

11253

3

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nancy V Lopez Hernandez

FECHA: 11/10/02

FIRMA: [Signature]

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL**  
**"SIGLO XXI"**

**"DIABETES MELLITUS TIPO 1 IDIOPATICA CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNOLÓGICAS"**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. NANCY VERONICA LOPEZ HERNANDEZ.**

[Signature]

**TUTOR: DRA. RITA ANGELICA GOMEZ DIAZ.**

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

S. S. C. M. N.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
OCT 11 2002  
SERVICIO DE REGISTRO Y CONTROL DE DOCUMENTOS



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 esta 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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"SIGLO XXI"**

**TESIS:**

**"DIABETES MELLITUS TIPO 1 IDIOPATICA CARACTERISTICAS  
CLINICAS E INMUNOLÓGICAS"**

**Autor:**

**Dra. Nancy Verónica López Hernández.**

**Investigador responsable:**

**Dra. Rita Angélica Gómez Díaz.  
Médico Endocrinólogo-Diabetólogo adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de  
Pediatria del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"**

**Colaboradores:**

**Dra. Consuelo Barrón Uribe  
Jefe del Departamento del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de  
Pediatria CMN " SIGLO XXI "**

**Q.F.B. Ma. De los Angeles Barón Millán  
Adscrita al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades CMN " siglo  
XXI**

**Lic. Mat. Margarita Jiménez Villarruel  
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades**

## RESUMEN DEL PROTOCOLO

### TITULO: DIABETES MELLITUS TIPO 1 IDIOPATICA CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNOLOGICAS

**INTRODUCCION:** Se acepta que la etiopatogenia de la diabetes mellitus (DM) tipo 1 es multifactorial con un fondo común de origen autoinmune. En los últimos años existen reportes de pacientes que ameritan insulina para su manejo con ausencia de marcadores de tipo inmunológico, que se consideran predictores de la enfermedad, por lo que en la última clasificación de la OMS subdividen a la diabetes mellitus tipo 1 en Diabetes Tipo 1a Autoinmune y 1b No Autoinmune o Idiopática. Por otro lado muchos de los pacientes pediátricos que debutan con cetoacidosis diabética, inicialmente son clasificados como diabetes mellitus tipo 1 y a menudo no requieren insulina después del episodio. Dado que cada vez se presentan más casos de diabetes mellitus tipo 2 en el niño, clasificar adecuadamente el tipo de diabetes tiene implicaciones en la toma de decisiones sobre el manejo óptimo de los pacientes y así poder evitar las complicaciones a largo plazo. En nuestro país es escasa la información sobre la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 y no se conoce la prevalencia de la DM Tipo 1 Idiopática o No Autoinmune, por lo que nos interesa investigar las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas de estos pacientes.

**OBJETIVO:** Conocer la prevalencia de diabetes tipo 1 idiopática ó no autoinmune y su relación con el grado de control metabólico de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad.

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudiaron 214 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 menores de 17 años, que fueron atendidos en la consulta externa de endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI", de agosto de 1999 a agosto del 2002. Se les realizó historia clínica completa, registrando antecedentes heredo-familiares de diabetes mellitus, tiempo de evolución de la enfermedad, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA). Al ingreso se tomó una muestra de sangre para la determinación de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) y anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (Anti-GAD-AB) y contra la tirosinofosfatasa (anti IA2-AB). Los anti-GAD-AB y los anti-IA2-AB se cuantificaron por radioinmunoensayo utilizando Kits para GAD-AB e IA2-AB de CIS bio international respectivamente.

**RESULTADOS:** La prevalencia de diabetes mellitus Tipo 1 Idiopática fue de 20.1% (n=43) basado en la ausencia de anti GAD-AB y anti IA2-AB de 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Fueron 16 hombres y 27 mujeres con promedio de edad de  $9.8 \pm 5$  años. De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad 9 (34.8 %) pacientes con diabetes tipo 1 idiopática tuvieron menos de 2 años de evolución y 34 (48.8%) >2 años de e volución. No se encontraron diferencias en cuanto al peso, talla, IMC ( $19.3 \pm 5.1$ ), TA ( $109.5/72 \pm 13.2/8.5$ ), edad al diagnóstico ( $9.8 \pm 5.0$ ), dosis de insulina ( $0.89 \pm 0.36$ ) ó nivel de HbA1c ( $9.8 \pm 2.1$ ) al ingreso, pero si con el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado ( $p < 0.05$ ). Al correlacionar el grupo de pacientes con anti GAD-AB e IA2-AB negativos con las cifras de HbA1c no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de diabetes melitus tipo 1 Idiopática nuestro país es de 20.1%, lo cual es mayor a la reportada en otras poblaciones (3.5-12%). No existen parámetros clínicos que permitan la distinción entre la etiología autoinmune y no autoinmune. Es necesaria la determinación marcadores predictores de la enfermedad, ya que estos nos ayudará a decidir el manejo adecuado de manera temprana de acuerdo al tipo de diabetes y evitar las complicaciones a largo plazo. Es necesario implementar estrategias de detección temprana para prevenir la progresión de la enfermedad en familiares de primer grado dada la gran agregación familiar para diabetes tipo 2. Es deseable crear cohortes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática para la identificación de las posibles causas.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Estudios epidemiológicos realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 en nuestro país demuestran que se ha incrementado en los últimos años. La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en 1993 fue de 0.6 por 100 000 habitantes. En el registro del Grupo ciudad de México, que informa los datos en conjunto de diversas instituciones, la incidencia era menor a la informada por la OMS (0.43 y 0.47 por 100 000 habitantes en 1984 y 1988 respectivamente) <sup>1</sup>. En la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" es el principal problema de atención médica de tipo endocrinológico, sin embargo en los últimos años cada vez son más los casos de diabetes mellitus tipo 2.

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes pediátricos ha aumentado en los últimos años<sup>2</sup>. Hasta antes de 1990 era poco común en niños; diversos grupos informaron que menos del 4% de los niños con diabetes tenían esta variedad de la enfermedad. Reportes recientes sugieren que la diabetes tipo 2 representa entre el 8% y el 45% de todos los casos de diabetes mellitus en niños. El incremento de la prevalencia ha sido demostrado en Estados Unidos y Canadá, en afro-americanos, hispanos y nativo-americanos. En niños y adolescentes Pimas de 1980 a 1990 se incrementó 54%; este cambio fue mayor que el observado en la población general<sup>3-6</sup>. El problema parece ser mundial como lo demuestran estudios realizados en Libia y Japón<sup>7,8</sup>.

Dada la frecuencia cada vez más elevada tanto de diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, es necesario implementar estrategias de detección temprana para prevenir la progresión de la enfermedad en familiares de primer grado. En los pacientes portadores de la enfermedad es necesario iniciar lo antes posible el manejo del control metabólico estricto para lograr la euglucemia y evitar progresión de las complicaciones tardías.

La DM tipo 1 es una enfermedad multifactorial, donde factores tanto inmunológicos, genéticos como ambientales contribuyen en su etiología. El 6% de los pacientes diabéticos tienen un familiar en primer grado con la misma enfermedad. En gemelos monocigotos la tasa de concordancia es de 23 a 36% y en dicigotos de 5%<sup>9,10</sup> El riesgo en la población general de 0.4 a 1.4%. La tasa de discordancia mayor del 50% encontrada en gemelos monocigotos enfatiza la importancia de influencias ambientales sobre el desarrollo de la enfermedad. Este hecho es también evidente por el aumento en la incidencia en muchos países occidentales.

La asociación de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) sobre el cromosoma 6p21 explica parte de las bases genéticas de la diabetes tipo 1 humana<sup>11-19</sup>

Los estudios recientes apoyan a la predisposición genética, se han identificado genes que confieren ya sea protección o susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. Aunque la gran mayoría de los diabéticos tipo 1 no tienen antecedente familiares de diabetes tipo 1, es evidente que existe agregación familiar significativa.

Sin embargo, estudios de asociación han evidenciado solo dos locis susceptibles: el mejor caracterizado y con el que se encontró una asociación más fuerte es con los alelos DQ dentro de la región de la clase II del HLA, específicamente un polimorfismo DQB1 asociado a IDDM1, que provee por arriba del 40-50% del riesgo de heredar diabetes, pero también existen evidencias de que estos alelos podrían estar actuando como genes protectores, como es el caso del HLA-DQB1\*0602 en los pacientes IDDM<sup>20</sup>.

En estudios previos realizados en familias México-Americanas se ha confirmado la influencia independiente de los alelos DRB1 debido a que se ha observado en aquellos individuos que portan el DQB1\*0302. Estos se encontraron asociados a diferentes alelos

DRB1 con diferentes grados de susceptibilidad para la enfermedad, desde una fuerte susceptibilidad hasta una débil asociación, confiriéndole un papel importante como gen protector de la enfermedad<sup>17</sup>.

La secuencia de los alelos de la clase II llevan a la hipótesis de que la ausencia de un ácido aspártico en la posición 57 de la cadena DQ beta y una arginina en la posición 52 de la cadena DQ alfa del complejo HLA sobre el cromosoma 6 confiere susceptibilidad para la enfermedad<sup>9, 19, 21</sup>.

La diabetes mellitus tipo 1 es caracterizada por una deficiencia absoluta de insulina, debido a la pérdida de la capacidad de secreción de insulina por destrucción de la célula beta.<sup>12,22,23</sup>

El punto convencional en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1 es la autoinmunidad mediada por las células T. Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (ICA), anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti GAD-AB) y otros anticuerpos relacionados a la diabetes son marcadores séricos predictivos de la enfermedad. Sin embargo el mejor marcador es la insulinitis (infiltración de células mononucleares a los islotes pancreáticos). Los autoanticuerpos de la célula beta y sus antígenos, incluyen aquellos que reaccionan contra las célula de los islotes, anti-insulina (anti-IAA), anti-GAD-AB y las proteínas relacionadas a la tirosin-fosfatasa (anti IA2-AB). Estos anticuerpos aparecen antes del inicio clínico de la Diabetes Mellitus, y son los mejores marcadores del proceso autoinmune<sup>12,22,23,24</sup>. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra las células de los islotes (ICA) en el 70-80%, anti IAA. en el 30-40% y de descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en el 80 a 90% de los pacientes al momento del diagnóstico clínico de DM tipo 1.<sup>25-27</sup>

Hasta antes de la identificación de los autoanticuerpos contra los GAD y de los anticuerpos contra la tirosina fosfatasa IA-2/ICA512 (IA2-A), los ICA y los IAA habían sido las únicas pruebas disponibles para escrutinio de sujetos en riesgo<sup>28,29</sup>.

Actualmente son cada vez más consistentes los estudios que predicen el riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 1 con la combinación de por lo menos tres autoanticuerpos<sup>30</sup>. Los GAD (que es una proteína de 64 kD) es un autoanticuerpo dirigido contra las células de los islotes del páncreas, esta proteína de 64 Kd es la enzima convertidora de GABA en ácido glutámico. Existen 2 isoformas (65 y 67) y GAD 65-AB es el nuevo nombre de la proteína 64Kd, dichos anticuerpos permanecen positivos de por vida. Los ICA son una proteína intrínseca de la membrana de los gránulos secretores expresados en las células beta del páncreas productoras de insulina y estas desaparecen en 2 a 3 años después de la presentación de la enfermedad. En la población general la prevalencia de ICA positivos varía del 0.2 al 1% y en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1 es del 2.1 al 3.1%. Los ICA 512 es un autoantígeno de diabetes mellitus tipo 1 el cual es homólogo a un tipo de receptor para la proteína tirosina-fosfatasa. El análisis combinando GAD65-A (que es una isoforma de GAD de 65 Kd) y tirosina fosfatasa IA2-A detectados en suero de 920 individuos sanos y con diabetes mellitus tipo 1 demostrando una sensibilidad de 93 al 100% con igual especificidad comparado con el 74% de ICA como única prueba diagnóstica.<sup>31</sup>



Basados en esta información podemos aceptar que la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo I es multifactorial con un fondo de origen autoinmune, sin embargo en estudios recientes, los marcadores inmunológicos que identifican el proceso autoinmune que destruye la célula beta se han reportado negativos en un bajo porcentaje de pacientes. De acuerdo con reportes de pacientes jóvenes con enfermedad clínica abrupta de diabetes mellitus tipo I en quienes la insulinitis no fue demostrada en la biopsia<sup>32-34</sup> ó autopsia<sup>35,36</sup>, se ha sugerido que la autoinmunidad, no es la única causa de destrucción de la célula beta. La enfermedad usualmente progresa más rápidamente en aquellos con múltiples autoanticuerpos positivos que aquellos con un solo autoanticuerpo<sup>37</sup>.

La Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud han reconocido y propuesto que la Diabetes Mellitus tipo I sea subdividida en Diabetes Autoinmune (mediación inmunológica) ó Tipo IA y la Diabetes Mellitus Idiopática con destrucción de la célula beta ó Tipo IB<sup>38,39</sup>. Las características específicas del subtipo idiopático son desconocidas, aunque se conoce que esta forma es fuertemente hereditaria y no asociada a HLA<sup>39,40</sup>. Imagawa y colaboradores recientemente describieron un nuevo subtipo de diabetes mellitus tipo I caracterizada por infiltración al páncreas exócrino sin anticuerpos relacionados a la diabetes mellitus ó insulinitis<sup>40</sup>.

El Comité de Expertos en Diabetes Mellitus en la nueva clasificación reportan que el 12% de la población estudiada cursan con un tipo de diabetes idiopática<sup>38</sup> y otro estudio realizado en una serie en la que compara adolescentes de diferentes razas, no se encontraron anticuerpos en los de raza negra sugiriendo un tipo de diabetes no autoinmune.<sup>41</sup>

Es muy escasa la información sobre la etiología no autoinmune de la diabetes mellitus tipo I. ¿Será realmente idiopática? ¿Será el tipo de raza lo que la determine dadas las

diferencias étnicas encontradas en otras poblaciones? ó ¿Existirá otro marcador de tipo inmunológico que aún no se ha identificado en este grupo de pacientes? Por esto, consideramos de importancia investigar las características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos mexicanos portadores de la enfermedad.

## JUSTIFICACION

Se acepta internacionalmente que los marcadores inmunológicos identifican con una alta sensibilidad y especificidad la destrucción de la célula beta en individuos genéticamente susceptibles, sin embargo se reporta en algunas poblaciones ausencia de autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, y anti-tirosina fosfatasa, al momento del diagnóstico, clasificandolos como diabetes mellitus tipo I idiopática o no autoinmune, no se sabe si es el tipo de raza lo que la determina, dadas las diferencias étnicas reportadas en otras poblaciones.

Se desconoce la prevalencia de diabetes mellitus tipo I idiopática en nuestro país.

Es necesario realizar estudios en nuestra población, que nos permita caracterizar a los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo I desde el punto de vista metabólico e inmunológico. Por otro lado esto nos permita ponderar los datos clínicos de acuerdo a su comportamiento metabólico y su relación con las complicaciones a largo plazo. Este tipo de análisis contribuirá en el estudio sobre la etiopatogenia de la enfermedad en este grupo de pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestro país la diabetes mellitus tipo 1 se ha incrementado en los últimos años, es evidente la presencia de complicaciones crónicas en los años de mayor productividad de la vida de estos pacientes. El control metabólico estricto retarda las complicaciones tardías, como lo demostró la disminución de retinopatía, nefropatía y neuropatía en el estudio del control de la diabetes y sus complicaciones DCCT ("Diabetes Control and Complications Trial"). La presencia de los marcadores predictivos inmunológicos de progresión de la enfermedad conocidos hasta la actualidad, nos permite identificar a la población en riesgo y al mismo tiempo tomar las medidas necesarias para evitar o retardar el daño micro y macrovascular.

El hallazgo en estudios recientes que demuestran que 3.5 a 18% de los pacientes no presentan autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico y por otro lado la ausencia de estudios en nuestro país que nos permita conocer las características inmunológicas en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con la etiología no autoinmune nos lleva a plantear las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 idiopática (definida por ausencia de autoanticuerpos anti GAD-AB y anti IA2-AB) en nuestra población?

¿Existen diferencias en relación al grado de control metabólico y el tiempo de evolución de la enfermedad?

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 idiopática o no Autoinmune en nuestra población.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar si existen diferencias entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática y aquellos con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Determinar si existen diferencias en relación al control metabólico entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática y aquellos con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune de acuerdo al grado de control metabólico.

## **HIPOTESIS GENERAL**

Existen diferencias en comparación con otras poblaciones de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 idiopática en nuestro país.

## **HIPOTESIS ESPECIFICAS**

Existen diferencias de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad, entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática y aquellos con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune.

Existen diferencias en relación al grado de control metabólico entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática y aquellos con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune.

## **MATERIAL Y METODOS**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio prolectivo, transversal analítico, descriptivo y observacional.

Descripción del estudio: Se estudiarán a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo I menores de 17 años, cualesquiera que fuera el tiempo de evolución de la enfermedad, que sean atendidos en la consulta externa de endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI", de agosto de 1999 a agosto de 2002. A su ingreso se les realizará historia clínica completa, registrando antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, tiempo de evolución de la diabetes, grado de control metabólico, dosis de insulina que se aplican, medidas antropométricas, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) tensión arterial (TA). Una vez identificados los pacientes que participarán en el estudio se les citará entre las 8 y 9 de la mañana para la toma de muestras sanguíneas de 5 cc con una jeringa esteril desechable para la medición de anti GAD-AB, anti IA2-AB y hemoglobina glucosilada (HbA1).

## **VARIABLES**

### **Variables Independientes:**

Anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico

Anticuerpos anti-tirosina fosfatasa

Hemoglobina glucosilada

### **Variables Dependientes:**

Diabetes Mellitus tipo 1 autoinmune

Diabetes Mellitus tipo 1 Idiopática

### **Variables Universales:**

Edad

Género

Peso

Talla

Tensión Arterial

Antecedentes Heredofamiliares

Tiempo de evolución

Dosis de insulina



## **DEFINICION DE LAS VARIABLES**

### **Anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico**

Los anti- GAD-AB (es una proteína de 64 Kd) es un autoanticuerpo dirigido contra la proteína 64 Kd del páncreas. Existen 2 isoformas (65 y 67) y GAD 65-AB es el nuevo nombre de la proteína 64Kd. Se medirán por radioinmunoensayo utilizando un Kit: GAD-AB de CIS bio international. En este ensayo las muestras de suero son incubadas con GAD humano marcado con  $I^{125}$  se agrega una proteína A de fase sólida para precipitar los complejos de anticuerpos GAD-GAD marcados, se centrifuga y el precipitado se somete a conteo del  $I^{125}$  y la cantidad de radioactividad en la precipitación es proporcional a la concentración de anticuerpos de GAD en la muestra. Los coeficientes de variación intra e interanálisis son de 4.3% y 5.1% respectivamente.

Valor positivo > 1.0 U/ml

### **Anticuerpos anti-tirosina fosfatasa**

Los IA2-AB es una proteína intrínseca de la membrana de los gránulos secretores expresados en las células beta del páncreas productoras de insulina. Los IA-2/ICA 512 (IA2-AB) es un nuevo autoantígeno de diabetes mellitus tipo 1 el cual es homólogo a un tipo de receptor para la proteína tirosina-fosfatasa. Se medirán por radioinmunoensayo utilizando un Kit: IA2-AB de CIS bio international. Las muestras son incubadas con IA2 recombinante humano marcado. Los autoanticuerpos a IA-2 presentes en la muestra se unen a los IA-2 marcados. En un segundo paso una suspensión de Proteína A se incuba con este medio. Los anticuerpos se unen a través de la fracción Fc de la proteína A para formar un complejo: Proteína A-autoanticuerpo IA2 marcado con  $I^{125}$ . Al final de la segunda incubación se centrifuga para lograr la separación de los complejos de los IA2 marcados

no unidos y se mide la radioactividad, la cual es proporcional a la cantidad de autoanticuerpos anti-IA2 presentes en la muestra.

Valor positivo >0.75 U/ml

### **Hemoglobina glucosilada A1c**

Definición conceptual. La hemoglobina consiste de Hb A que constituye el 97%, Hb A2 el 2.5% y Hb F el 0.5%. La Hb A contiene un número menor de Hb (Hb1a, Hb1b y Hb1c) conocida como HbA1. La glucosilación o glucación (término correcto) no enzimática de la valina N-terminal de la cadena beta de HbA forma la HbA1c que ocurre en el eritrocito dependiendo de la concentración de glucosa durante los 120 días de vida media del eritrocito. La medición de HbA1c refleja el grado de control metabólico del paciente diabético en los últimos 2 a 3 meses previos a la toma de la muestra.

La HbA1 se medirá utilizando la determinación cuantitativa de hemoglobina A1c por medio del estuche de electroforesis Diatrac utilizando geles de agarosa con tampón ácido, con el sistema de Electroforesis Paragon Beckman. El principio está basado en el hecho de que cuando las proteínas son colocadas en un campo eléctrico se desplazan hacia uno de los polos eléctricos. El procedimiento electroforético Paragon permite la separación de la HbA1c, según la capa de la molécula y el pH.

Escala: Cuantitativa de razón.

Categoría: 4.1 a 6.2 normal

>6.4 elevada

Excelente Control: menos de 6.4%

Buen Control: 6.5 – 8 %

Regular Control: 8.1 – 10%

Mal Control: más de 10%

### **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM T1)**

La DM tipo 1 es una enfermedad multifactorial, donde factores tanto genéticos, inmunológicos y ambientales contribuyen en su etiología. Se acepta que es un estado de deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células beta por un proceso de tipo inmunológico.

El diagnóstico se realiza con la presencia de niveles de glucosa plasmática en ayuno (8-12hr) igual ó mayor a 126mg/dl en dos ocasiones, ó la presencia de glucosa de 200mg/dl en cualquier momento del día acompañada de datos clínicos (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso).

Para propósito del estudio se refiere a la medición de glucosa en sangre después de un ayuno de 12 horas.

Valor normal: < 110 mg/dl

Escala: Cuantitativa de razón.

Categoría: 70-110 mg/dl normal

> 110 mg/dl elevada

### **Diabetes Mellitus Tipo 1 Idiopática o No Autoinmune**

Se define diabetes mellitus tipo 1 idiopática a aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que cursen con la determinación tanto de anti GAD-AB (< 1.0 U/ml) como anti IA2-AB (<0.75 U/ml) negativos.

**Edad**

Corresponde al tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de realizarse el diagnóstico, expresada en meses y años

Cuantitativa discontinua

**Género**

Es el conjunto de características fenotípicas, manifestadas al momento de nacer

Cualitativa Dicotómica (masculino ó femenino)

**Índice de masa corporal ó Índice de Quetelet.****(IMC)**

Se obtiene con de peso (expresado en gramos) entre la talla al cuadrado (expresado en metros)  $IMC = \text{Peso (kg)} / m^2$ .

Cuantitativa discontinua

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se describirán los datos con medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% en tablas y gráficos.

Se compararán las variables de interés anti GAD-AB, anti IA2-AB entre los grupos con una prueba de  $\chi^2$  y la correlación entre anti GAD-AB, anti IA2-AB de acuerdo al grado de control metabólico medido por los niveles de HbA1c se realizará con una prueba de correlación de Pearson, usando el paquete SPSS para Windows versión 10 SPSS Chicago Illinois.

Se consideran significantivos los valores de  $p < 0.05$ .

## **CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Debido a que no contamos con estudios previos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática se analizará un grupo de pacientes con anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico y contra la tirosinfosfatasa negativos y se comparan con aquellos que resulten positivos en los pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 214 pacientes de los cuales 96 fueron del sexo masculino y 118 del sexo femenino, con una edad promedio de  $10.3 \pm 4.4$  DS al momento del diagnóstico (1 mes – 17 años).

Se identificaron 2 grupos de pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de autoanticuerpos. Al grupo 1 pertenecen los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática que cursan con ausencia tanto de anti IA2-AB como de anti GAD-AB y el grupo 2 los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune con anti IA2-AB ó anti GAD-AB positivos. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los grupos.

A su vez el grupo total se subdividió en dos grupos de acuerdo al tiempo de evolución, aquellos con menos ó igual a 2 años y los mayores de 2 años. De los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática el 79% cursa con más de 2 años de evolución. De los pacientes con diabetes tipo 1 autoinmune, el 82.5% tienen más de dos años de evolución de la enfermedad (Tabla 2).

Los pacientes de acuerdo al resultado de anti GAD-AB y anti IA-2AB, se correlacionaron con el nivel de HbA1c promedio de acuerdo al grado de control metabólico: excelente control (< 6.4%) buen control (6.4-8 %) regular control (>8 – 10 %) mal control (> 10%), así como el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en los familiares de primero y segundo grado (Tabla 3). El nivel promedio de HbA1c al momento del diagnóstico fue de  $10.66 \pm 3.0$  DS.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune requirieron mayor dosis de insulina y los niveles promedio de HbA1c fueron superiores.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, requirieron dosis menores de

insulina, y el nivel de HbA1c fue menor que el del grupo 2.

No se encontraron diferencias en cuanto al peso, talla, IMC ( $19.3 \pm 5.1$ ), TA ( $109.5/72 \pm 13.2/8.5$ ), edad al diagnóstico ( $9.8 \pm 5.0$ ), dosis de insulina ( $0.89 \pm 0.36$ ) ó nivel de HbA1c ( $9.8 \pm 2.1$ ) al ingreso, pero sí con el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado ( $p < 0.05$ ). Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune cuentan con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado (14.6%) ó segundo grado (51.4%), los pacientes con diabetes mellitus idiopática también tienen antecedente de DM tipo 2 en familiares de primer grado (30.2%) y de segundo grado (60.4%) (Tabla 1).

Si analizamos a los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de anti IA2-AB, la edad al diagnóstico fue de  $10.03 \pm 5$  DS vs  $10.56 \pm 3.7$  DS, el tiempo de evolución de la enfermedad  $5.8 \pm 3.4$  DS vs  $5.06 \pm 3.1$  DS, el IMC  $18.78 \pm 4.4$  DS vs  $18.50 \pm 3.8$  DS la HbA1c promedio  $10.3 \pm 2$  DS vs  $10.2 \pm 2.3$ , la dosis de insulina  $0.950 \pm 0.36$  DS vs  $0.957 \pm 0.31$  DS, así como tensión arterial diastólica  $109 \pm 12.3$  DS vs  $108 \pm 12$  DS y la sistólica  $72 \pm 8.2$  DS vs  $71 \pm 7.4$  DS.

La prevalencia de diabetes mellitus Tipo 1 Idiopática fue de 20.1% ( $n=43$ ) basado en la ausencia de anti GAD-AB y anti IA2-AB de 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Como se muestra en la gráfica, el 79.9% de los paciente fueron positivos para ambos anticuerpos (79.9%) vs 43 pacientes negativos (20.1%) Figura 1.

Fueron 0 hombres y 0 mujeres con promedio de edad de  $9.8 \pm 5$  años. De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad 15 (34.8 %) pacientes con anti GAD-AB negativos y 21 (48.8%) con anti IA2-AB negativos tuvieron  $< 2$  años de evolución.

En el caso de los pacientes que presentaron anticuerpos anti GAD-AB negativos cuando se

comparan con aquellos con anti GAD-AB positivos del grupo total, la edad al diagnóstico de  $9.8 \pm 4.5$  DS vs  $10.5 \pm 4.3$  DS, el tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $5.2 \pm 3.3$  DS vs  $5.5 \pm 3.3$  DS, el IMC  $18.8 \pm 4.3$  DS vs  $18.5 \pm 4$  DS, la dosis de HbA1c promedio  $9.7 \pm 2.2$  DS vs  $10.6 \pm 2.1$  DS, la dosis de insulina  $0.89 \pm 0.32$  DS vs  $0.98 \pm 0.34$  DS, así como tensión arterial diastólica  $108 \pm 12.46$  DS vs  $108 \pm 12$  DS y la sistólica  $71 \pm 7.9$  DS vs  $72 \pm 7.7$  DS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el antecedente heredofamiliares de diabetes mellitus en familiares de primero y segundo grado ( $p > 0.05$ ).

(Tabla 3).

Todos los pacientes recibieron dosis múltiples de insulina. La dosis promedio de insulina fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, y el nivel promedio de HbA1c fue mayor que el de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática (tabla 1).

Al correlacionar el grupo de pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 Idiopática (ambos anticuerpos negativos) con el de pacientes con diabetes mellitus autoinmune se encontró una correlación positiva con el nivel de HbA1c promedio, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Se evidencia que el mayor grado de descontrol metabólico (HbA1c 10-12%) se correlaciona con anti GAD-AB positivos, mientras que es evidente la dispersión en los niveles de HbA1c en aquellos con anticuerpos negativos. (Figura 2).

Al correlacionar el grupo de pacientes con anticuerpos IA2-AB negativos, se observó que los valores de HbA1c se concentran cerca de 8 – 12 %. En cambio el grupo de pacientes con IA2-AB positivos se observa mayor grado de descontrol metabólico con valores de HbA1c mayores a 10% (figura 3)



## DISCUSION

Nuestro estudio demuestra que no existen diferencias clínicas entre los grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática y la diabetes mellitus autoinmune (anticuerpos anti GAD-AB y anti IA2-AB negativos ó positivos respectivamente).

De los 214 pacientes, encontramos que el 79.9% es positivo para anti GAD-AB, cifra mayor a la reportada en un estudio de 140 niños mexicanos diabéticos<sup>42</sup>, de los cuales el 54.2% presentó anti GAD-AB positivos, esto probablemente se deba a que únicamente se determinó un solo anticuerpo dado que se ha demostrado que existe una correlación inversa con la presencia de marcadores inmunológicos y diabetes mellitus tipo 1 idiopática.. Los resultados son contradictorios en relación a lo reportado en poblaciones caucásicas donde el 90% son positivos a anti-GAD-AB<sup>43-46</sup> y solo el 3.5% cursan con más de 2 anticuerpos como anti insulina, anti células de los islotes, GAD-AB y anti IA2-AB negativos<sup>47</sup>.

Ha sido demostrado por el Grupo de estudio Finlandes de Diabetes Infantil<sup>48</sup> que pacientes mayores de 5 años, cuentan con el 83.68% y 87.96 % de positividad, para anticuerpos IA2-AB y anti-GAD respectivamente. 801 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los anticuerpos IA2-AB se encontraron distribuidos con porcentajes similares en todos los pacientes, difiriendo de lo encontrado en nuestra población ya que el mayor porcentaje se encontró en el grupo mayor de 2 años de edad, y ninguno presentó anticuerpos positivos en los menores de 2 años. Ellos encuentran cerca del 80% de los individuos con anticuerpos anti-GAD positivos en el grupo de mayores de 5 años, siguiendo el mismo patrón que nuestra población de estudio.

En nuestra serie los pacientes con anti-GAD positivos, manifiestan el mayor descontrol metabólico, requieren dosis mayores de insulina y cuentan con mayor tiempo de evolución

de la enfermedad.

Es relevante que los anticuerpos IA2-AB y anti-GAD se encontraron negativos en 43 pacientes, que representa el 20.1%, de la población de estudio, esto difiere de lo reportado en otros estudios, que reportan desde 3.5%-12%<sup>25,26</sup>. Las características clínicas de estos pacientes son similares a los pacientes con diabetes mellitus autoinmune. El grado de control metabólico fue regular (HbA1c 8.1-10%), constituyendo el grupo con menores requerimientos de insulina.

Existen otros estudios, se ha encontrado una prevalencia mayor de autoanticuerpos negativos, sin embargo esto se ha asociado con el tipo de raza y el hecho de medir un solo marcador. Yung-Seng Lee, reportó en un grupo de 41 pacientes pediátricos, que el 58.5% resultaron negativos, dicho autor menciona que esto puede deberse a que su población es multirracial. El autor realizó un estudio preliminar de 86 pacientes, reportando que el 22.1% de ellos, con la cuantificación solo de IA-2, fueron negativos.

Se ha demostrado en africanos, japoneses y chinos con diabetes atípica muchos de los pacientes que debutan con cetoacidosis diabética y a menudo no requieren insulina después del episodio se les ha clasificado como diabetes atípica, idiopática o no autoinmune.<sup>22</sup>

Por otro lado Piñero - Piloña, reportó un grupo de 54 pacientes adultos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, corroborado clínica y bioquímicamente, todos ellos con ausencia de anticuerpos anti-ICA, anti-IAA y anti-GAD. Concluyendo que esto puede atribuirse a la alta presencia de afro-americanos americanos, consideró así mismo que la diabetes mellitus tipo 1 idiopática, es una forma de deficiencia de insulina mediada heterogéneamente, sin participación de mediadores autoinmunes<sup>48-53</sup>.

Se describió en otro estudio las características clínicas de 54 adultos diagnosticados con diabetes tipo 1, con historia de cetoacidosis diabética y ausencia de marcadores de

autoinmunidad (IA2-AB, anti- GAD, IAA e ICA's), de los cuáles la mayoría eran obesos y 21 no requerían de insulina para su tratamiento. De ellos, 16 eran de origen hispano y 3 pertenecían a un grupo indígena<sup>54</sup>.

Imagawa y colaboradores, recientemente han descrito un subtipo de diabetes tipo 1, que se caracterizó por infiltración del páncreas exócrino por células-T, sin anticuerpos relacionados a la diabetes ó insulinitis. Estos pacientes descritos tuvieron un inicio rápido de la enfermedad, con presencia de niveles bajos de HbA1c ( $6.4 \pm 0.9\%$ ) y una concentración de enzimas pancreáticas más elevadas<sup>22</sup>.

Consideramos que los resultados encontrados en nuestra población pudieran ser atribuidos a las características nuestra población hispana y nativa de América, con ascendencia indígena. A pesar que en nuestra población los pacientes con anticuerpos IA2-AB y anti-GAD negativos contaron con el IMC superior al de los pacientes con anticuerpos positivos, no cumplieron los criterios para sobrepeso u obesidad, condición que suele ocurrir en otras series principalmente poblaciones de adultos con diabetes mellitus tipo 2 y/o MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young ) tipo 1 y 3 y por otro lado todos nuestros pacientes son insulino-dependientes.

## **CONCLUSIONES**

1. La prevalencia de diabetes melitus tipo 1 Idiopática nuestro país es de 20.1%, lo cual es mayor a la reportada en otras poblaciones (8-12%).
2. No existen parámetros clínicos que permitan la distinción entre la etiología autoinmune y no autoinmune.
3. Es necesaria la determinación marcadores predictores al inicio de la enfermedad, ya que nos ayudará a decidir el manejo adecuado de manera temprana de acuerdo al tipo de diabetes y evitar las complicaciones a largo plazo.
4. Es necesario implementar estrategias de detección temprana para prevenir la progresión de la enfermedad en familiares de primer grado dada la gran agregación familiar para diabetes tipo 2.
5. Es deseable crear cohortes con diabetes mellitus tipo 1 idiopática para la identificación de las posibles causas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robles VC, Cornejo BJ, Dorantes AL, Gutiérrez L, Magos C, Pérez Pasen E. Actualización del registro de diabetes mellitus tipo I Grupo Ciudad de México. Memorias XXIX Reunión Anual, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A. C. Acapulco Guerrero. Nov. 1989:19.
2. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Stanford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-615.
3. Dabelea D, Pettit DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28: 709-729.
4. Pohl JH, Greer JA, Hasan KS. Type 2 diabetes mellitus in children. *Endocr Pract* 1998; 4: 413-416
5. Fagot-Compagna A, Pettit DJ, Engelgau MM. Type 2 diabetes among North American Children and adolescents. An epidemiological review and public health prospective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672
6. Glaser NS. Non-insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 307-337.
7. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter NE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345-354.
8. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Research and Clinical Practice*;24(suppl): S7-S13.
9. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twin. *Diabetologia* 1988; 31: 747-50.
10. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo K. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35:160-67.
11. Drykoningen CE, Mulder AL, Vaandrager GJ. The incidence of male childhood Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is rising rapidly in the Netherlands. *Diabetologia* 1992; 35: 139-142.
12. Green A, Andersen PK, Svendsen AJ, Mortensen K. Increasing incidence of early onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a study of Danish male birth cohorts. *Diabetologia* 1992; 35: 178-82.
13. Songini M, Loche M, Muntoni S. Increasing prevalence of juvenile onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sardinia: the military service approach. *Diabetologia* 1993; 36: 547-552.
14. Ruwaard D, Hirsasing RA, Reeser HM. Increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in the Netherlands. *Diabetes Care* 1994; 17: 599-601.
15. Dorman J, La Porte R, Stone R, Trucco M. Worldwide differences in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 7370-7374.
16. Todd JA. The emperor's new genes: RD Lawrence Lecture. *Diabetic Medicine* 1993; 11: 6-16.
17. Erlich HA, Zeidler A, Chang J. HLA class II alleles and susceptibility and

- resistance to insulina-dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nature Genetics* 1993; 3: 358-364.
18. Godoresky C. Los mecanismos moleculares de susceptibilidad y de protección dependientes del MHC en la diabetes tipo 1 en mexicanos. *Gac Med Mex* 1995; 131: 395-402.
  19. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *American Journal of Human Genetics* 1987; 40: 1-14.
  20. Tarn A, Thomas J, Dean B. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 1: 845-850.
  21. Khalil I, D'Aurio L, Gobet M. A combination of HLA-DQ beta Asp-57 negative and HLA-DQ alpha Arg-52 confers susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315.
  22. Lee YS, Nag WY, Thai AC, Lui F, Loke KY. Prevalence of Ica and GAD antibodies at initial presentation of type 1 diabetes mellitus in Singapore children. *J Pediatr End Metab* 2001; 14: 767-772.
  23. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocrin Rev* 1994; 15: 516-542.
  24. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, La Porte R. For the World Health Organization Diamond Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetología* 1993; 36: 883-892.
  25. Karjalainen JK. Islet cell antibodies as predictive markers for type 1 diabetes in children with background incidence of the disease. *Diabetes* 1990; 39: 1144-1150.
  26. Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody – positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1320-1325.
  27. Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AI. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol* 1994; 13: 505-514.
  28. Kawasaki E, Eisenbarth GS, Hutton JC. Anti-phogrin antibodies: a subset of ICA512/IA-2 antibodies. *Diabetes* 1996; 45(suppl 2): 293.
  29. Wiest-Ladenburger U, Hartmann U, Berling K, Bohm BO, Ritcher W. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997; 46: 565-71.
  30. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes Care* 1997; 46: 1701-1710.
  31. Child DF, Smith CJ, Williams CP. Heat shock protein nad the double insult theory for the development of insulin dependent diabetes. *J Roy Soc Med* 1993; 86: 217-221.
  32. Hanafusa T, Miyazaki A, Miyagawa j, Tamura S, Inada M, Yamada K, et al. Examination of islets in the pancreas biopsy specimens from newly diagnosed type 1(insulin.dependent) diabetic patients. *Diabetología* 1990; 33: 105-111.
  33. Itoh N, Hanafusa T, Miyazaki A, Miyagawa J, Yamada K, Yamamoto K, et al. Mononuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin*

- Invest 1993; 92: 2313-2322.
34. Imagawa A, Hanafusa T, Itoh N, Waguri M, Yamamoto K, Miyagawa J, et al. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycaemic control in patients with recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 574-578.
  35. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986; 29: 267-274.
  36. Lenmark A, Kloppel G, Stenger D, Vathanaprida C, Falt K, Landin-Olsson M, et al. Heterogeneity of islet pathology in two infants with recent onset diabetes mellitus. *Virchows Arc* 1995; 425: 631-640.
  37. Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4371-4378.
  38. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. *Diabetes care* 1997;20: 1183-1197.
  39. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553.
  40. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterised by rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307.
  41. Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman JS, La Porte RE, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1824-1827.
  42. Mendoza F. Frequency of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Mexican diabetic children. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 427-431
  43. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, Knowels WJ, Zimmet PZ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 548-51
  44. Landin-Olsson M, Arnqvist HJ, Blhme G, Littorin B, Lither F, Nystrom L, et al. Appearance of islet cell autoantibodies after clinical diagnosis of diabetes mellitus. *Autoimmunity* 1999; 29: 57-63.
  45. Borg H, Fernlund P, Sundkvist G. Protein tyrosine phosphatase-like protein IA-2 antibodies plus glutamic acid decarboxylase 65 antibodies(GAD-A) indicates autoimmunity as frequently as islet cell antibodies assay in children with recently diagnosed diabetes mellitus. *Clin Chem* 1997; 43: 2358-2363.
  46. Davis E, Zimmet P, Davis A, Bruce D, Fida S, Mackay R. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetic Medicine* 2000;17: 667-674.
  47. Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vasta M, Petrone A, et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a Caucasian population: are these type 1b diabetes cases?. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2000; 16: 8-14.
  48. Banjeri MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human

49. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SS, Mixon PS, Clark WS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 790-795.
50. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-american adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 484-486.
51. Umpierrez GE, Kelly A. Hyperglucemia crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997; 157: 669-675.
52. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 1996; 101: 19-24.
53. Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994; 43: 1080-1089.
54. Piñero-Piloña A, Litonja P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas Texas. A 5-year experience. *Diabetes Care* 2001; 24: 1014-1018.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



**TABLA 1****Características clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 1**

	<b>Diabetes Tipo 1 Idiopática Grupo 1</b>	<b>Diabetes Tipo1 Autoinmune Grupo 2</b>
Edad (años)	9.8±5.0	10.4±4.2
Género (F/M)	26/17	92/79
Peso (kg )	36.9±21.8	35.6±17.84
Talla (cm)	130.7±30.1	134.78±23.75
IMC (kg/m2)	19.3±5.1	18.47±3.89
TA (mmHg)	109/72±13/8	108/72 ±12/8
Tiempo de evolución (años)	5.46±3.33	5.45±3.36
HbA 1c (%)	9.8±2.1	10.44±2.21
Dosis de insulina (u/kg/día)	0.89±0.36	0.96±0.33
AHF DM Tipo 1 1er. Grado (%)	11.6	4.6
AHF DM Tipo 2 1er. Grado (%)	30.2	14.6*
AHF DM Tipo 2 2°. Grado (%)	60.4	51.4

\*p&lt;0.05

**TABLA 2**

**Correlación de anti-GAD y anti IA2-AB Negativos y Positivos  
Con el tiempo de evolución de la enfermedad**

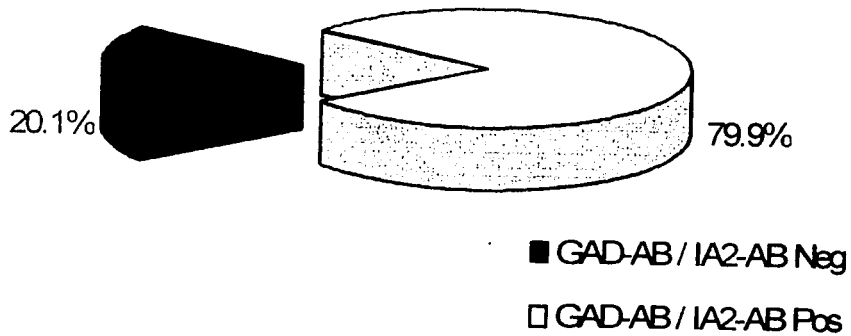
Tiempo de Evolución	< 2 años	>2 años	Total
<b>DM Tipo 1 Idiopática</b>	9 (21%)	34 (79%)	43
DM Tipo 1 Autoinmune	30 (17.5%)	141 (82.5%)	171

**TABLA 3****Diabetes mellitus tipo 1 y su correlación con el grado de control metabólico**

Hb A1c ( % )	Excelente control < 6.4	Buen Control 6.5 - 8	Regular Control 8.1 - 10	Mal Control > 10.1	TOTAL
IA2-AB y GAD Negativos	2	5	16	20	43
IA2-AB y GAD Positivos	7	7	25	41	78
Total	9	21	71	113	214

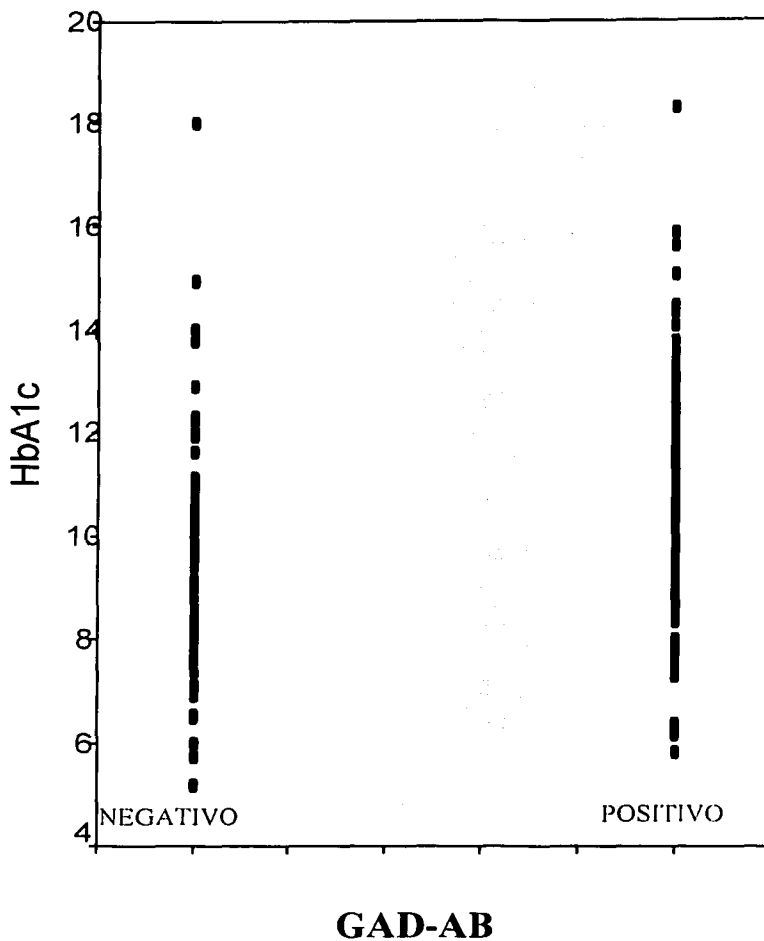
# FIGURA 1

## Prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 Idiopática



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

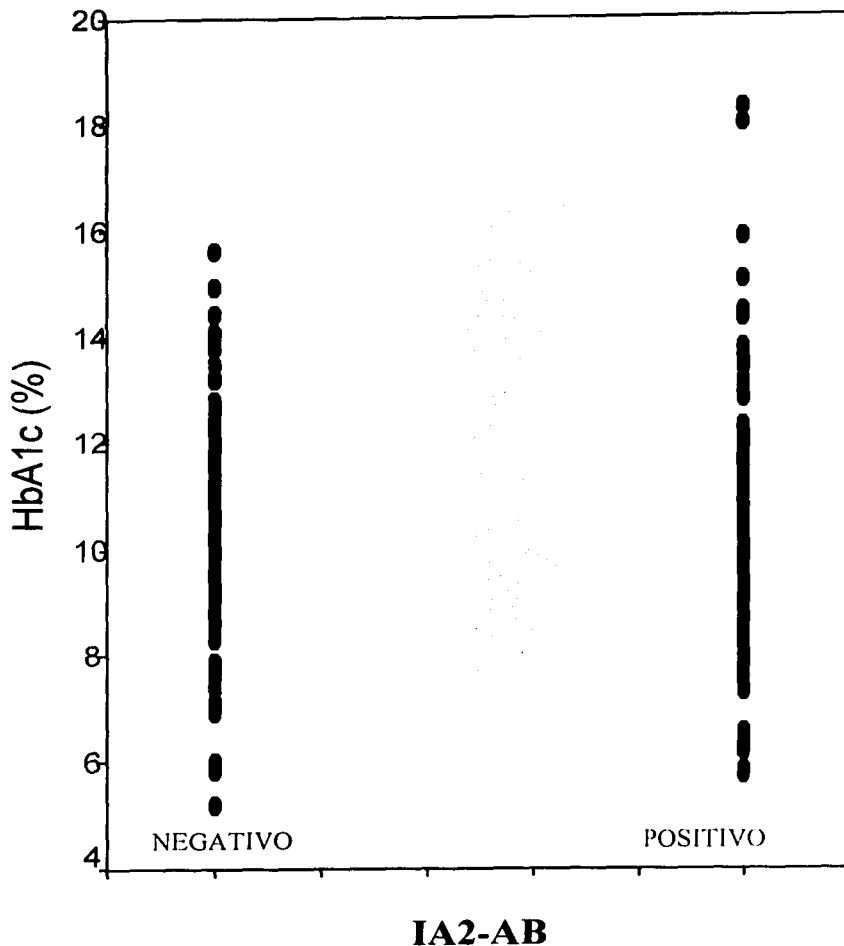
# FIGURA 2



**HbA1c PROMEDIO DE ACUERDO A GAD-AB POSITIVO Y NEGATIVO**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# FIGURA 3



**HbA1c PROMEDIO DE ACUERDO A IA2-AB POSITIVO Y NEGATIVO**

TESIS CON FALLA DE ORIGEN