos de predisposición genética

para la enfermedad y el papel básico de los HLA. Los mecanismos de asociación informados son:

- 1.- Autoantígenos alterados.
- 2.- Similitud molecular, algunos HLA son similares en estructura a un agente infectante.
- 3.- Genes de respuesta inmune alterada.
- 4.- Accidental: Asociación por desequilibrio de enlace con proteína ausente o defectuosa codificada por el HLA.
- 5.- HLA funcionando como marcador para antígenos de diferenciación anormal.(15)

La asociación mas intensa se ha logrado con el antígeno HLA-B27 el cual se encuentra presente en el 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante. Esta asociación es tan fuerte que la tipificación del HLA-B27 es una prueba común para diagnosticar esta enfermedad(14-16).

En la enfermedad de Graves-Basedow y Addison se ha visto una probable etiología viral por virus Coxsackie B. Esta relación ha ido asociada a los HLA A1 y HLA-B8(14-16).

Otras enfermedad en que se ha encontrado relación son: La uveítis anterior aguda con el HLA-B27; la hemocromatosis familiar y el HLA-A3; la Psoriasis con el HLA-Bw17 y la Diabetes mellitus - tipo I que es el objeto de éste trabajo.(14-16).

Esta asociación HLA-enfermedad ha permitido calcular el riesgo relativo de una enfermedad, es decir, la probabilidad de desarrollar una enfermedad determinada en individuos con un HLA en particular(14).

### DIABETES MELLITUS

La Diabetes mellitus es la alteración endocrinológica reportada con mayor frecuencia en edad pediátrica; no hay informes de la frecuencia en México; en los Estados Unidos reportan una frecuencia de 1.3 a 1.9 casos por mil habitantes, prevalencia de 0.5 en mil a los 5 años y de 3 por mil a los 16 años de edad(17).

La National Diabetes date group clasifica la Diabetes de la siguiente manera:

Diabetes mellitus Insulino-dependiente o tipo I: Llamada también Diabetes juvenil, diabetes de inicio en la infancia o diabetes inestable. Se caracteriza por el desarrollo de cetosis en ausencia de insulina, se presenta en forma típica en la infancia y adolescencia, son pacientes no obesos, hay infiltración linfocítica de los islotes de Langerhans del páncreas con reducción de sus células Beta y se ven alteraciones en la inmunidad celular.

Diabetes mellitus no Insulino-dependiente o tipo II: Llamada también diabetes de inicio en el adulto, diabetes resistente a la cetosis o diabetes estable. Puede presentarse a cualquier edad pero mas frecuente en mayores de 30 años, son pacientes en su mayoría obesos, tiene una aparente herencia autosómica dominante.

Otros tipos de Diabetes: Secundaria a trastornos químicos, terapia con corticoesteroides, asociada a síndromes genéticos o secundaria a pancreatectomía(17-18).

Hay múltiples factores etiológicos que tratan de explicar el origen de la diabetes encontrando gran heterogenicidad para su desarrollo.

En la diabetes insulino-dependiente se han señalado múltiples factores etiológicos: Le Compts(19) y Gepts(20) al encontrar infiltración linfocítica en los páncreas de pacientes fallecidos a causa de diabetes insulino-dependiente lo relacionaron con patología de origen viral, situación que Gamble(21-22) asoció con la mayor presentación de ésta enfermedad entre los meses de octubre a enero y el hallazgo de títulos altos de anticuerpos contra virus Coxsackie B, hecho que el mismo autor(23) así como Bursch(24) lograron reproducir al inyectar a chimpances virus Coxsackie B; Steinke y Taylor(25) establecen la relación causa efecto de la diabetes con éste virus.

Sultz y Hart(26) encuentran igual asociación entre Diabetes tipo I y virus de la parotiditis.

Nerup y colaboradores(27) tipifican el sistema HLA en 146 pacientes diabéticos y correlacionan los hallazgos con 1967 controles sanos. Los dividen de acuerdo a la clasificación anterior y la clasifica desde el punto de vista inmunológico. En los diabéticos tipo I encuentra un incremento de frecuencia de HLA-B8 y HLA-Bw15; este hallazgo lo asocia a una mayor susceptibilidad genética de la enfermedad. En ellos ve mayor incidencia de enfermedades como el Graves-Basedow y la enfermedad de Addison idiopática lo cual sugiere una patogenia común autoinmune. Propone que la mayor preponderancia de los antígenos de histocompatibilidad lleva a una respuesta alterada en los linfocitos T que condiciona una mala eliminación del virus, los cuales destruyen las células pancreáticas o disparan una respuesta inmune que conduce a lo anterior. Cudworth y colaboradores(28) encuentran una frecuencia mayor de HLA-Bw15 entre pacientes cuya enfermedad se inicia en el primer año de vida hasta los 5 años. Da frecuencia global para el HLA-B8 en pacientes con título positivo a anticuerpos anti-Coxsackie y propone el mecanismo de desequilibrio de enlace entre HLA-A8 y HLA-B8 como el causante de una mayor presentación de la enfermedad. Thompsen y colaboradores(29) encuentran un incremento de HLA-Dw3 entre diabéticos tipo I; observa que todos los pacientes HLA-B8 fueron HLA-Dw3 positivos mientras que los HLA-Dw3 no fueron a su vez HLA-B8, esto le sugiere una asociación por desequilibrio de enlace. Illeni y colaboradores(30) encuentran similar hallazgo.

Barbosa y colaboradores al estudiar la frecuencia de microangiopatía diabética observan que se presenta mas frecuente el HLA-B8 y menos el HLA-B7; menciona a éste último como de efecto protector hacia la enfermedad.

Estos estudios han sido reproducidos en diferentes razas: Rodey y

colaboradores(32) en negros Americanos encuentra mayor frecuencia del HLA-DRw4 y menor del HLA-DRw2, situación similar a la informada por Zeider(33). Este mismo autor al estudiar población México-Americana encuentra el HLA-DRw3 y HLA-DRw4.

Estudios en población Japonesa encuentran el HLA-Bw54(34). Otros estudios en el mismo grupo poblacional enfermo de Diabetes informa del HLA-Bw22 su-clase J1.

Rodey y colaboradores(35-37-38) entre otros ven frecuencia de HLA-A-B7 y HLA-Dw2 como una asociación que confiere resistencia a la enfermedad y el haplotipo HLA-B8-DR3 asociado a fenómeno de resistencia a la Insulina.

De todos los datos anteriores se puede deducir que aún no es posible precisar el verdadero papel que el sistema HLA tiene en la etiología de la Diabetes tipo I o Insulino-dependiente.

OBJETIVOS

CONOCER LOS ANTIGENOS DEL SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN NIÑOS MEXICANOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE O TIPO I.

HIPOTESIS

LOS ANTIGENOS DEL SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDAD DE NIÑOS MEXICANOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO I DIFIEREN DE LOS INFORMADOS EN NIÑOS DIABETICOS DE OTRAS PARTES - DEL MUNDO.

## MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se incluyen 50 pacientes con diabetes mellitus Insulino-dependiente controlados en el servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital General, Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante los meses de Marzo a noviembre de 1984.

La edad de los pacientes aceptados fue entre 9 meses y 17 años con una media de  $11.6 \pm 4.30$ . 64% eran del sexo femenino y 36 % del sexo masculino. Todos son residentes en la ciudad de México D.F.

La población de control fueron 100 pacientes mestizos Mexicanos de ambos sexos, sin ningún parentesco entre ellos. habitan en similar área geográfica que los pacientes diabéticos(39).

A todos los pacientes se les tomó muestra sanguínea por punción venosa cefálica o basílica para la tipificación de los HLA. Las muestras se procesaron en la sección de Inmunología del laboratorio Central del Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La tipificación de los HLA se hizo mediante técnica de micro-toxicidad descrita por Terasaki y Mac Clellan(40), modificada por Amos(41).

La técnica de micro-toxicidad consta de varias etapas: En una primera se incuban los linfocitos con diferentes sueros tipificadores, esto permite que los anticuerpos que reconozcan algún antígeno se fijen en su membrana; en una segunda etapa se agrega Complemento de conejo que será activado por aquellos antisueros que reaccionan con especificidad provocando la muerte celular, lo cual se visualiza mediante el empleo de colorantes vitales. En una etapa final, por microscopía se realiza la lectura de las células muertas comparándolas con el panel de los sueros respectivos.

Los siguientes antígenos de Histocompatibilidad se tipificaron:

Locus A: A1, A2, Aw23, A11+1, Aw25+ Aw26, A3, A25, A26, A28.

Locus B: Bw4, B5, Bw6, B7, B8, B13, B15, B40+23, Bw21, B12, B14, B27, B40, Bw44, Bw22, Bw56, B27+7.

Locus C: Cw2, Cw4.

Locus DR: DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7.

En la tabla 1 se anotan los antígenos de histocompatibilidad mas frecuentes encontrados en la población Mexicana en estudio previo realizado en similar área geográfica (39)

### ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recolectados se sometieron a estudio estadístico por medida porcentual, la significancia estadística fue evaluada - por medio del test de "ji cuadrada" ( $\chi^2$ ) (42-44).

RESULTADOS

La frecuencia de los Antígenos de Histocompatibilidad de los pa-  
cientes diabéticos estudiados comparados con el grupo control  
se muestran para el locus HLA-A en la tabla 2; en la tabla 3 se  
notan los antígenos de los locus HLA-B y HLA-C.

La frecuencia de los Antígenos de los Locus HLA-A y HLA-B no di-  
fieren substancialmente de los encontrados en el grupo control.  
La frecuencia del HLA-B5(22% Vs 20.7%) y B40(18% Vs 20.7) fue si-  
milar y sin diferencia estadística. No se analizan los Antígenos  
del locus HLA-C por no estudiarse en el grupo control.

La tabla N° 4 muestra unicamente los antígenos de histocompati-  
bilidad con diferencia estadística significativa al tipificar  
los locus HLA-A y HLA-B. Como se puede observar, se encuentra-  
incremento con diferencia estadística para el Antígeno HLA-A1 ( $X^2 = 6.39$ ;  $P < 0.01$ ); similar resultado se encontró para el HLA-B  
12( $X^2 = 7.47$ ;  $P < 0.01$ ); estos datos pierden valor por el pequeño  
número de la muestra. Con el HLA-A2 se encontró diferencia esta-  
dística, pero es el Antígeno integrante del locus normal de po-  
blación Mexicana reportado con mayor frecuencia. En el HLA-Aw23  
se observó disminución con diferencia significativa en relación  
al grupo de pacientes de control( $X^2 = 18.1$ ;  $P < 0.01$ ).

Las diferencias mas notables entre los dos grupos se observaron  
al tipificar los antígenos del locus HLA-DR; sus resultados se  
encuentran en la tabla N° 5. HLA-DR3 y HLA-DR5 estaban presen-  
tes en el 42% y 86% de los pacientes respectivamente; comparado  
con el grupo control, para el HLA-DR3 se obtuvo diferencia esta-  
dística con una  $X^2 = 9.73$  y  $P < 0.05$ ; ésta diferencia es mas noto-  
ria en el HLA-DR5 con una  $X^2 = 63.2$  y  $P < 0.01$ .

El HLA-DR4, Antígeno mas frecuente del locus HLA-DR en pobla--

ción Mexicana normal, no se encontró en ninguno de nuestros pacientes diabéticos( $X^2 = 42.3$ ;  $P < 0.01$ ).

En 18 pacientes(36%) se encontró un familiar con cosanguinidad en primer grado portador de Diabetes mellitus; en relación a los pacientes sin antecedentes familiares no se observó diferencia - con valor estadístico.

**TABLA N°1**

**FRECUENCIA DE ANTIGENOS DE HISTOCOMPATILIDAD EN POBLACION  
MEXICANA DE CONTROL\*.**

---

**HLA-A : A2, A9, A3, A11, A1.**

**HLA-B : Bw35, B5, B40, B7, Bw21, B15.**

**HLA-DR: DR4, DR1, DR3, DR5, DR7, DR2**

---

**\*En orden de frecuencia.**

TABLA N° 2

## FRECUENCIA DE HLA-A EN PACIENTES DIABETICOS Y GRUPO CONTROL

Antígeno HLA-A	Control (n=100)	Paciente Diabético (n=50)	$\chi^2$	P
A1	9 (9%)	13 (24.5%)	6.39	<0.01
A2	57 (57%)	37 (69.8%)	3.42	<0.01
Aw23	35 (35%)	1 (1.88%)	18.1	<0.01
A11+1	11 (11%)	4 (7.54%)	0.08	NS
Aw25+26	0 (0%)	2 (3.77%)	1.50	NS
A3	13 (13%)	2 (3.77%)	2.08	NS
A25	7 (7%)	6 (11.3%)	0.08	NS
A26	3 (3%)	3 (5.66%)	0.19	NS
A28	5 (5%)	2 (3.77%)	0.01	NS

NS- No significativo.

TABLA N°3

FRECUENCIA DE HLA-B Y HLA-C EN PACIENTES DIABETICOS Y GRUPO CONTROL

Antígeno	Control	Paciente diabético	$\chi^2$	P
HLA-B	(n=100)	(n=50)		
B5	22(22%)	11(20.7%)	0.04	NS
Bw4*	-	6(11.3%)	-	NS
Bw6*	-	34(64.5%)	-	NS
B7	13(13%)	3(5.66%)	1.05	NS
B8	7( 7%)	9(16.9%)	3.15	0.1
B13	7( 7%)	2(3.77%)	0.13	NS
B15	10(10%)	3(5.66%)	0.26	NS
B40+23	0( 0%)	0( 0%)	0	NS
Bw21	12(12%)	4(7.54%)	0.21	NS
B12	0( 0%)	5(9.43%)	7.47	<0.01
B27	7( 7%)	1(1.88%)	0.80	NS
B14	8( 8%)	2(3.77%)	0.33	NS
B40	18(18%)	11(20.7%)	0.13	NS
Bw44	7( 7%)	1(1.88%)	0.80	NS
Bw22	3( 3%)	0( 0%)	0.38	NS
Bw56	0( 0%)	0( 0%)	0	NS
B27+7	0( 0%)	2(3.77%)	1.58	NS
HLA-C				
Cw2	-	6(11.3%)		NS
Cw4	-	6(9.43%)		NS

\* No tipificados en grupo de control.

TABLA N° 5

**FRECUENCIA DE HLA-A Y HLA-B EN PACIENTES DIABETICOS Y GRUPO CONTROL\***

Antígeno	Control (n=100)	Paciente diabético (n=50)	$\chi^2$	P
HLA-A1	9( 9%)	13(24.5%)	7.69	<0.01
HLA-A2	57(57%)	37(69.8%)	3.42	<0.01
HLA-Aw23	35(35%)	1(1.68%)	18.1	<0.01
HLA-B12	0( 0%)	5(9.43%)	7.47	<0.01

\* Valores con diferencia estadística

TABLA N° 5

## FRECUENCIA DE HLA-DR EN PACIENTES DIABETICOS Y GRUPO CONTROL

Antigeno	Control (n=100)	Paciente diabético (n=50)	$\chi^2$	P
HLA-DR				
DR-1	22(22%)	11(22%)	0.04	NS
DR-2	10(10%)	5(10%)	0.08	NS
DR-3	17(17%)	21(42%)	9.73	< 0.05
DR-4	56(56%)	0( 0%)	42.3	< 0.01
DR-5	17(17%)	43(86%)	63.2	< 0.01
DR-6	0( 0%)	2( 1%)	4.58	NS
DR-7	15(15%)	4( 8%)	0.91	NS

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION

Muchas enfermedades han sido asociadas con diferentes Antígenos de Histocompatibilidad. El incremento en la frecuencia de los Antígenos HLA-B8 y HLA-Bw15 en población Caucásica(3), y del HLA-Bw54 en población Japonesa, portadoras de Diabetes Mellitus tipo I, mostró la relación de los HLA con susceptibilidad a padecer Diabetes(34) en estos grupos de población. Sin embargo en población Mexicana, éstos Antígenos no se informan. En nuestro estudio no observamos incremento de Antígenos de los locus HLA-A y HLA-B en relación al grupo de control.

Nuestro estudio confirma lo reportado por otros autores(45): De acuerdo a la raza estudiada, los genes de respuesta inmune, pueden estar ligados o no a especificidad de diferentes HLA en los locus A y B.

Kawa y colaboradores en 1977(36) reportaron por primera vez en población Japonesa portadora de Diabetes mellitus tipo I, la frecuencia disminuida de un Antígeno, el HLA-B5, lo cual explicaron era debido a un desequilibrio de enlace; en el mismo año Nerup(46) observaron disminución en la frecuencia del HLA-B7 y HLA-Dw2; lo refirieron como una asociación del HLA que confiere resistencia al desarrollo de la enfermedad.

Nuestro estudio demuestra en población Mexicana portadora de Diabetes mellitus una disminución en los HLA-Aw23 y HLA-DR4; esto implica que la presencia de estos genes en población normal, reduce la susceptibilidad a padecer ésta enfermedad.

Similar a Rodey y colaboradores(32), quienes postularon que sitios específicos del locus HLA-DR son los determinantes primarios de asociación con diabetes mellitus al encontrar en el grupo de población estudiada por ellos, aumento de la frecuencia de los HLA-DRw3 y HLA-DRw4; nosotros observamos frecuencia incrementada en los HLA-DR3 y HLA-DR5. Postulamos: La población Mexicana normal portadora de éstos antígenos tiene un gran riesgo de padecer ésta enfermedad.

CONCLUSIONES

- 1.- La población Mexicana portadora de Diabetes Mellitus tipo I o Insulino-dependiente, a diferencia de otras razas, no tiene incremento, en la frecuencia de presentación de Antígenos de Histocompatibilidad de los locus A y B.
- 2.- La población Mexicana normal que tiene incremento en la frecuencia de presentación de los Antígenos HLA-Aw23 y HLA-DR4 reduce la susceptibilidad a padecer Diabetes mellitus.
- 3.- La población Mexicana portadora con frecuencia aumentada de los Antígenos HLA-DR3 y HLA-DR5, tiene un gran riesgo de padecer Diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diabetes mellitus. En: Nelson WE, Vaughan III VC, Mc Kay RJ: Tratado de Pediatría Médica. 7 Ed. México:Salvat Editores, 1980: 1315
- 2.- Rawd D, Awdeh Z, Yunis EJ, Chester AA: Major Histocompatibility markers in disease. Adv. in immunol and allergy; - 1981; 1(2): 305-360.
- 3.- Nerup J, Platz P, Andersen OO et als: HLA antigens and diabetes mellitus. Lancet 1974; 2:864.
- 4.- Caldwell JL: Regulación genética de la respuesta inmunitaria. En: Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JI, Wells JV: - Manual de Inmunología clínica. 2a ed. México: El Manual Médico. 1980:170.
- 5.- Rawd D, Awdeh Z, Yunis EJ, Chester AA: Major Histocompatibility markers in disease. Adv. in immunol. and allergy 1981; 1(2): 340.
- 6.- Rapaport FT: Inmunobiología del trasplante. En: Chateerjee SN: Clínicas quirúrgicas de N.A. 1a ed. México: Ed. Interamericana, 1978:221.
- 7.- Krenaky AM, Burakrof SJ, Basic science seminars: Citotoxic T-Lymphocyte response to HLA-antigens. J. of Ped.1983;102(6):814-819.
- 8.- Perkins HA: El complejo mayor de Histocompatibilidad del humano. En Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JI, Wells JV: Manual de Inmunología clínica. 2a ed. México: El Manual Médico

- dico, 1980:181.
- 9.- Dorf ME: The role of the Major Histocompatibility complex in immunobiology. New York: Carland press, 1981:21.
  - 10.- Burakroff SJ: Sturcture of the Human leucocyte antigens . In: Dorf ME: The role of the Major Histocompatibility complex in immunobiology. New York: Carland press, 1981:38.
  - 11.- Rawd D, Awdeh Z, Yunis EJ, Chester AA: Major Histocompatibility markers in disease. Adv. in immunol. and allergy 19 81; 1(2)305-360.
  - 12.- Dorf ME: The role of the Major Histocompatibility complex in immunobiology. New York: Carland press, 1981: 27.
  - 13.- Perkins MA: El complejo mayor de Histocompatibilidad del humano. En: Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JI, WellsJV: Manual de Inmunología clínica. 2a ed. México: El Manual Médico 1980:188.
  - 14.- Perkins MA: El complejo mayor de histocompatibilidad del humano. En: Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JI, Wells JV Manual de Inmunología clínica. 2a ed. México: El Manual Médico 1980: 189-190.
  - 15.- Rawd D, Awdeh Z, Yunis EJ, Chester AA: Major Histocompatibility markers in disease. Adv. in immunol. and allergy 19 81; 1(2): 305-360.
  - 16.- Emery AE, Lawrence JS: Genetics of Ankylosing Spondylitis. J. Med. Heriet. 1977; 4: 239.
  - 17.- Diabetes mellitus. In: Frazier DM: Pediatric Endocrinology

New York: Grune & Stratton Inc, 1980:311.

- 18.- Rosenbloom AL, Kohrman A, Sperling M: Classification and diagnosis of diabetes mellitus in childhood and adolescent. *J. of Ped.* 1981; 98(2): 320-323.
- 19.- Le Compte PM: Insulinitis in early juvenile diabetes. *Arch.-Pathology* 1958; 66: 450.
- 20.- Geptz W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14:619.
- 21.- Gamble DR, Taylor KW: Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1969; 3:631.
- 22.- Gamble DR, Kinsley ML, Fitzgerald MG, Polter R: Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1969;3:627.
- 23.- Gamble DR, Taylor KW, Cumming M: Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1973; 4:260.
- 24.- Burch GE, Tsui CY, Harb JM, Colcolough NL: Pathology findings in the pancreas of mice infected with Coxsackie Virus B4. *Arch. Int. Med.* 1971; 128:40.
- 25.- Lendrum R, Wafiker G, Cudworth AC, Woodrow JC, Gamble DR : HLA linked genes and islet-cells antibodies in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1976; 1:1565.
- 26.- Meuser MA, Forrest JM, Bransby RD: Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978; 1:57.
- 27.- Nerup J, Platz P, Andersen OO et al: HLA antigens and dia

- betes mellitus. Lancet 1974; 2:864.
- 28.- Cudworth AG, Woodrow JC: Evidence for HLA linked genes in juvenile diabetes mellitus. Br. Med. J. 1975; 3:188.
- 29.- Rotter JI, Rimoin DL: Heterogeneity in diabetes mellitus-update. Diabetes 1978; 27:539.
- 30.- Irvine WJ, Mc Callum CJ, Gray RS et als: Pancreatic islet-cells antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, autoimmune disease and HLA type. Diabetes 1977; 26(2):138.
- 31.- Barboza A, Norren H, Emme L, et als: Histocompatibility(HLA) antigens in diabetes microangiopathy. Tissue antigens - 1976; 7:233.
- 32.- Rodey Ge, White MW, Fraser TE, Duquesnoy RJ, Santiago JV : HLA-DR especificity among black Americans with juvenile-onset diabetes. N. Eng. J. Med. 1979; 301:819.
- 33.- Dorf ME: The role of the Major Histocompatibility complex in immunobiology. New York: Carland press, 1981:27.
- 34.- Kava A, Nakazawa M, Sakaguchi et als: HLA systems in Japanese patients with diabetes mellitus. Diabetes 1977; 26(6) 591.
- 35.- Rodey E? White MW, Fraser TE, Duquesnoy RJ, Santiago JV: HLA-DR especificity among black Americans with Juvenile-onset diabetes. N. Eng. J. Med 1979; 301:819.
- 36.- Kava A, Nakazawa M, Sakaguchi et als: HLA systems in Japanese patients with diabetes mellitus. Diabetes 1977;26(6)

- 37.- Johnston C, Pyke DA, Cudworth AC, Wolf E: HLA-DR typing in identical twins with insulin-dependent diabetes: difference between concordant and discordant pairs. Br. Med. J. 1983; 286:253.
- 38.- Peacock I, Tattersal RB, Taylor A et als: Effects of new - insulin and C-peptide antibodies, insulin loss and diabetes control. Lancet 1983; 1:149.
- 39.- Mendoza MA: Estudio de las frecuencias de los antígenos HLA en la población mestiza Mexicana y su aplicación en trasplante renal y en trabajos de asociación HLA-enfermedad. Tesis de post-grado. Universidad Nacional Autónoma de México. 1983.
40. Terasaky PI, Bernoco D, Park SN, Ceturk G, Iwaky Y: Micro-- droplet testing for HLA-A, B, C and D antigens. Am. J. Clin. Path. 1978; 69:103-109.
- 41.- Amos DB, Conley R, Kostyng D, Delmonst-Mansalet Ywoodburg M: The serologic structure of HLA as indicated by cross reactivites. In: Dausset J: Histocompatibility testing. Copenhagen Munksguard 1979; 359-366.
- 42.- Grumer FC, Coukell A, Bodmer JG, Bodmer W, Mc Devitt HC: Histocompatibility(HL-A) antigens associated with systemic lupus erithematosus. N. Eng. J. Med. 1971; 285:193-196.
- 43.- Svejgaard A, Jersild C, Nielson LS: HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considerations. Tissue antigen 1974; 4:95-105.
- 44.- Kawa A, Nakazawa M, Sakaguchi et als: HLA systems in Japanese patients with diabetes. Diabetes 1977; 26(6):591.

- 4.- Woolf B: on estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genetic.* 1955; 19:251-253.