



11220  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA** 2

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**CARACTERIZACION DE LA DIABETES AUTOINMUNE LATENTE**  
**DEL ADULTO (LADA) EN POBLACIÓN MEXICANA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA:**

**DR. SERGIO ENRIQUE GARCÍA LARA**

**ASESOR:**

**DR. MARTÍN BECERRÍL ÁNGELES**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**MEXICO D.F.**

**FEBRERO 2003**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

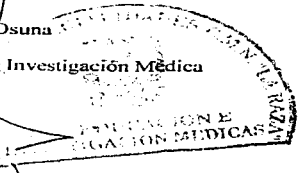
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

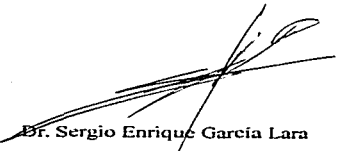
  
Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS

Dr. Martín Becerril Angeles

Prof. Titular del Curso Universitario de Especialización en Alergia e Inmunología Clínica

  
Dr. Sergio Enrique García Lara

Alumno del segundo año de la Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Registro de protocolo No.2001-690-0136


**ASESORES**

**DR. DAVID GONZALEZ BARCENAS**  
**JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA HECMR.**

**DRA. MARÍA ALICIA IBARRA**  
**JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA HEMNR.**

**DR. ULISES ÁNGELES GARAY**  
**JEFE DE SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA HECMR.**

**DRA. ASUNCIÓN NORMANDÍA ALMEIDA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR.**

FIRMA:   
FECHA: 20-06-03  
NOMBRE: Galia Lazo  
CONTENIDO DE MI TRABAJO: Sergio Luján  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso  
a la Dirección General de Bibliotecas

C

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**

Por permitirme la existencia

**A mis padres**

Por su ejemplo y permitirme esta noble profesión

**A mis amigos**

Por que con ellos las alegrías son inmensas y las tristezas vanas

**A los médicos y profesores**

Por hacerme partícipe de sus conocimientos y de sus enseñanzas invaluables

**Al Dr. Martín Becerril**

Por su apoyo para la realización de ésta tesis

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

Resumen	.....	1
Antecedentes	.....	3
Material y métodos	.....	6
Resultados	.....	8
Discusión	.....	14
Conclusiones	.....	17
Bibliografía	.....	18

E

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CARACTERIZACIÓN DE LA DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO (LADA) EN POBLACIÓN MEXICANA**

**Antecedentes:** La destrucción de las células pancreáticas que origina la diabetes tipo 1 se asocia a diversos autoanticuerpos. La antidescarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD65) se ha asociado tanto a diabéticos tipo 1 y 2. Se desconoce su presencia en familiares de primer grado.

**Objetivo:** Determinar la presencia de anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico en pacientes diabéticos y sus familiares.

**Material y Métodos:** Se captó a 70 pacientes distribuidos en 4 grupos diabéticos tipo 1 y 2 cada uno con sus familiares, se tomaron muestras séricas para determinar antiGAD65 y péptido C por radioinmunoanálisis, glucosa, , colesterol y triglicéridos. Se efectuaron mediciones de índice de masa corporal y cintura cadera.

**Resultados:**El 23% de los diabéticos tipo 1 fue positivo a antiGAD65, el 14% de los diabéticos tipo 2, y el 7.7% y 9.5% de los familiares de ambos grupos respectivamente. Se obtuvo U Mann Whitney  $P=0.022$  para antiGAD65 entre diabéticos tipo 1 y 2.  $U=0.10$  entre diabéticos tipo 1 y sus familiares y  $U=0.35$  entre diabéticos tipo 2 y sus familiares

**Conclusiones:**AntiGAD65 es mas frecuente en Diabéticos tipo 1. No hubieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de antiGAD65 entre los pacientes y sus familiares.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, antiGAD65, familiares

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Characterization of Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA) of Mexican Population**

**Background:** The origin of type 1 diabetes mellitus by the pancreatic cell destruction is associated to many autoantibodies. Glutamic acid anti-decarboxylase autoantibody (antiGAD65) has been associated to both type 1 and 2 diabetes mellitus and its presence in first degree relatives is still unknown.

**Objective:** To determine glutamic acid decarboxylase autoantibodies in diabetes patients and in their relatives.

**Methods:** Seventy type 1 and 2 diabetic patients and their relatives were included divided into 4 groups. AntiGAD65 and C-peptide (radioimmunoassay); glucose, cholesterol and triglycerides as well as body mass and waist-hip indexes were measured.

**Results:** AntiGAD65 was found in the 23% of type 1 diabetic patients, 14% of type 2 diabetic patients, 7.7% and 9.5% of both first degree relatives respectively. When comparing type 1 and 2 diabetic patients antiGAD65 there was a  $P=0.022$  (U-Mann-Whitney) and so  $U=0.10$  when comparing type 1 diabetics with their relatives and  $U=0.35$  in type 2 diabetics and their relatives.

**Conclusions:** AntiGAD65 was more frequently found in type 1 diabetic patients. No significant differences were found when antiGAD65 levels were compared among patients and their relatives.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, antiGAD65, relatives.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## ANTECEDENTES

La destrucción inmunológica de las células beta pancreáticas que causa la diabetes tipo 1 (DM1) se hace evidente por la aparición de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra los islotes de Langerhans, incluyendo aquellos contra insulina, proteínas similares a la tirosin-fosfatasa 1<sup>a</sup>-2 y 1<sup>a</sup>-2B y la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)1,2. Esta última se encuentra en el humano como dos isoformas genéticamente independientes encargadas de catalizar la transformación del glutamato en ácido gama aminobutírico (GABA) y diferenciadas por su peso molecular (65 y 67 Kilodaltos) así como por la estructura del tercio terminal de su proteína conformacional. (1)

Mientras la prevalencia de anticuerpos contra insulina y proteínas 1<sup>a</sup>-2 muestran relación inversamente proporcional con la edad de inicio de la diabetes, los dirigidos contra GAD65 se encuentran frecuentemente (hasta en 80 % de los casos) tanto en niños como en adultos, siendo el grupo etáreo más afectado el comprendido entre 20 y 35 años. Las líneas de investigación actual se enfocan primordialmente hacia dicha enzima, habiéndose demostrado que constituye el autoantígeno primario de la diabetes mellitus tipo 1, pues cuando se pierde la tolerancia hacia ella se generan respuestas autoinmunes contra otros componente pancreáticos ( carboxipeptidasa H, insulina y proteína caliente del choque Hsp65 (del inglés: hot shock protein) que conducen al desarrollo de insulinitis mediada directamente por la acción de linfocitos TH1 caracterizados por la producción de concentraciones elevadas de Interferón gama (IFN- $\gamma$ ), reactividad excesiva ante la expresión de moléculas de adhesión (concretamente la L-selectina ), cuantitativamente más abundantes en tejidos linfoides primarios (bazo) que sus congéneres no activados.(3, 4, 5)

Los anticuerpos anti GAD65 fueron originalmente descritos en el año de 1990 por Baekkesov y cols en pacientes con DM1 de reciente inicio o en estado de "prediabetes".

Una vez reconocida su importancia se efectuó en 1994 el primer Concenso Internacional para establecer los métodos diagnósticos y de cuantificación mas adecuados, determinándose como los mas útiles la inmunoprecipitación, la prueba de ELISA el radioinmunoanálisis y la inmunofluorescencia.(6)

Sin embargo, su presencia no es exclusiva de los diabéticos tipo 1, pues en sujetos diagnosticados como diabéticos tipo 2 también se han reportado. Aunque con menor frecuencia (10 al 20 % de los casos) su importancia radica en que permiten identificar a un subgrupo con alto riesgo de desarrollar dependencia de insulina a corto plazo, constituyendo así la llamada DIABETES TIPO 1 LENTAMENTE PROGRESIVA (nombre adoptado en Japón), DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO (en inglés LADA) (6). Estos pacientes generalmente son mayores de 35 años, tienen anticuerpos antiGAD65 en cifras superiores a 5 unidades relativas y presentan además otras características comunes a la DM1 como disminución en los niveles séricos de péptido C, bajo peso, indicadores de autoinmunidad (v.gr. anticuerpos antitiroideos) y frecuencia elevada de HLA DR3 y HLA DR4. Debido a su alta sensibilidad en el diagnóstico de la LADA la presencia de los anticuerpos antiGAD65 se utiliza para identificar a población en alto riesgo para iniciar tratamiento con insulina en el caso de los diabéticos tipo 2 , pero también se han relacionado con la duración de la enfermedad corroborándose así la hipótesis de que forman parte de un proceso crónico determinado en forma específica , así que son considerados como un marcador altamente sensible (99.4 %) para la autoinmunidad crónica en contra de los islotes pancreáticos.(1, 7, 8)

Aunque dichos anticuerpos también pueden encontrarse infrecuentemente en población normal y otras entidades diferentes a la DM ( síndrome del "hombre rígido" donde son hasta 500 veces mas elevados, síndrome poliendocrino autoinmune tipo I, enfermedad de Graves y ataxia cerebelosa) los que se presentan en el paciente diabético son producto de un proceso de selección de alta afinidad hacia 2 zonas específicas: el epítotope M (medial) que abarca los aminoácidos 240 a 360 y el epítotope C (carboxiloterminál) que va del aminoácido 451 al 570. Este hecho está en relación con el pronóstico de la enfermedad: aquellos pacientes con anticuerpos antiGAD65M tienen menor riesgo de requerir insulina a corto plazo que los que muestran anticuerpos antiGAD65C.(7)

Por su prevalencia e impacto socioeconómico, la diabetes es un problema de salud pública en México y se considera que el tipo de diabetes ALA está subdiagnosticada. La detección de este tipo de diabetes mediante los títulos de anticuerpo antiGAD65 , puede derivar en beneficios terapéuticos basados en el tratamiento oportuno y adecuado, reducir las complicaciones tardías y el costo institucional de su atención. En nuestro medio existe poca información al respecto por lo que en el presente estudio se determinó la presencia de anticuerpos antiGAD65 en pacientes diabéticos y sus familiares mas cercanos, para tener un panorama general de esta entidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS

Prevía autorización del Comité Local de Investigación y de cada paciente por consentimiento informado se realizó un estudio observacional, transversal, y comparativo. Se captó a 68 individuos organizados en 4 grupos: 1) pacientes con diagnóstico de DM1, 2) pacientes con diagnóstico de DM2, 3) familiares sanos de diabéticos tipo 1; (sano 1) y 4) familiares sanos de diabéticos tipo 2, (sano 2). Los criterios de inclusión para todos los grupos fueron cualquier edad y sexo, grupo étnico mestizo de nacionalidad mexicana y parentesco de primer grado para los grupos 3 y 4, los de no inclusión fueron existencia de patologías de etiología autoinmune, ingesta de inmunosupresores u otras condiciones que alteraran la función del sistema inmune. La captación de pacientes se efectuó en la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en un período de tiempo de junio a julio del 2002., se efectuó entrevista, revisión de expediente clínico para confirmar diagnósticos, (todos los pacientes estaban bajo control y seguimiento estrecho) registro de peso, talla, mediciones de cintura y cadera, se estimó el tiempo aproximado de evolución de la enfermedad de acuerdo a lo consignado en notas médicas del expediente. Se proporcionó una cita posterior a la primera entrevista al Laboratorio de Alergia e Inmunología Clínica para toma de muestras sanguíneas en una sola ocasión en ayunas. Las muestras se congelaron a  $-21^{\circ}$  C. fueron procesadas en el Laboratorio de Medicina Nuclear y Laboratorio Clínico Central con determinaciones de AntiGAD65 por técnica de radioinmunoanálisis (normal 0.0-1.45 U/ml) *kronus*; péptido C (normal 0.64-2.83 ng/ml) *Immunotech*, glucosa sérica (normal  $< 126$  mg/dl)\*; colesterol total (normal  $< 200$  mg/dL)\*\* y triglicéridos (normal  $< 160$  mg/dL)\*\*. Con respecto a los valores somatométricos se

consideró obeso a todos aquellos individuos con índice de masa corporal (IMC)  $> 6 = 27^{***}$ . El tipo de obesidad androide o troncal se estableció en base a la relación cintura/cadera siendo positiva si ésta es  $> 0.93$  en hombres y  $> 0.84$  en mujeres<sup>\*\*\*</sup>. Los familiares fueron seleccionados al azar siempre y cuando fueran de primer grado y aceptaran participar en el estudio, con realización de mismo escrutinio; se tomó en cuenta la referencia personal de "estado sano" como la ausencia de enfermedad clínicamente evidente para Diabetes Mellitus y otras patologías autoinmunes.

#### Análisis Estadístico.

Para el análisis de los resultados se hizo una descripción de frecuencias y porcentajes de las variables de estudio. Con las variables continuas se realizó Prueba de Normalidad Kolmogorow Smirnow. El análisis bivariado se realizó con U de Mann Whitney, para evaluar las diferencias de las medianas. La Prueba exacta de Fisher se empleó para las variables categóricas ante la dilución de los valores a menos de 5 en las celdas de las tablas de contingencia. Ante la normalidad de nuestros datos se realizó una correlación de Spearman y para los ordinales de Pearson. Aunque nuestro tamaño de muestra fue pequeño calculamos razón de momios con intervalo de confianza al 95%. La significancia estadística se asignó a un valor de  $p < 0.05$ .

\*ADA, American Diabetes Association 1997

\*\*NCEP National Cholesterol Education Program 1994.

\*\*\*Grupo de Consenso en Obesidad de la Fundación Mexicana para la Salud 1999.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

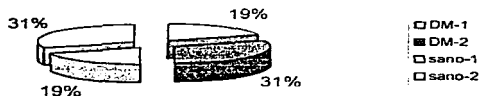
## RESULTADOS

Se captó un total de 68 individuos entre pacientes y familiares, 21 hombres(31%) y 47 mujeres(69%). Los portadores de DM1 fueron 13(19%), los de DM2 fueron 21 (31%), cada grupo con sus respectivos familiares de primer grado 13 familiares sanos de DM1 (19%) y 21 familiares para DM2 (31%) (gráfica 1).

**Tabla 1**

Diagnóstico	Fx	%
DM-1	13	19.10%
DM-2	21	30.90%
sano-1	21	19.10%
sano-2	68	30.90%
Total		100.00%

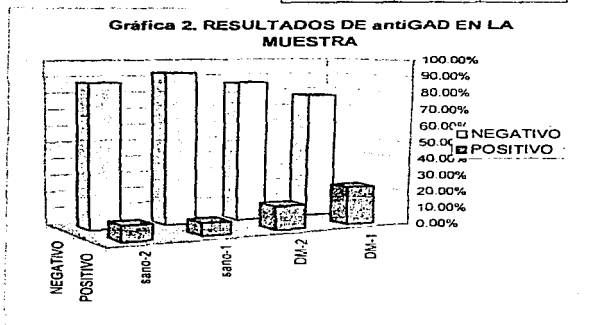
**Gráfica 1. DIAGNÓSTICO DE LA POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA**



Los rangos de edad de toda la muestra fue de 11-70 años con una media de 30 años. Los títulos de antiGAD65 fueron positivos en 9 personas (13.2%); 3 pacientes tenían dx. de DM1 (23.1%, 3/13), 3 se diagnosticaron como DM2 (14.3%, 3/21).. Se detectó solamente un familiar sano de DM1 con antiGAD65 positivo 7.7% (1/21) y en dos familiares sanos de DM2 (9.5%, 2/21). (gráfica 2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico	aGAD (-)	aGAD (+)
DM-1	76.90%	23.10%
DM-2	85.70%	14.30%
sano-1	92.30%	7.70%
sano-2	86.80%	9.50%

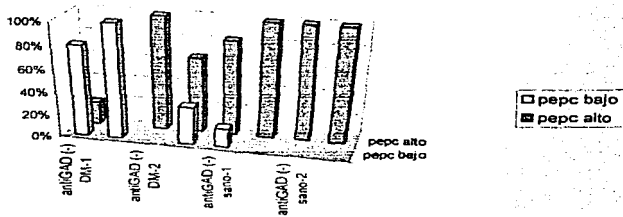


Los niveles de péptido C se reportaron bajos en los 3 casos de DM1 con antiGAD65 positivo (100% 3/3) y en 8 con antiGAD negativo (80% , 8/10).. ningún familiar de los portadores de DM1 con antiGAD positivo tuvo niveles bajos de péptido C, pero si se documentó péptido C en dos casos (16.7%) del total de 12 que se reportaron con antiGAD negativo. En uno de los 3 casos de DM2 con antiGAD positivo (33.3%, 1/3) y en este grupo los 18 pacientes con antiGAD negativo tuvieron peptido C normal, Finalmente ningún familiar de DM2 tuvo niveles bajos de péptido C. (gráfica 3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO	antiGAD	pepc bajo	pepc alto	Total
DM-1	antiGAD (-)	80%	20%	100%
	antiGAD (+)	100%		100%
	Total	84.60%	15.40%	100%
DM-2	antiGAD (-)		100%	100%
	antiGAD (+)	33.30%	66.70%	100%
	Total	4.80%	95.20%	100%
sano-1	antiGAD (-)	16.70%	83.30%	100%
	antiGAD (+)		100%	100%
	Total	15.40%	84.60%	100%
sano-2	antiGAD (-)		100%	100%
	antiGAD (+)		100%	100%
	Total		100%	100%

Gráfica 3. RELACION ENTRE EL antiGAD Y EL PEPTIDO C (pepc) DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO



En cuanto a la relación de los niveles de péptido C y la glicemia central en ayunas se obtuvo lo siguiente: De los 13 pacientes con Dx de DM1 12 cursaron con hiperglicemia y uno normoglicémico. De los 12 hiperglicémicos 10 tenían péptido C bajo (83.3% 10/12) y 2 péptido C normal. En sus familiares solo uno se detectó con hiperglicemia y péptido C normal, sin embargo de los 12 normoglicémicos 2 familiares (16.7% 2/12) tuvieron péptido C bajo. Los pacientes diagnosticados como DM2 presentaron hiperglicemia 19 (90.4%, 19/21) y 18 de ellos tuvieron péptido C normal y uno en niveles bajos; los dos

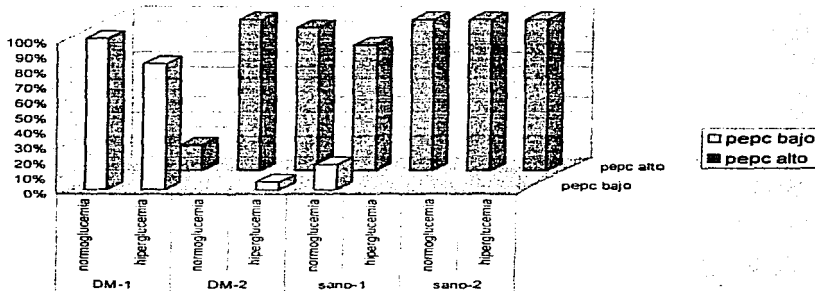
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



diabéticos tipo 2 normoglicémicos tuvieron peptido C normal. En cuanto a sus familiares aparentemente sanos en 5 se detectó hiperglicemia y 16 normoglicemia total 21 y con niveles de péptido C normal en ambos grupos. (gráfica 4)

DIAGNOSTICO		pepc bajo	pepc alto	Total
DM-1	normoglicemia	100%		100%
	hiperglicemia	83.30%	16.70%	100%
	Total	84.60%	15.40%	100%
DM-2	normoglicemia		100%	100%
	hiperglicemia	5.30%	94.70%	100%
	Total	4.80%	95.20%	100%
sano-1	normoglicemia	16.70%	83.30%	100%
	hiperglicemia		100%	100%
	Total	15.40%	84.60%	100%
sano-2	normoglicemia		100%	100%
	hiperglicemia		100%	100%
	Total		100%	100%

Gráfica 4. RELACION ENTRE LA GLICEMIA Y EL PEPTIDO C (pepc) DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los valores promedio para glucosa colesterol y triglicéridos de acuerdo a cada grupo fueron los siguientes:

CATEGORÍA	GLUCOSA	RANGO	COLESTEROL	RANGO	TRIGLICÉRIDOS	RANGO
DM-1	$\bar{x}$ = 215.23	162.13- 268.32	$\bar{x}$ = 208.84	178.35- 239.33	$\bar{x}$ = 182.30	93.46- 271.15
DM-2	$\bar{x}$ = 179.38	147.63- 211.12	$\bar{x}$ = 204.71	183.07- 226.35	$\bar{x}$ = 244.95	173.78- 316.11
Familiares de DM-1	$\bar{x}$ = 81.60	66.87- 96.33	$\bar{x}$ = 171.15	151.44- 190.86	$\bar{x}$ = 187.07	104.63- 257.52
Familiares DM-2	$\bar{x}$ = 96.47	90.86- 102.08	$\bar{x}$ = 187.90	169.21- 206.58	$\bar{x}$ = 172.90	134.58- 211.22

Además se observaron los siguientes datos:

CATEGORÍA	ÍNDICE DE MASA CORPORAL	PREVALENCIA DE OBESIDAD
DM-1	24.66	15.4%
DM-2	32.11	88.2%
Familiares de DM-1	27.33	50%
Familiares de DM-2	28.98	70%

La evolución de la enfermedad (tiempo aproximado a partir de la fecha de diagnóstico) para la DM1 tuvo un promedio de 10 años con un rango (0.027 – 19 años) y para la DM2 un promedio de 8.24 años (0.011 – 25 años).

Los niveles séricos de antiGAD65 entre DM1 y DM2 tuvieron una  $p$  0.022. Entre los pacientes con DM1 y sus familiares  $p$  0.101; los diabéticos tipo 2 y sus familiares respectivos  $p$  0.35, mediante Mann Whitney. Se calculó razón de momios al comparar grupo de mayor riesgo (DM1) con familiares de DM2  $p$  0.27 (ic=0.31-30.25, OR 2.85), entre DM1 y sus familiares  $p$  0.29 (ic=0.25-106 OR 3.6) y para los pacientes con DM1 y DM2  $p$  0.41 (IC 0.23-14 OR 1.8).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

La prevalencia de antiGAD en el presente estudio fue del 13.2% del total de la población estudiada

Entre los portadores de DM1 se encontró la prevalencia mas elevada: 23.1%. Esta prevalencia aunque menor a la reportada en otros trabajos como el estudio Belga (8) de mas del 60% en pacientes con DM1 de inicio reciente en sujetos de 20 a 40 años, no deja de ser importante pues sugiere la elevada frecuencia de este marcador en sujetos jóvenes cuya presentación clinica inicial a menudo es insidiosa y con dificultad para su clasificación y manejo terapéutico inicial. Dos pacientes fueron del sexo masculino con 17 y 22 años de edad y con una evolución de su enfermedad desde el momento del diagnóstico de 2 y 13 años respectivamente y titulos bajos de péptido C en ambos casos, en el primer caso el paciente ha requerido uso de insulina desde el diagnóstico y sin complicaciones crónicas al momento, en el segundo caso el paciente inició su enfermedad a los 9 años y fue hasta los 2 años siguientes en que inició empleo de insulina, no ha desarrollado complicaciones crónicas al momento. el tercer paciente era del sexo femenino de 29 años y 16 años de evolución del cuadro, emplea insulina desde el diagnóstico y sin complicaciones, en este caso se encontró positividad a antiGAD en su hermana de 27 años pero con péptido C aun dentro lo normal. En estos casos y de acuerdo a lo reportado en la literatura encontramos la persistencia de titulos elevados de antiGAD65 a pesar del tiempo transcurrido lo que traduce la existencia de quizá algunas células beta que actúen como factores que sostiene la respuesta autoinmune cuya funcionalidad en cuanto a la producción de insulina sea nula dado los titulos muy bajos de péptido C. Hermitte y cols al comparar grupos de diabéticos en diferentes etapas de inicio de la enfermedad encontró mayores niveles de antiGAD65 en

comparación a anti fosfatasa de tirosina (IA2-A) en aquellos que iniciaron en edades pospuberales. (9)

Los diabéticos tipo 2 igualmente fueron 3: dos mujeres de 27 y 67 años con 8 y 17 años de diagnóstico de la enfermedad respectivamente; en el primer caso la paciente nunca refirió obesidad, empleó Glibenclamida durante un mes pero al no presentar buen control inició terapia insulínica en ella destaca péptido C bajo. Este caso correspondería al típico caso de la Diabetes autoinmune latente del adulto. En el segundo caso la paciente ha iniciado protocolo de estudio por desarrollo de complicaciones crónicas del tipo de la nefropatía diabética y actualmente ha suspendido Hipoglicemiantes orales por encontrarse en fase de autocontrol sus niveles de péptido C dentro la normalidad, el tercer paciente fue un varón de 61 años con 15 años de diagnóstico, péptido C normal y en estudio por condiciones similares.

En cuanto a los demás familiares se detectó antiGAD positivo en dos parientes cercanos de pacientes con diagnóstico de DM2: el primer caso correspondió a un hombre de 28 años con obesidad (IMC=28.5), demás parámetros normales, el segundo caso correspondió a una mujer de 30 años, no obesa, péptido C, glucosa y colesterol normales pero con hipertrigliceridemia (197mg/dl). Llama la atención la frecuencia tan elevada de descontrol glicémico al menos en la única toma efectuada en ayunas, lo que traduce un pobre control del padecimiento, ; esto probablemente guarde relación con aspectos culturales, educativos y en general traduce el escaso conocimiento que en nuestro medio los pacientes tienen de su enfermedad. Se demostró también una elevada prevalencia de obesidad entre los pacientes con DM1 y sus familiares.

No se pudo establecer en el presente estudio una significancia estadística entre los niveles de antiGAD y el diagnóstico de cada grupo de pacientes; es decir en los casos en

dónde se presentó positividad para antiGAD el factor del azar tuvo un papel importante, el tamaño de la muestra definitivamente influye en los resultados. Thai y cols en un estudio que agrupó a 134 diabéticos tipo 1 y 168 diabéticos tipo 2 no identificaron diferencias para la presencia de antiGAD entre ellos, ni identificaron al subgrupo con diabetes autoinmune latente de inicio temprano. Al menos en estos pacientes de origen asiático otros autoantígenos podrían estar involucrados.(10)sin embargo la heterogeneidad de los hallazgos nos permite deducir la compleja interrelación entre los factores de la autoinmunidad y el desarrollo de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

- La Diabetes tipo 1 cursa mas frecuentemente con autoinmunidad y positividad a antiGAD65
- La prevalencia de antiGAD 65 en diabéticos tipo 2 es baja
- No existe correlación entre la presencia de antiGAD65 entre los familiares de pacientes con DM1 y DM2.

El presente estudio supone la compleja relación del sistema inmune en el origen de la diabetes, la ausencia de relación entre la positividad a antiGAD65 en los familiares de ambos grupos a pesar de ser de primer grado sugiere que la presencia de autoanticuerpos es reflejo de un proceso que surge muy brevemente al desarrollo de la enfermedad y por ello la detección de la enfermedad en un estadio preclínico, en los familiares, aún no es posible al utilizar un marcador como el antiGAD65. En México aún no se dispone de estudios concluyentes al respecto por lo que la investigación futura en este campo aún deberá contemplarse.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1).- Hampe, C, Ortqvist E, Rolandsson O, et.al. Species –specific autoantibodies in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*1999;84(2):643 – 648.
- 2).- Ellis T, Schatz D, Ottendofer E. et.al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes.*1998;47: 566 – 569.
- 3).- Kaufman D, Clare-Salzler M, Tian J. et.al. Spontaneous loss of T cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin dependent diabetes. *Nature.*1993;366:70 – 72.
- 4).- Tisch R, Don Yang X, Singer S, et.al. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non obese diabetic mice. *Nature.*1993;366:72 – 75,
- 5).- Yang X, Michie S, Mebius R, et.al. The role of cell adhesion molecules in the development of IDDM . Implications for pathogenesis and therapy. *Diabetes.*1996;45:705 – 710
- 6).- Vandewalle C, Falorni A, Svanholm S, et.al. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years.*J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:846 – 851..
- 7).- Falorni A, Gambelunghe g, Forini F, et.al. Autoantibody recognition of COOH terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*2000;85:309-316.
- 8).- Toumi T, Groop L, Zimmet P, et.al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin dependent onset of disease. *Diabetes.*1993;42:359 – 362.



9) Hermitte L, Atlan-Gepner C, Mattei C, et al Diverging evolution of antiGAD and anti IA-2 antibodies in long-standing diabetes mellitus as a function of age at onset: no association with complications Diabet Med 1998 Jul; 15 (7): p 586-91

10) Thai AC, Ng WY, Loke KY et al AntiGAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM Diabetologia 1997 Dec;40 (12) p 1425-30

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA