



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE LA POSITIVIDAD DE
ANTICUERPOS ANTI GAD65 Y ANTI
ICA512 EN NIÑOS CON DIABETES DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

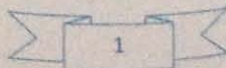
Dr. José Antonio Orozco Morales

TUTOR DE TESIS
DRA. ANA LILIA RODRÍGUEZ VENTURA
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



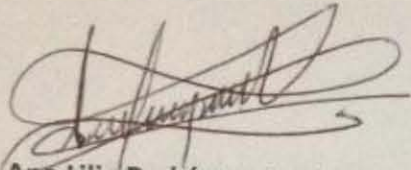
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

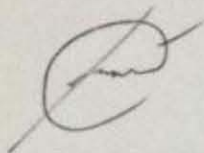
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dra. Rebeca Gómez-Chico Velasco.
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Ana Lilia Rodríguez Ventura
Pediatra Endocrinóloga
Profesora Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Tutor de Tesis



Dr. José Antonio Orozco Morales
Residente de Tercer año de Pediatría Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por todas las grandes y pequeñas cosas que has hecho por mí; te amo por cuidarme, verme crecer, y creer en mí. Gracias, sin ti no podría llegar hasta donde estoy.

A mi abue, por el amor y el cariño que me brindas, y por enseñarme a ser un mejor ser humano día con día.

A mi papá, por ser el mejor padre del mundo, y porque donde estés, se que me cuidas todos los días y estarás conmigo siempre.

A mi familia, por su apoyo constante, y sobre todo, por su amor.

Et Anthony, Merci! parce que J'ai trouvé mon étoile avec toi, tu es la lumière qui illumine mon chemin, aussi comme mes rêves.

A la Doctora Ana Lilia Rodríguez Ventura, por su apoyo incondicional; por su esfuerzo y dedicación, muchas gracias por ayudarme en todo momento, le tengo una gran admiración.

*“Gracias a la vida que me ha dado tanto”
and has given me health to enjoy my life
and wisdom to do right.*

Fima Liftshitz, M.D.

INDICE

1.	ANTECEDENTES.....	6
	a. Historia de la Insulina.....	6
	b. Diabetes Mellitus, Definición y Clasificación.....	7
	c. Diabetes y Epidemiología.....	8
2.	MARCO TEÓRICO.....	10
	a. Diabetes tipo I y Autoinmunidad.....	10
	b. Diabetes tipo I y Anticuerpos.....	12
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4.	PREGUNTA A INVESTIGAR.....	22
5.	HIPÓTESIS.....	22
6.	JUSTIFICACIÓN.....	23
7.	OBJETIVOS.....	25
8.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	26
	a. Definición de Variables.....	26
	b. Método.....	30
9.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
10.	LIMITACIÓN DE ESTUDIO.....	30
11.	RESULTADOS.....	31
12.	DISCUSIÓN.....	41
13.	CONCLUSIONES.....	56
14.	CRONOGRAMA.....	58
15.	ANEXOS.....	59
16.	BIBLIOGRAFÍA.....	65

ANTECEDENTES

HISTORIA DE LA INSULINA

1869.- Paul Langerhans, un estudiante de medicina en Berlín, identifica los islotes de Langerhans, aunque se desconocía su función.

1893.- Edouard Laguesse, patólogo e histólogo francés, sugirió que en el páncreas se producían secreciones que desempeñan un papel regulador en la digestión y llamó a ese conjunto de pequeñas células "Islotes de Langerhans" en honor al descubridor de dichas células.

1889.- Oscar Minkowski, en colaboración con Joseph von Mering realizaron un protocolo en el cual se analizó la orina de perros con pancreatectomía total, encontrando niveles altos de azúcar. Estableciendo la primera relación entre la diabetes y el páncreas.

1901.- Eugene Opie, estableció el vínculo entre los islotes de Langerhans y la diabetes al encontrar que la diabetes mellitus es causada por la destrucción de los islotes de Langerhans, y sólo se produce cuando estos cuerpos están en parte o totalmente destruidos.

1921.- Nicolae Paulescu, fisiólogo rumano, profesor de fisiología en la Universidad de Bucarest, fue el primero en aislar la insulina, la llamó "Pancreatina", la cual era un extracto de páncreas bovino mezclado en agua salada.

1921.- Fedrick Banting inicia su trabajo de investigación en la Universidad de Toronto, Canadá; y en el verano de 1921 teniendo a su cargo a Charles Best (estudiante de medicina) aislaron un extracto de los islotes pancreáticos, sustancia la que ellos llamaban "Islotina".

1921. – John Macleod y James Collip, lograron el objetivo de preparar un extracto de páncreas lo suficientemente puro para utilizarse en humanos.

1922.- En Enero, se le aplica a Leonard Thompson (paciente diabético de 14 años de edad) la primera inyección de insulina. Esto fue un éxito absoluto.

1923.- El Comité del Premio Nobel en 1923 acredita la extracción práctica de la insulina al equipo de la Universidad de Toronto y reciben el Premio Frederick Banting y John Macleod.

1958.- Frederick Sanger, biólogo británico, determino la secuencia exacta de aminoácidos de la insulina, fue la primera proteína cuya estructura fue completamente determinada. Por ello fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1958.

DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome metabólico frecuente y crónico cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemia. Para la ISPAD (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) la diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia crónica resultado de un defecto en la secreción de la insulina, la acción de la misma, o ambas cosas (1). Las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas son debidas a la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana.

Las formas más importantes de diabetes se clasifican según el déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células P pancreáticas (DM tipo 1) y las que son consecuencia de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células (DM tipo 2) (2).

La DM tipo 1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional (3). Los pacientes con DM tipo 1 pueden sufrir graves alteraciones en su estilo de vida, entre ellas la necesidad diaria de recibir insulina exógena, de controlar su glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a los desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo (generalmente en la edad adulta) que afectan a vasos de pequeño y gran calibre, lo cual produce retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades (4). Las manifestaciones clínicas agudas se deben a la cetoacidosis hiperglucémica hipoinsulinémica (5).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en niños y adolescentes se está convirtiendo en un problema de salud pública cada vez más importante en todo el mundo (6). La DM tipo 2 se produce cuando la secreción de insulina es insuficiente para satisfacer la creciente demanda que supone la resistencia a la insulina (7). Por lo tanto, la DM tipo 2 se asocia comúnmente con otras características del síndrome de resistencia a la insulina, (la hiperlipidemia, la hipertensión, la acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico) (7). Así mismo, la DM tipo 2 se asocia a menudo con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares que pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico (8).

DIABETES Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DM tipo 1 varía mucho según los distintos grupos étnicos, en concreto, la incidencia global ajustada por edad de la DM tipo 1 va desde 0,7/100.000 por año en Karachi (Pakistán) hasta alrededor de 40/100.000 por año en Finlandia (9). Esto representa una variación de más de 400 veces en la incidencia de diabetes entre 100 poblaciones analizadas. En Europa las tasas de incidencia muestran una estrecha correlación con la frecuencia de los genes de susceptibilidad HLA en la población general (10).

Los datos de las consultas de diabetes de Europa occidental sugieren que la tasa anual de aumento de la incidencia de DM es de un 3-4%, mientras que algunos países de Europa central y oriental muestran un incremento aún más rápido (11). Las tasas de aumento de la incidencia de DM tipo 1 en función de la edad de inicio son 6.3, 3.1 y 2.4% en los grupos de edades de 0-4 años, 5-9 años y 10-14 años, respectivamente (9).

En la mayoría de los países occidentales, los casos de DM tipo 1 se diagnostican en más del 90% de los casos en la niñez y la adolescencia, aunque menos de la mitad de las personas con diabetes tipo 1 se diagnostica antes de la edad de 15 años (12). Por su parte, la DM tipo 2 es cada vez más común y representa una proporción significativa de los casos de diabetes presentados en la infancia en ciertas poblaciones de riesgo (13).

Las diferencias de género en la incidencia de DM tipo 1 se encuentra en algunas, pero no todas, las poblaciones (9); no se observa relación alguna con el nivel socioeconómico. Una variación estacional en la presentación de nuevos casos está bien descrita, con el pico de estar en los meses de invierno (14).

En la DM tipo 1 se producen picos de presentación en dos grupos de edad: a los 5-7 años y en la pubertad, aunque un número creciente de casos se está presentando en la franja de 1-2 años de edad (3,11). El primer pico puede corresponder al momento de mayor exposición a los agentes infecciosos coincidente con el inicio del colegio, mientras que el segundo puede corresponder al estirón puberal inducido por los esteroides gonadales y al aumento puberal de secreción de hormona del crecimiento (antagonista de la insulina).

La DM tipo 1 es de 2-3 veces más común en los hijos de los hombres diabéticos (3.6-8.5%) en comparación con las mujeres diabéticas (1.3-3.6%) (15, 16). A pesar de la agregación familiar, que representa aproximadamente el 10% de los casos de DM tipo 1 (17), no hay un patrón reconocible de la herencia.

El riesgo en el gemelo idéntico de un paciente con DM tipo 1 es aproximadamente un 36% (18), para un hermano, el riesgo es aproximadamente el 4% a la edad de 20 años (B) (19) y el 9,6% a la edad de 60 años (20); en comparación con el 0,5% de la población en general. El riesgo es mayor en los hermanos de los pacientes diagnosticados en una edad más joven (21).

La prevalencia de la diabetes para todos los grupos de edad en todo el mundo se estimó en 2,8% en 2000 y 4,4% en 2030 (22). El aumento de la DM tipo 2 entre niños y adolescentes se ha convertido en paralelo con un aumento alarmante en el número de jóvenes con sobrepeso y obesidad (23). La resistencia a la insulina es una comorbilidad asociada, casi inevitablemente, a la obesidad y, a menudo precede al desarrollo de DM tipo 2 (24).

En estudios realizados en Estados Unidos, se demostró que los niños y adolescentes que representan a todos los grupos raciales, étnicos y socioeconómicos se han visto afectados por el aumento de la obesidad, aunque los nativos americanos, los hispanos y los afro-americanos han llegado a ser particularmente más susceptibles a la epidemia de obesidad (25).

La DM tipo 2 se encuentra en el ascenso dentro de estos grupos, y la prevalencia de hipertensión entre los niños afro-americanos e hispanos también está aumentando, que los pone en mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (26).

El síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos se ha estimado en un rango 28,7 a 49,7%.(27) En un estudio reciente de 126 niños con sobrepeso hispanos de 8-13 años con un historial familiar de DM tipo 2, la prevalencia de síndrome metabólico se encontró en el 30% de los estudiados (28). Estas consideraciones sugieren que el fenómeno de la cada vez mayor de DM tipo 2 entre los niños y adolescentes puede ser un resultado de aumento de la obesidad y, en particular, del aumento de la obesidad central (29).

La historia familiar juega un papel crucial, se reporta que más de dos tercios de los niños con diagnóstico de DM tipo 2 tienen al menos un progenitor con DM tipo 2 (30). El género es también importante, teniendo las niñas 1.7 veces más probabilidad que los niños de desarrollar DM tipo 2 en el análisis de un amplio conjunto de estudios (31). Las tasas de concordancia entre gemelos idénticos son prácticamente del 100% para la DM tipo 2 y sólo del 30-50% en la DM tipo 1.

MARCO TEÓRICO

DIABETES TIPO I Y AUTOIMUNIDAD

La DM tipo 1, denominada anteriormente como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis. Su fisiopatología se asocia con la aparición de la autoinmunidad humoral y celular contra las células de los islotes del páncreas (32), un defecto en la inmunorregulación parece estar también implicado (33). La etiología exacta y la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, son todavía desconocidas.

La mayoría de los casos se deben principalmente a la destrucción de las células β del páncreas mediada por células T, la cual se produce a una velocidad variable, y se convierte clínicamente sintomática cuando aproximadamente el 90% de las células beta pancreáticas son destruidas (34).

En su patogenia contribuyen tanto los factores de susceptibilidad genética como los ambientales. La susceptibilidad a la DM tipo 1 está determinado por múltiples genes, en un metaanálisis reciente de más de 40 distintos lugares del genoma proporciona evidencia de asociación con LA DM tipo1 (35).

Los genes que tienen la mayor asociación tanto con los haplotipos susceptibles como de protección, son los que se encuentran en la región del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II) que expresan los antígenos leucocitarios humanos (HLA) localizado en el cromosoma 6; en especial son las combinaciones de alelos en los loci DRB1, DQA1 y DQB1 (36).

Los marcadores genéticos que confieren riesgo mayor o menor incluyen:

- a) HLA-DR3-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 (genotipo susceptible)
- b) HLA-DR4 DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (genotipo susceptible).
- c) HLA DR2-DQA1 * 0102-DQB1 * 0602 (genotipo protector).

El modelo de la historia natural de la DM tipo 1 indica las etapas que comienzan con una susceptibilidad genética, la autoinmunidad sin enfermedad clínica, y, finalmente, la diabetes clínica (37). La historia natural de la DM tipo 1, Por o tanto comprende 4 fases distintas:

- 1) Autoinmunidad preclínica contra las células P con defecto progresivo de la secreción de insulina.
- 2) Inicio de la diabetes clínica.

- 3) Remisión transitoria o período de «luna de miel».
- 4) Diabetes establecida asociada a complicaciones agudas y crónicas y a una disminución de la esperanza de vida, caracterizada por la dependencia de por vida de la administración de insulina.

DIABETES PRECLÍNICA (Autoinmunidad).

El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La diabetes preclínica se refiere a los meses o años anteriores a la presentación clínica de la DM tipo 1 cuando los anticuerpos se pueden detectar como marcadores de autoinmunidad de la célula beta:

La clase de anticuerpos detectados en pacientes con DM tipo 1 son:

- ✓ Los autoanticuerpos contra células de islote (ICA).
- ✓ Los anticuerpos contra Ácido Glutámico Descarboxilasa (GAD isoforma 65K, GAD65).
- ✓ Los anticuerpos IA2 (también conocido como fosfatasa ICA512 o tirosina).
- ✓ Los anticuerpos contra la insulina (IAA).

Según los reportes de la literatura, dichos anticuerpos están presentes en 85-90% de los individuos con DM cuando se detecta hiperglucemia en ayunas (38,39). El desencadenante ambiental que inician la destrucción de células beta pancreáticas permanecen en gran parte desconocido, pero el proceso suele comenzar meses o años antes de las manifestaciones clínicas.

Entre los agentes desencadenantes de la enfermedad, uno de los principales agentes ambientales disparador de la DM tipo 1 es la rubéola congénita (40). En ciertas poblaciones, la infección por enterovirus se ha relacionado con el desarrollo de la diabetes asociada a autoanticuerpos (41) y los enterovirus han sido detectados en los islotes de las personas con diabetes (42).

Otros factores potencialmente desencadenantes son la caseína (43), y los cereales (con gluten o sin él) (44,45). Los bajos niveles de vitamina D y la falta de suplementos de vitamina D en las primeras etapas de la vida pueden ser un factor de riesgo (46). Se ha sugerido por algunos investigadores que la lactancia materna podría proteger contra la diabetes tipo 1 (47)

La DM tipo 1 se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis, la enfermedad celíaca, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Addison. Cuando el cuadro clínico es típico de la DM tipo 1 (a menudo asociada con cetoacidosis diabética), pero los anticuerpos están ausentes, entonces la DM está clasificada como Tipo 1B (idiopática) (48).

DIABETES MELLITUS Y ANTICUERPOS

La historia natural de la DM tipo 1 en niños se asocia con la aparición de anticuerpos contra los islotes en una etapa temprana de la vida, que está influida por factores genéticos y factores ambientales (49). Una vez que dichos anticuerpos han encontrado, la progresión a la diabetes en los individuos con anticuerpos positivos es determinada por la edad de aparición de anticuerpos y por la magnitud de la autoinmunidad, a su vez relacionada con la edad del sujeto (50).

Las estrategias de tamizaje para la DM tipo 1 tienen como objetivo identificar lo antes posible a todas aquellas personas que eventualmente desarrollarán la enfermedad clínica y a aquellos que están desarrollando la positividad de autoanticuerpos (51).

Por más de 20 años se han realizado estudios alrededor del mundo para examinar el desarrollo de la autoinmunidad y la DM tipo 1 en niños, los resultados de dichos estudios han contribuido significativamente a nuestra comprensión actual sobre la diabetes en la infancia y la adolescencia. Ahora sabemos que los autoanticuerpos relacionados con la DM tipo 1 aparecen por primera vez en una etapa temprana de la vida, y que algunos de los factores genéticos influyen en su desarrollo, y que las características de los autoanticuerpos están altamente asociados con la progresión de la enfermedad (49).

Los autoanticuerpos identificados hasta ahora son autoanticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico isoforma 65 kDa (GAD65), autoanticuerpos contra células beta de los islotes (ICA) los anticuerpos contra la insulina (IAA), anticuerpos contra la proteína tirosina-fosfatasa o contra moléculas relacionadas con la producción de insulina (IA-2 o ICA512) (48). Con el uso de dichos autoanticuerpos, es posible rastrear los acontecimientos que ocurren durante la fase preclínica de la DM tipo 1.

En los pacientes con DM tipo 1, dichos anticuerpos están presentes en 85-90% de los individuos al momento del diagnóstico (38). Los niños que desarrollan DM tipo 1 en la primera infancia (<10 años de edad) tienen los primeros signos de autoinmunidad contra los islotes pancreáticos muy temprano en la vida, la mayoría alrededor de los 2 años de edad (45).

Los niños que desarrollan autoanticuerpos en los 2 primeros años de vida son los que más a menudo desarrollan múltiples autoanticuerpos contra células de los islotes y progresar a diabetes tipo 1 en la infancia (52). Los autoanticuerpos no se desarrollan exclusivamente antes de los 2 años de edad, pero los niños que desarrollan autoanticuerpos más adelante tienen una progresión más lenta a presentar múltiples anticuerpos y por lo tanto a la DM tipo 1 (53).

Los autoanticuerpos contra insulina (IAA) son generalmente los primeros autoanticuerpos detectados (45). Los niños que progresan hacia DM tipo 1 tienen IAA de alta afinidad (53) y también desarrollan los autoanticuerpos contra GAD65 simultáneamente o poco después de la primera respuesta IAA. La extensión de la respuesta de los autoanticuerpos contra IA-2 (ICA512) sigue a menudo (45, 54, 55).

En general, los anticuerpos de la subclase IgG1 son el componente dominante de la respuesta inmune humoral temprana contra cada antígeno del islote pancreático, y las otras subclases, por lo general sólo se detectan durante los picos de las respuestas de IgG1 (56).

Una vez que los autoanticuerpos aparecen, por lo general persisten, a pesar de que las fluctuaciones significativas en los títulos de anticuerpos pueden ser observados durante la fase preclínica (56,57).

Dentro de los anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos, los IAA al parecer son los menos persistentes, y no todos los niños que desarrollan IAA mantienen dichos anticuerpos o desarrollan posteriormente múltiples autoanticuerpos (54,55).

Una razón por los IAA, y de hecho GADA o ICA512, podrían no persistir a lo largo del tiempo es debido a que pueden ser transferidos de la madre con DM tipo 1 durante el embarazo (57,58). Dependiendo del título de anticuerpos en la madre, los anticuerpos maternos contra insulina pueden persistir en la circulación del niño durante un máximo de 1 año y GADA durante un máximo de 18 meses (58).

Como consecuencia, si se detectan anticuerpos en un niño a temprana edad, es importante para la asignación correcta del riesgo de diabetes de distinguir si estos anticuerpos son, en efecto producidos de novo por el niño o son anticuerpos adquiridos de la madre. El título de anticuerpos y las diferentes subclases de inmunoglobulinas pueden ayudar a distinguir entre los anticuerpos maternos y producidos de novo en algunos casos (57).

Autoanticuerpos contra Insulina (IAA).

Los autoanticuerpos contra insulina (IAA) se describieron por primera vez en la década de 1950 y en un principio, se pensó que se asociaban principalmente con el uso de la insulina exógena, sin embargo, más tarde se reconoció que estos autoanticuerpos están fuertemente asociados a la enfermedad, que están presentes en los pacientes con DM tipo 1 de recién diagnóstico, sin tratamiento con insulina previo (59).

En países caucásicos, los IAA tienen una prevalencia de 50 a 70% en niños pequeños con recién diagnóstico de DM tipo 1 (< de 5 años). Por lo común, dichos anticuerpos preceden a la aparición de otros anticuerpos en niños pequeños (45). Con la edad el aumento de la presencia de IAA disminuye y se encuentra por debajo del 30% en pacientes recién diagnosticados con DM tipo 1 mayores de 15 años (60).

Los títulos de IAA suelen disminuir con el tiempo, por lo que estos autoanticuerpos son utilizados es menor medida en la práctica clínica, pero son muy eficaces en el momento la de búsqueda de la enfermedad y en la detección inicial en pacientes pediátricos (61).

Una vez que los anticuerpos contra insulina exógena (terapéutica) se han desarrollado en los pacientes con dicho tratamiento, distinguir entre éstos y los anticuerpos contra la insulina endógena no es posible. Por dichas razones en pacientes tratados con insulina no se debe realizar dicha prueba. El radioinmunoanálisis (RIA) es el único método establecido para la detección de IAA (62).

Los Autoanticuerpos contra Descarboxilasa del Ácido Glutámico (GADA).

Los GADA fueron inicialmente identificados como una proteína de 65kD en los pacientes con Síndrome del hombre rígido, trastorno neurológico caracterizado por espasmos y rigidez muscular, y posteriormente detectados en pacientes con DM tipo 1. GAD cataliza a GABA (ácido gamma-aminobutírico), se sintetiza en el sistema nervioso y las células de los islotes pancreáticos. En los pacientes con síndrome del hombre rígido, los GADA realizan una reacción cruzada con las células de los islotes, presentando posteriormente DM de tipo 1

Se encontraron dos isómeros, GAD65 y GAD67 los cuales se expresan en los islotes de las células beta del páncreas, los testículos, los ovarios y las neuronas. Ambos tienen estructuras altamente idénticas. La homología es baja en el extremo N-terminal (22%) y alta entre las regiones C-terminales (90%). A pesar de su alto grado de homología la presencia de autoanticuerpos contra estas dos isoformas difiere en gran medida.

Los autoanticuerpos contra GAD65 se encuentran en el 80% de los pacientes con DM tipo 1, mientras que sólo el 11 y el 18% de los pacientes con DM tipo 1 son positivos para autoanticuerpos contra GAD67 (63). Por lo tanto, GAD65 se utiliza en la práctica clínica para el análisis de autoanticuerpos en individuos con riesgo de presentar o con diagnóstico de DM tipo 1.

Actualmente las pruebas con ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) para la medición de los GADA65 se han desarrollado, comercializado y son útiles para el uso clínico rutinario; sin embargo, el radioinmunoanálisis (RIA) aún se considera superior, debido a una detección más amplia y a una mejor sensibilidad (64).

Anticuerpos contra IA-2 (ICA512)

Los autoanticuerpos contra IA-2 (ICA512) e IA-2 β están dirigidos contra la proteína tirosina fosfatasa. Ambos antígenos se expresan en los gránulos de las células neurosecretoras. Recientemente, una función para IA-2 se ha identificado (65). La cola citoplasmática de IA-2 se une a la glucosa estimulando la exocitosis de la insulina y se dirige hacia el núcleo. Mientras que dentro del núcleo IA-2 estabiliza la forma fosforilada de STAT5 mejorando así la transcripción de los genes de gránulos secretores.

Si los autoanticuerpos interfieren con este mecanismo de las células beta, o son meramente asociado con disfunción de las células no es conocido actualmente, pero un nexo causal es poco probable dado que el mecanismo mediante el cual IA-2 regula la función de las células de los islotes es estrictamente intracelular.

Casi todos los autoanticuerpos que reaccionan contra IA-2 β también reaccionan contra IA-2. Por el contrario, el 10% de pacientes que desarrollan DM tipo 1 tienen anticuerpos que reaccionan contra IA-2 (ICA512), y contra IA-2 β . Por lo tanto, la detección de ICA512 es suficiente.

IA-2 e IA-2 β son prioritariamente homólogos en sus dominios intracitoplasmáticos C-terminales, contra la cual se dirigen la mayoría de los autoanticuerpos. Existen dos formas de empalme en IA-2: una forma de longitud completa y una variante (ICA512bdc) que carece de la parte del dominio extracelular (AA 1 a 255) y del dominio de transmembrana (AA 557 a 599). La última forma se utiliza para el estudio con Radioinmunoanálisis (66).

Al igual que para el estudio de autoanticuerpos contra GAD65, el estudio de ELISA se puede utilizar como para la detección de ICA512, pero todavía el radioinmunoanálisis (RIA) se considera superior debido a una mayor sensibilidad (48). Se ha sugerido que los ICA512 son más específicos de la enfermedad (en adolescentes y adultos) y al mismo tiempo se asocian con mayor riesgo de DM tipo 1 (67).

La detección combinada de autoanticuerpos en un paciente (por ejemplo, una prueba combinada para GAD65 e ICA512 nos reporta una mejor sensibilidad y especificidad en la detección, al mismo tiempo que reduce los costos (48,68).

Anticuerpos contra células de los islotes (ICA)

Los autoanticuerpos contra las células beta de los islotes pancreáticos fueron descubiertos en la década de 1970, tras las observaciones de una asociación específica de la enfermedad de Addison con la DM tipo 1. Esta observación condujo al desarrollo de pruebas de inmunohistoquímica que dependen del contenido de las células del tejido pancreático (ICA-test).

El ICA-test determinaba anticuerpos frente al citoplasma de células de los islotes (ICA) utilizando inmunofluorescencia indirecta en las cortes de páncreas (humano o de primate). El ICA-test tiene la ventaja de que se detectan simultáneamente múltiples autoanticuerpos, incluyendo autoanticuerpos no definidos bioquímicamente contra las células de los islotes.

El ICA-test es positivo en el 70-90% de los pacientes con DM tipo 1 y sólo muestra una ligera dependencia de la edad (69). En el "Diabetes Prevention Trial"(DPT-1) dichos autoanticuerpos contra componentes del citoplasma fueron identificados en aproximadamente el 5% de los individuos (68).

La aplicación del ICA-test está limitada por varias razones. En primer lugar, la unión de inmunoglobulinas a los islotes pancreáticos se determina en relación a la unión de tejido acinar del páncreas; así cualquier antígeno más frecuente en los islotes pancreáticos, por ejemplo, secundaria a una mejor conservación en el islote pancreático, dará un resultado positivo. En segundo lugar, el ensayo depende de la calidad del tejido, haciendo más difícil la estandarización.

Hoy en día, los ensayos de autoanticuerpos bioquímicamente definidos (IAA, GADA65, ICA512) han reemplazado el ICA-test, al menos para el cribado inicial (66). A pesar de estas limitaciones, el ICA-test puede ser útil en personas con sospecha clínica de la diabetes autoinmune, en la que los autoanticuerpos definidos bioquímicamente no pueden ser detectados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos 60 años, se ha observado un notable aumento en la incidencia de la DM tipo 1 infantil consistentemente en casi todas las poblaciones. EURODIAB (70) reportó un incremento global del 3,2% anual en Europa entre 1989 y 1998.

Hasta 1970, el cuidado y la investigación de la DM en la edad pediátrica fueron perseguidos por los internistas, los pediatras, los nefrólogos y los médicos generales, esto cambió con el paso de los años. Por 1993, en la práctica de la endocrinología pediátrica, las visitas por diabetes representaron el 35% de todas las visitas entre los pacientes que acudían a atención entre los 0 y 21 años de edad. Hoy en día, la diabetes representa del 50 al 60% de la carga laboral para los pediatras endocrinólogos (71).

La DM tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune contra las células β pancreáticas y una la producción de autoanticuerpos contra los antígenos de dichas células (37). Esta autoinmunidad comienza en una etapa temprana de la vida, y la diabetes clínica a menudo se produce varios años después. Es concebible que el desarrollo de la diabetes está acompañado por una maduración de la respuesta autoinmune.

La secuencia de este proceso es en su mayor parte desconocido, y pueden pasar años antes de que la destrucción de las células β sea tan avanzada que la enfermedad se manifieste. Sobre este principio, dos estudios a gran escala de intervención para retrasar la aparición de la DM tipo 1 en los hijos de de pacientes con DM tipo 1 que presentaron autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos finalizó en 2004 en América del Norte y Europa (72,73). A pesar de los objetivos prometidos por ambos estudios piloto, ninguno reportó un retraso en el inicio de la DM tipo 1 en el grupo de tratamiento.

El éxito de la prevención podría, por tanto, requerir de tratamientos y terapias alternativas o estrategias que tratan la diabetes a edades más tempranas en el proceso autoinmune, o antes de su aparición. La prevención primaria requiere la capacidad de identificar a los niños que van a desarrollar autoinmunidad (74). En los últimos 15 años, varios grupos han iniciado estudios prospectivos para examinar a los pacientes desde el nacimiento hasta el momento de desarrollar la autoinmunidad contra las células de los islotes y posteriormente DM tipo 1 (32, 55, 72).

El estudio alemán BABYDIAB fue el primer estudio de cohorte prospectivo que examinó la historia natural de la autoinmunidad contra los islotes pancreáticos, comenzó en 1989 teniendo como objetivo determinar el momento en el que aparecen los autoanticuerpos contra islote pancreático, determinar los factores genéticos y ambientales que influían en su desarrollo, y las características asociadas con la progresión a la DM tipo 1 (49).

BABYDIAB, representa el estudio prospectivo de mayor duración; los conocimientos esenciales conocidos hasta el momento sobre la etiología de la DM tipo 1, se lograron a través de los resultados publicados por dicho estudio (75). Un total de 1,642 pacientes han sido reclutados al momento del nacimiento y continúan participando en el seguimiento.

El estudio The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) realizado en St. Joseph's Hospital en Denver, Colorado; es un estudio de cohorte prospectivo que se inició desde el año 1993, y ha seguido a 837 hijos de pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 (cohorte de descendencia) y 1,135 niños identificados mediante el cribado neonatal para HLA-DR, DQ de genotipos asociados con DM tipo 1 (cohorte de recién nacidos) (76). El objetivo principal de DAISY es aprender cómo los genes y el medio ambiente interactúan para desencadenar la aparición de DM tipo 1.

A través de este estudio prospectivo, niños con autoanticuerpos contra islote de células pancreáticas se han descubierto. Algunos de estos niños han progresado a la DM tipo 1, otros se quedan sólo con anticuerpos positivos sin el desarrollo de DM tipo 1, y otros han perdido la expresión de autoanticuerpos (55). Las áreas de interés en cuanto a factores de riesgo son los virus, factores dietéticos, inmunizaciones, y los factores de estrés sociales. DAISY propone que el seguimiento continuo a través de importantes etapas de desarrollo del niño ayudará a obtener una mejor comprensión de la naturaleza de la DM tipo 1, lo que eventualmente llevará a la comprensión de la enfermedad y evitar el desarrollo en paciente con autoanticuerpos.

El proyecto The Finnish type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) se inició en 1994, en Finlandia. Da un seguimiento intensivo de los recién nacidos con mayor riesgo genético para desarrollar DM tipo 1, en intervalos cortos de hasta 10 años. El DIPP se estableció para evaluar las estrategias posibles para predecir la aparición de la DM tipo 1 en la población general y el desarrollo de medidas eficaces para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad clínica, al reconocer de forma temprana los signos de autoinmunidad contra las células β pancreáticas (78).

En el proyecto, los recién nacidos son examinados para detectar alelos con riesgo para presentar DM tipo 1 (HLA). Posteriormente, se utiliza ICA como herramienta primaria de tamizaje para detectar la presencia de autoinmunidad contra células de los islotes pancreáticos (78). El reclutamiento está en marcha, se realiza en los Hospitales de las Universidades de Turku, Tampere y Oulu (Finlandia).

TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) es un proyecto de investigación a nivel internacional llevado a cabo por un conjunto de seis centros clínicos y un centro de coordinación de datos, en 4 países alrededor del mundo (Finlandia, Suecia, Alemania y EE.UU.). Con el objetivo principal de desarrollar y llevar a cabo estudios para identificar las causas ambientales de la DM tipo 1 en individuos genéticamente susceptibles.

El objetivo a largo plazo del estudio TEDDY es la identificación de agentes infecciosos, factores dietéticos, u otros agentes ambientales, incluyendo los factores psicosociales, que podrían desencadenar la DM tipo 1 en individuos genéticamente susceptibles; por otro lado, busca identificar los agentes que protegen contra la enfermedad. Tal identificación de factores conducirá a una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y dar lugar a nuevas estrategias para prevenir, retrasar o revertir la DM tipo 1.

La DM tipo 1 puede ser categorizada de acuerdo a la presencia (DM tipo 1A) o a la ausencia de autoanticuerpos (DM tipo 1B) (48). Así, el estado de autoanticuerpos se utiliza para la clasificación de la DM tipo 1. Sin embargo, en la práctica clínica, la determinación de autoanticuerpos para la clasificación no se encuentra estandarizada. Actualmente, la determinación de autoanticuerpos al momento del diagnóstico tiene una relevancia clínica limitada (48).

Esta situación podría cambiar ya que los ensayos de varios enfoques terapéuticos para la evaluación de prevenir o al menos retrasar la aparición de la DM tipo 1 asociadas se lleva a cabo actualmente y algunos ensayos anteriores han demostrado la viabilidad de la supresión inmune o de modulación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (54).

Aunque generalmente se cree que la destrucción autoinmunitaria de las células pancreáticas no se produce en la DM tipo 2, los marcadores autoinmunitarios de la DM tipo 1, principalmente GAD65, ICA512 e IAA, pueden ser positivos hasta en un 30% de los casos de DM tipo 2 (79). Actualmente, al momento del diagnóstico, definir el tipo de diabetes en el paciente pediátrico, es un tanto complicado debido a que se ha visto que las características clínicas de los pacientes con diabetes se traslapan, así como también los estudios de laboratorio auxiliares.

En México no hay estudios en los cuales se demuestre que los niveles de autoanticuerpos al momento del diagnóstico en pacientes con DM tipo 1 tengan relevancia en la evolución, el pronóstico y la calidad de dichos pacientes. Así como en la evolución del tratamiento y el aumento de la dosis de insulina exógena.

En países caucásicos, la presencia de autoanticuerpos están presentes en el 85-90% de los niños con recién diagnóstico de DM tipo1 (38,39). En el Hospital Infantil de México, en una serie de 90 pacientes, se observó que menos del 50% de pacientes con DM tipo 1 tienen anticuerpos positivos contra GAD65 y/o ICA512.

Esta baja frecuencia de positividad de anticuerpos podría sugerir que la respuesta de autoinmunidad atenuada en niños mexicanos permite que haya similitud en cuanto a porcentajes de niños con buen control a pesar de las limitaciones económicas mencionadas (poder adquisitivo para tiras o insulinas)

El Radioinmunoanálisis (RIA) es un método inmunológico de gran sensibilidad y especificidad, el cual se utiliza para cuantificar la concentración de un antígeno (en este caso un anticuerpo o una proteína), en el cual una molécula se marca con un isótopo radioactivo, y se detecta su concentración por medio del nivel de radiactividad.

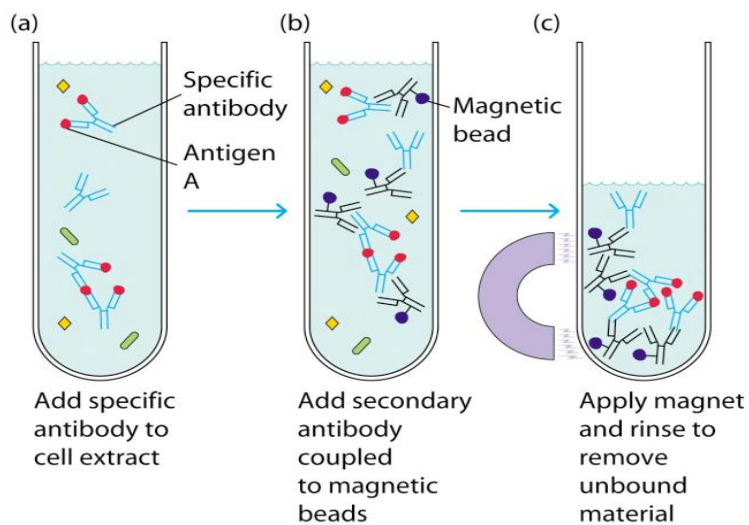
La extraordinaria especificidad de los anticuerpos por sus antígenos correspondientes, los convierte en reactivos útiles para detectar, purificar y cuantificar antígenos de una forma fácil y con un procedimiento relativamente sencillo.

Como se mencionó anteriormente, la medición de los auto anticuerpos se realiza principalmente por un método conocido como sin radioinmunoanálisis (RIA), debido a ser considerada una prueba con una detección más amplia y a una mejor sensibilidad comparada con otros estudios (64).

El desarrollo del radioinmunoanálisis se remota hasta la década de 1950, cuando los estudios del Dr, Solomon Berson y la Dra, Rosalyn Yalow representaron un hito en la historia de la aplicación de los procesos inmunológicos a la biología, a la investigación y la práctica médica; por lo cual fueron reconocidos con el premio Nobel de medicina.

El procedimiento es relativamente sencillo, se realiza con una técnica conocida como "técnica en sándwich", para lo cual se utilizan 2 anticuerpos distintos que reaccionan con epítomos diferentes del mismo antígeno cuya concentración se requiere medir. Una cantidad fija de un anticuerpo se une a una serie de soportes sólidos iguales, como pocillos de plástico para micro titulación. Se añade a los pocillos una solución problema que contiene antígeno en desconocida o una

serie de soluciones estándar de concentración conocida y se deja que se unan al anticuerpo. El antígeno no unido se elimina mediante lavado y se añade el segundo anticuerpo, que está fijado a un radioisótopo. El antígeno sirve de puente y así, cuando mayor sea la cantidad de antígeno en la solución problema mayor será la cantidad del segundo anticuerpo marcado con el isótopo que se une. El resultado de las soluciones estándar se utiliza para calcular una curva de unión para el segundo anticuerpo en función de la concentración del antígeno presente en la solución problema.



RADIOIMUNOANÁLISIS. El procedimiento es relativamente sencillo, se realiza con una técnica conocida como “técnica en sándwich”, para lo cual se utilizan 2 anticuerpos distintos que reaccionan con epítopos diferentes del mismo antígeno cuya concentración se requiere medir. Una cantidad fija de un anticuerpo se une a una serie de soportes sólidos iguales, como pocillos de plástico para micro titulación. Se añade a los pocillos una solución problema que contiene antígeno en desconocida o una serie de soluciones estándar de concentración conocida y se deja que se unan al anticuerpo.

PREGUNTA A INVESTIGAR

¿Cuál es la frecuencia de Anticuerpos Anti GAD65 y Anti ICA512 en niños mexicanos con diabetes mellitus al ser diagnosticados?

¿Cuál es la relación con la función residual de su páncreas y su curso clínico en los primeros 2 años?

HIPÓTESIS

La frecuencia de Anticuerpos Anti GAD65 y Anti ICA512 en niños mexicanos con diabetes es 20-30% más baja en comparación con niños caucásicos con diabetes.

JUSTIFICACION

En el 2011, la población infantil a nivel mundial (0-14 años) fue estimada en 1.9 billones, de la cual el 0.02% tenía diabetes. Esto significa que aproximadamente 490,000 niños alrededor del mundo tiene diabetes, con 78,000 nuevos casos diagnosticados cada año (80). Este gran número de niños necesita apoyo para sobrevivir y mantener una buena calidad de vida evitando las complicaciones de su enfermedad.

Hoy en día, cerca de un siglo después del descubrimiento de la insulina, la principal causa de muerte en los pacientes de edad pediátrica con diabetes es la falta del acceso a insulina en su tratamiento (81). Hasta la fecha, ninguna intervención se ha desarrollado para prevenir el desarrollo de la DM tipo 1 o detener la progresión de la destrucción del sistema inmunológico de las células beta después del diagnóstico, aunque algunos los estudios son prometedores y han dado mucho ánimo de los pacientes y familiares, no hay algo confirmatorio al 100%.

El objetivo del tratamiento con insulina es salvar la vida de los pacientes con DM (tanto en pacientes con DM tipo 1, como en algunos pacientes con DM tipo 2) y el cual es de por vida. En muchos países, especialmente en familias de bajos ingresos, el acceso a herramientas de autocuidado como educación el tratamiento con insulina es limitado y esto puede llevar a discapacidad severa y muerte prematura en niños con diabetes. (82)

Los costos del equipo de tratamiento y monitoreo en combinación con las necesidades diarias de un niño con diabetes puede constituir una pesada carga financiera y emocional para toda la familia. Aunque las razones de la mayor incidencia de DM tipo 1 en la Infancia y la adolescencia son desconocidas, se pone de manifiesto la necesidad de realizar esfuerzos para prevenir y curar la DM en la edad pediátrica. Incrementando medidas de prevención, como la intervención temprana, la intervención temprana, antes de que el proceso autoinmune se ha iniciado, o lo suficientemente temprano para evitar la pérdida de islote.

Los beneficios potenciales de este tipo de intervenciones son claros; tal es la preservación de las células de los islotes, el menor número de episodios de hipoglucemia, una mejor evolución clínica libre de complicaciones macro y microvasculares que acompaña a los pacientes con DM tipo 1, por lo tanto una mejor calidad y la mayor sobrevivida.

La predicción de la DM tipo 1 es un proceso complejo, la investigación en dicho campo de la endocrinología se realiza de forma continua, el utilizar modelos de detección de anticuerpos es la manera actual de tamizaje y que conduce a prevención de la enfermedad. Aunque las estrategias que previenen la diabetes puede no ser lo suficientemente potente para revertir la enfermedad, es probable que las terapias aplicadas en una etapa temprana que consiguen el freno de la evolución de la enfermedad puedan ser útiles en la prevención de la diabetes.

En México, la experiencia con detección de anticuerpos en todos los tipos de DM y sus aplicaciones en la prevención, detección y pronóstico de la enfermedad están limitados. En el Hospital infantil de México, la evaluación de un paciente con DM tipo 1 y DM tipo 2 (así como en los casos nuevos de DM tipo 1.5) se realiza de forma integral desde el momento del diagnóstico, dentro de los parámetros a evaluar en los pacientes se encuentra la determinación de anticuerpos contra células de los islotes pancreáticos.

Como se mencionó previamente, en estudios realizados en el Hospital Infantil de México se ha visto que los pacientes del Hospital mantienen un porcentaje de buen control glucémico similar al reportado en países desarrollados, a pesar de sus limitaciones para lograr un tratamiento intensivo y, al mismo tiempo, se ha observado un bajo porcentaje en la positividad en anticuerpos involucrados en DM tipo 1 en algunos pacientes, se podría pensar que la respuesta de autoinmunidad es atenuada en estos niños mexicanos con respecto a lo publicado en la literatura anglosajona..

Por lo anterior, se desea seguir una cohorte de pacientes diagnosticados con diabetes entre 2009 y 2011, con la finalidad de reportar la frecuencia de anticuerpos antiGAD65 y anti-ICA512 y su posible asociación a la presentación clínica, requerimientos de insulina, péptido C y evolución.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.

-Analizar la frecuencia de Anticuerpos Anti GAD65 y Anti ICA512 en niños mexicanos con diabetes mellitus tipo 1.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

-Describir la evolución de los marcadores autoinmunes y péptido C durante los primeros años del diagnóstico de la DM en pacientes pediátricos.

-Correlacionar los marcadores de autoinmunidad (ICA, GADA, IA-2A) con la presentación clínica, dosis de insulina y evolución en los primeros 2 años del diagnóstico.

MÉTODO Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

1. DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio longitudinal de tipo Cohorte, ambispectivo (retrolectivo y prospectivo).

2. UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México con diagnóstico de diabetes mellitus entre 2009 y 2011, sexo masculino o femenino, con seguimiento en la clínica de diabetes.

A) Criterios de inclusión:

- Edad de 0 a 18 años.
- Sexo indistinto, hombres o mujeres.
- Sin genopatías.
- Ser tratados el Hospital Infantil de México.
- Contar con la determinación de Acs antiGAD e ICA512 en los primeros 6-12 meses posterior al diagnóstico.
- Determinación de péptido C en los primeros 6 meses posterior a su diagnóstico y en visitas subsecuentes en los primeros 2 años de evolución.

B) Criterios de exclusión:

- Enfermedades sistémicas que alteren la respuesta inmunitaria.
- Diabetes mellitus tipo 2 confirmada por estudios iniciales
- Diabetes mellitus secundaria (genéticas, por traumatismo pancreático y medicamentos).

C) Criterios de eliminación:

- Diabetes tipo 2 diagnosticada por evolución

VARIABLES DE ESTUDIO:

- Anticuerpos Anti GAD65*
- Anticuerpos Anti ICA512*

*Método para determinar anticuerpos: Radioinmunoanálisis.

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Péptido C
- Dosis de insulina

Variables Confusoras:

- Edad,
- Sexo
- Tiempo de evolución

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

1) Autoanticuerpos contra Decarboxilasa del Ácido Glutámico (GADA65).

Definición Operacional: Se definirá a todos los pacientes con DM tipo 1 con presencia de autoanticuerpos contra GAD65, los cuales se detectan hasta en un 80% de los pacientes con DM tipo 1. Por lo tanto, GAD65 se utiliza en la práctica clínica para el análisis de autoanticuerpos en individuos con riesgo de presentar o con diagnóstico de DM tipo 1.

Actualmente para la medición de los GADA65 las pruebas con ELISA se han desarrollado, comercializado y son útiles para el uso clínico rutinario; sin embargo, el radioinmunoanálisis (RIA) aún se considera superior, debido a una detección más amplia y a una mejor sensibilidad (64).

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica. En positivos o negativos.

2) Anticuerpos contra IA-2 (ICA512)

Los autoanticuerpos contra IA-2 (ICA512) e IA-2 β están dirigidos contra la proteína tirosina fosfatasa. Ambos antígenos se expresan en los gránulos de las células neurosecretoras. Como para los autoanticuerpos GAD65, el estudio de ELISA como uso rutinario para la detección de ICA512 se han desarrollado, pero todavía el radioinmunoanálisis (RIA) se considera superior debido a una mayor sensibilidad (48). Se ha sugerido que los ICA512 son más específicos de la enfermedad (en adolescentes y adultos) y al mismo tiempo se asocian con mayor riesgo de DM tipo 1 (67)

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica. En positivos o negativos.

3) Diabetes Mellitus tipo 1.

Definición Operacional: Todos los pacientes diagnosticados de acuerdo a los criterios de la ISPAD y la OMS en el diagnóstico y la clasificación de la DM tipo 1 (1, 83), por el departamento de Endocrinología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal. Negativo o positivo.

4) Dosis de Insulina:

Dosis total de unidades de insulina por día de acuerdo al peso reportado en Kilogramos. .

Tipo de Variable. Numérica continúa.

Medición utilizada: Unidades/Kilogramo/día (UKgd)

5) Péptido C:

El péptido C (péptido conector) es una cadena de aminoácidos que conecta las cadenas A y B de la proinsulina y es un metabólicamente inactivo. Se produce en las células beta de los islotes de Langerhans, durante la conversión de proinsulina

a insulina, el péptido C es escindido de las cadenas de la proinsulina, liberándose así de la molécula de insulina.

El péptido C y la insulina son secretados a la circulación portal en concentraciones equimoleculares. En la circulación periférica el nivel de péptido C es mayor que el nivel de insulina debido a que su vida media es más larga.

Las determinaciones de péptido C no miden insulina exógena, razón por la cual el péptido C se mide para diferenciar la insulina producida por el cuerpo de la insulina inyectada en el organismo.

Tipo de variable: Numérica continua.

Escala de medición: ng/ml (nano-gramos /mililitro)

VARIABLES CONFUSORAS:

1) Edad:

Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y el momento del Diagnóstico de la DM tipo 1.

Tipo de Variable: Numérica Continua.

Escala de medición: Se reporta en años.

2) Sexo:

Conjunto de características genóticas y fenotípicas de los seres humanos que los clasifica dentro de un grupo.

Tipo de Variable: Dicotómica nominal. Masculino/Femenino

3) Tiempo de evolución:

Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la determinación de anticuerpos.

Tipo de Variable: Numérica Continua, en meses.

MÉTODO

Se realizará un estudio ambispectivo, retrolectivo y prospectivo, longitudinal, de tipo Cohorte, en el que se estudien pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Diabetes Mellitus, de ambos sexos, diagnosticados entre 2009 y 2011.

Se analizan las características clínicas y laboratoriales de cada paciente, al momento del diagnóstico y al momento de la observación del estudio.

La positividad para AntiGAD65 y Anti ICA512 se define como la aparición de dichos anticuerpos en el suero de los pacientes, detectada por medio de Radioinmunoanálisis. Se describen los resultados como positivos y negativos. Se puede dividir a la población en dos grupos, los que tienen anticuerpos positivos (expuestos) y los que son negativos para la prueba (no expuestos).

Se identifican variables Confusoras, tales como la edad, edad al diagnóstico, tiempo de evolución, péptido C, Anticuerpos, y dosis de insulina.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se evaluarán por medio del cálculo de t de Student. El análisis de las variables se realizará utilizando la prueba de la X². Se valorara el uso de regresión logística (ante la necesidad de ajustar por variables Confusoras).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En la búsqueda de paciente con DM, se ha encontrado que no todos se realizan la prueba para detección de anticuerpos durante los primeros 6 meses de diagnóstico. Dentro de los problemas que refieren los pacientes, la falta de recursos económicos es la principal causa para no realizarse la prueba. Por lo que no todos los pacientes cuentan con una prueba en busca de anticuerpos contra GAD65 o ICA512 en el momento del diagnóstico de la enfermedad o a la evolución. Por lo que no todos se pudieron incluir al realizar nuestro estudio.

RESULTADOS

El estudio se llevo acabó con la revisión de 60 expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) y más de un año de evolución, se buscó que tuvieran positividad de Anticuerpos AntiGAD65 y Anti ICA512, sólo 38 pacientes cumplieron con la determinación de Anticuerpos.

Dentro del estudio, el 53.3% de los pacientes correspondió al sexo femenino, en comparación con el sexo masculino siendo este el 46.7%. **(Figura 1).**



FIGURA 1. PREVALENCIA DEL SEXO. Dentro del estudio, el 53.3% de los pacientes correspondió al sexo femenino, en comparación con el sexo masculino siendo este el 46.7%.

Al momento del diagnóstico, dependiendo del tipo de DM que se presenta en cada uno de los niños, se pudieron clasificar en 3 grupos. Se encontró que el 68.3% de los pacientes tenía DM tipo 1, el 25% se diagnosticaron como DM tipo 2 y tan sólo el 6.7% de ellos se consideró como DM tipo 1.5. Conforme a la evolución clínica y los estudios realizados posteriormente, dichas cifras se modificaron. Al final, en la última visita al hospital, se encontró que el 63.3% tenía DM tipo 1, 20% se consideró como DM tipo 2 y 16.7% como pacientes con DM tipo 1.5.

Los promedios de edad al momento del diagnóstico, dependido de cada grupo son los siguientes; la edad al diagnóstico en los pacientes con DM tipo 1 tiene un promedio de 8.8 años, en los pacientes con DM tipo 2 es de 13.3 años, y por último, la edad al diagnóstico en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 10.4 años. **(Figura 2).**

En cuanto al tiempo de evolución, el promedio en años de manera general en todos los pacientes fue de 2.48 años, para los pacientes con DM tipo 1 fue de 2.74 años, para los pacientes con DM tipo 2 de 3.5 años y de en cuanto al tiempo de evolución en los niños con DM tipo 1.5 fue de 1.70años. **(Figura 2)**

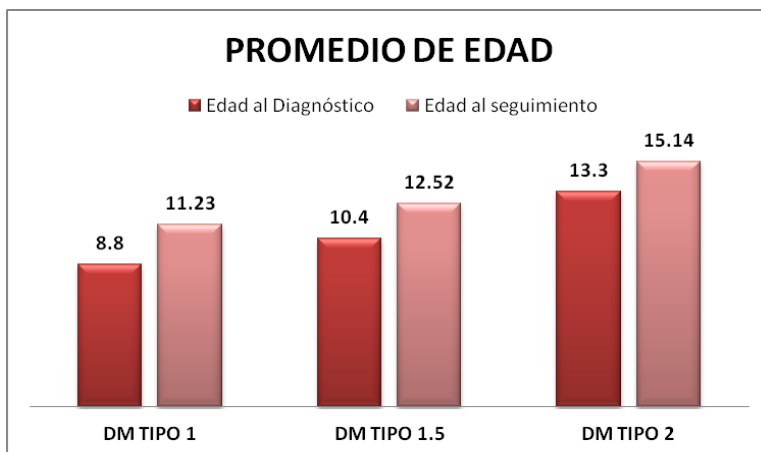


FIGURA 2. PROMEDIO DE EDAD. Los promedios de edad al momento del diagnóstico, dependiendo de cada grupo son los siguientes; la edad al diagnóstico en los pacientes con DM tipo 1 tiene un promedio de 8.8 años, en los pacientes con DM tipo 2 es de 13.3 años, y por último, la edad al diagnóstico en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 10.4 años. En cuanto al tiempo de evolución, el promedio en años de manera general en todos los pacientes fue de 2.48 años, para los pacientes con DM tipo 1 fue de 2.74 años, para los pacientes con DM tipo 2 de 3.5 años y de en cuanto al tiempo de evolución en los niños

Tomando los niveles de HbA1c como medida de control de la enfermedad, se encontró que los pacientes con DM tipo 1 tienen en promedio un nivel de HbA1c de 9.13; los pacientes con DM tipo 2 tienen un promedio de HbA1c de 8.958; y los pacientes con DM tipo 1.5 tenían un nivel de HbA1c de 6.760.

Con relación a sus percentiles de crecimiento, la mayoría se encuentra dentro de los parámetros normales promedio para la edad.

En lo que respecta al desarrollo de las características sexuales en base a la clasificación del Tanner, de una forma global el mayor porcentaje se encuentra con Tanner 1 y Tanner 4, teniendo la mayoría de nuestros pacientes edades entre 13 y 14 años, pero cabe señalar que tenemos un gran número de pacientes dentro de los primeros 10 años de vida que presentan Tanner 1. Si dicha clasificación se aplica dividiendo a los pacientes en los 3 grupos dependiendo del tipo de DM, se encuentra que al momento del diagnóstico, los pacientes con DM tipo 1 tiene generalmente un Tanner de 1 al momento del diagnóstico, mientras que los pacientes con DM tipo 2 se encuentran en un Tanner 4 y los pacientes con DM tipo 1.5 en un Tanner 2.

Se midieron los niveles de Péptido C, al momento del diagnóstico y en la última visita, como una medida de la función de las células β . Los niveles de Péptido C encontrados en los 3 grupos al momento del diagnóstico tiene una media de 1.221 ng/ml; las medias para los grupos de pacientes con DM tipo 1, DM tipo 1.5 y DM tipo 2 fueron 0.580ng/ml, 1.7061ng/ml y 2.845ng/ml, respectivamente (**Figura 3**)

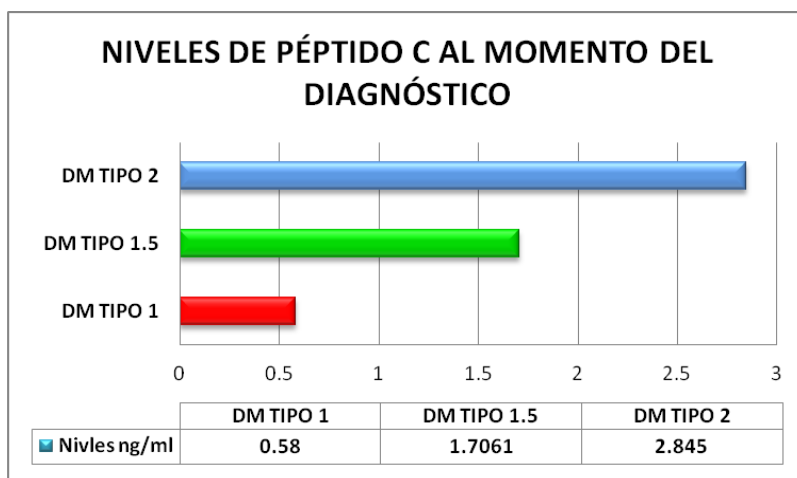


FIGURA 3. NIVELES DE PÉPTIDO C AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. Los niveles de Péptido C encontrados en los 3 grupos al momento del diagnóstico tiene una media de 1.221 ng/ml; las medias para los grupos de pacientes con DM tipo 1, DM tipo 1.5 y DM tipo 2 fueron de 0.580ng/ml, 1.7061ng/ml y 2.845ng/ml, respectivamente.

En cuanto a presentación de la enfermedad, al momento del diagnóstico se encontró que 33 pacientes debutaron con un cuadro de con cetosis diabética (CAD) (55%). Haciendo una diferencial en cuanto al tipo de DM se encuentra que cerca del 70% de los pacientes con DM tipo 1 (71%) debutan con un cuadro de CAD, el 40% de los pacientes con DM tipo 1.5 debutaron con un cuadro de CAD, mientras que sólo el 16.6% de los pacientes con DM tipo 2 presentaron un cuadro de CAD al momento del diagnóstico.

Los síntomas al momento del diagnóstico, presentado por los pacientes fueron: Poliuria: 41pacientes (68.3%), Polidipsia: 41pacientes (68.3%), Polifagia 24 pacientes (40%), y Pérdida de Peso 21 pacientes (31%).

El peso al nacer tiene una media de 3,143.25 gramos en todos los pacientes, si hacemos una diferenciación dentro de los 3 grupos, encontramos que los promedios son los siguientes; El peso al nacer de los DM tipo 1 es de 3,067.76 gramos, en los pacientes con DM tipo 2 es de 3,326.67 gramos y en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 3,210 gramos.

El seno materno se le dio a 52 pacientes, siendo alimentados a seno materno 86.66% de todos nuestros pacientes, con un media de 7.1 meses, la división por grupos es la siguientes, en los pacientes con DM tipo 1 la media fue de 7.18 meses, en los pacientes con DM tipo 2 fue de 9.17meses y en los pacientes con DM tipo 1.5 de 4.3 meses.

La ablactación se inició en general a los 5.05 meses, la diferencia entre los grupos es de 5.05 meses para los pacientes con DM tipo 1, 5.75 meses para los pacientes con Dm tipo 2, y de 4.20 meses para los pacientes con DM tipo 1.5.

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes cursaron con antecedentes de DM.

En cuanto al tratamiento, en forma global, 51 pacientes se encontraban con un esquema de insulina (85%) y 9 pacientes (15%) no utilizan insulina. Si se divide a los pacientes por grupos se encuentra que 94.73% de los pacientes con DM tipo 1 utilizan insulina en el manejo de la enfermedad, 66.66% de los pacientes con DM tipo 2 y 60% de los pacientes con DM tipo 1.5 utilizan insulina como tratamiento. **(Figura 4)**

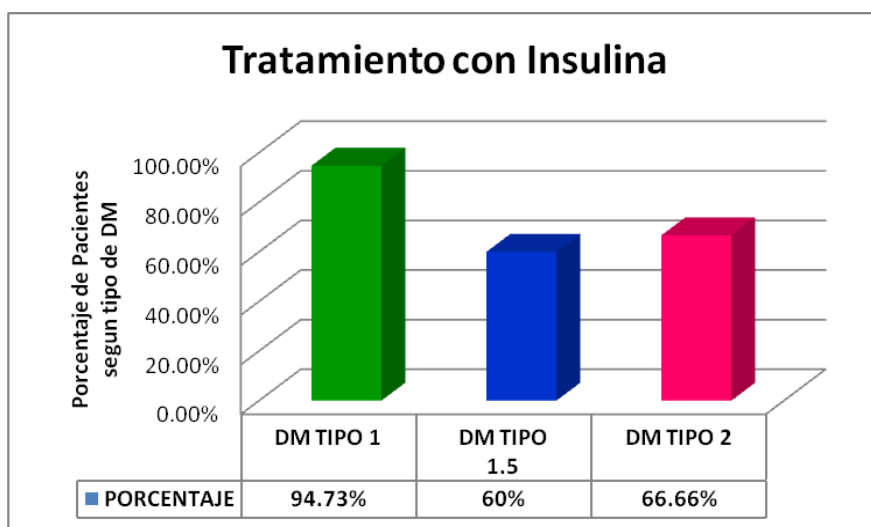


FIGURA 4. TRATAMIENTO CON INSULINA. Si se divide a los pacientes por grupos se encuentra que 94.73% de los pacientes con DM tipo 1 utilizan insulina en el manejo de la enfermedad, 66.66% de los pacientes con DM tipo 2 y 60% de los pacientes con DM tipo 1.5 utilizan insulina como tratamiento.

De los 60 pacientes, 13 niños (21.7%) utilizaron metformina en el manejo de la DM. El porcentaje de pacientes que utilizaron metformina subió de 13 a 15 pacientes (25%). Por grupos, el 91.6% de los pacientes con Dm tipo 2 utiliza metformina en su manejo, 40% de los pacientes con DM tipo 1.5 la utiliza y en ningún paciente con DM tipo 1 utiliza metformina.

En cuanto al estilo de vida; en lo que se refiera a la dieta, solo 17 pacientes (28.3%) tenían un adecuado apego (>80%) al momento del diagnóstico o en su primera visita, posteriormente de la cifra de 13 pacientes subió a 23 paciente, así que 38.33% termino con un buen apego a la dieta. En cuanto a la actividad física 13 pacientes (21%) realizaba una actividad física de por lo menos 45 minutos todos los días y tenían un apego al ejercicio adecuado, dicha cifra subió de 13 a 17 pacientes (28.33%), con los datos reportados en su última visita.

La edad al seguimiento, tiene una media en el total de pacientes de 12.232 años. En los pacientes con DM tipo 1 es de 11.237 años, en los pacientes con DM tipo 2 es de 15.142 años y en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 12.520 años.

De forma general, la obesidad está presente en el 30% de los pacientes, 18 de ellos tenían obesidad en base a los criterios de la OMS. En los pacientes con DM tipo 1, 6 de 37 pacientes tenían obesidad (16.21%), de los pacientes con DM tipo 1.5 40% tenía obesidad y el 66.66% de los pacientes con DM tipo tenían obesidad. **(Figura 5)**

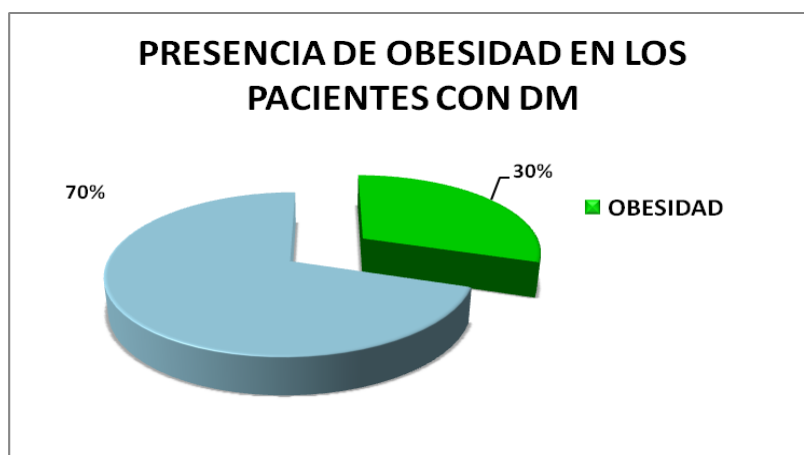


FIGURA 5. PRESENCIA DE OBESIDAD EN LOS PACIENTES CON DM. la obesidad está presente en el 30% de los pacientes, 18 de ellos tenían obesidad en base a los criterios de la OMS.

Se tomaron 3 niveles de HbA1c como medida de control. Primero, los niveles de HbA1c, se valoraron como medida de control glucémico dependiendo de los objetivos según la edad, de dividió a los pacientes en 3 grupos: (0-6años) HbA1c <8.5%, (6-12años) HbA1c <8% y (13-19años) HbA1c <7.5%. Posteriormente, se valoro el objetivo promedio en todos los grupos de edad, con un valor de HbA1c <7.5%. Y por último se tomo el objetivo promedio de <6.5%. Se realizaron comparaciones entre los grupos con la presencia de Anticuerpos Positivos y Negativos.

Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad, de forma Global, sólo el 45% de los pacientes se encontraron con control. El control en los pacientes con DM tipo 1 se encuentra en el 47.36%, el de los pacientes con DM tipo 2 en el 50% de los pacientes y, por último, el control en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 30%. (Figura 6).

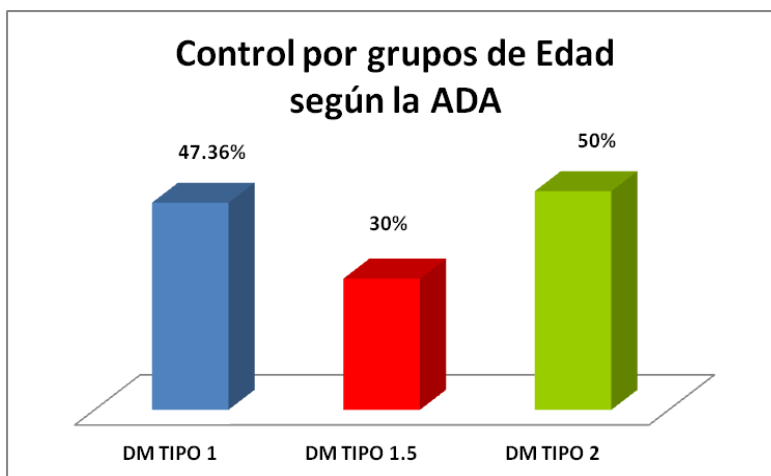


FIGURA 6. CONTROL POR GRUPOS DE EDAD SEGÚN LA ADA. Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad, de forma Global, sólo el 45% de los pacientes se encontraron con control. El control en los pacientes con DM tipo 1 se encuentra en el 47.36%, el de los pacientes con DM tipo 2 en el 50% de los pacientes y, por último, el control en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 30%.

Con un valor de HbA1c <7.5%, de forma global, sólo el 40% de los pacientes se encontraron con adecuado control. La medida de control se encontró en 39.47% de los pacientes con DM tipo 1, mientras que el control en los pacientes con DM tipo 2 y 1.5 permaneció sin cambios, 50% y 30%, respectivamente. (Figura 7)

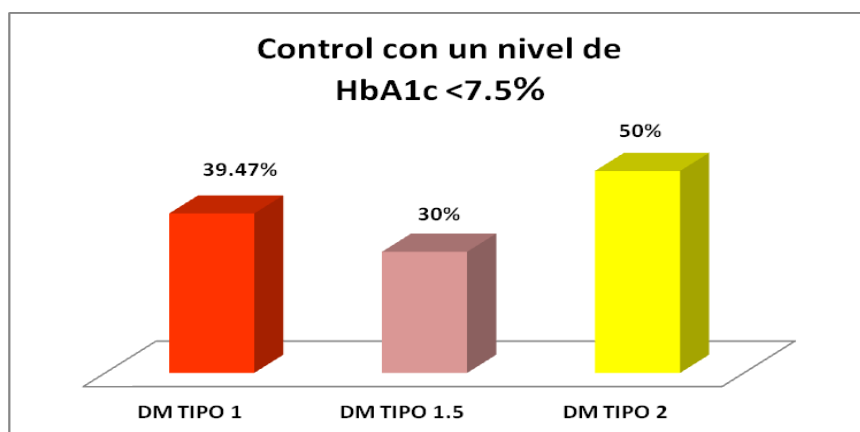


FIGURA 7. CONTROL CON UN NIVEL DE HgA1c <7.5%. La medida de control se encontró en 39.47% de los pacientes con DM tipo 1, mientras que el control en los pacientes con DM tipo 2 y 1.5 permaneció sin cambios, 50% y 30%, respectivamente.

Tomando en cuenta los niveles de HbA1c < 6.5%, sólo el 20% de los pacientes se encontraron con control. El control en los pacientes con DM tipo 1 se encontró en el 15.78% de los pacientes y en 33.33% de los pacientes con DM tipo 2. El control en los pacientes con DM tipo 1.5 fue de 20% de los pacientes. **(Figura 8)**

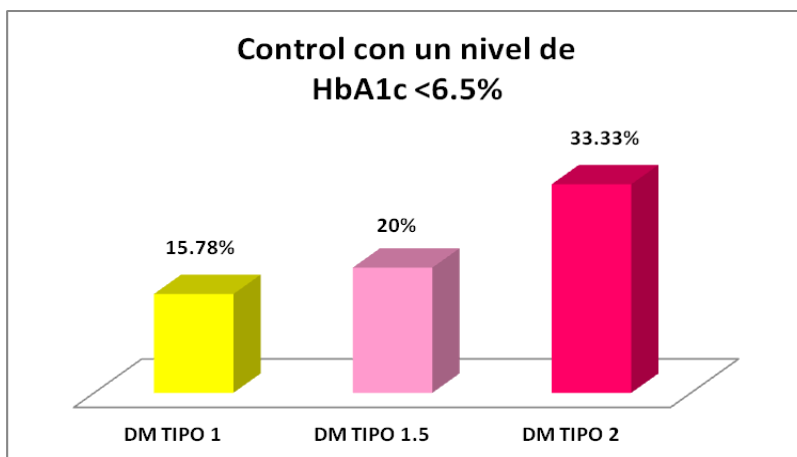


FIGURA 8. CONTROL CON UN NIVLE DE HgA1c <6.5%. Tomando en cuenta los niveles de HbA1c < 6.5%, sólo el 20% de los pacientes se encontraron con control. El control en los pacientes con DM tipo 1 se encontró en el 15.78% de los pacientes y en 33.33% de los pacientes con DM tipo 2. El control en los pacientes con DM tipo 1.5 fue de 20%.

De forma Global, sólo 37 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos Anti GAD65, 61.6% de los pacientes **(Figura 9)**. De ellos, 14 pacientes tuvieron un resultado positivo para Anticuerpos Anti GAD65 **(Figura 10)**. De los pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba 46.42% tuvieron resultados positivos, de los pacientes con DM tipo 1.5 12.5% tuvieron resultados positivos, ningún paciente con DM tipo 2 tuvo presencia de anticuerpos.

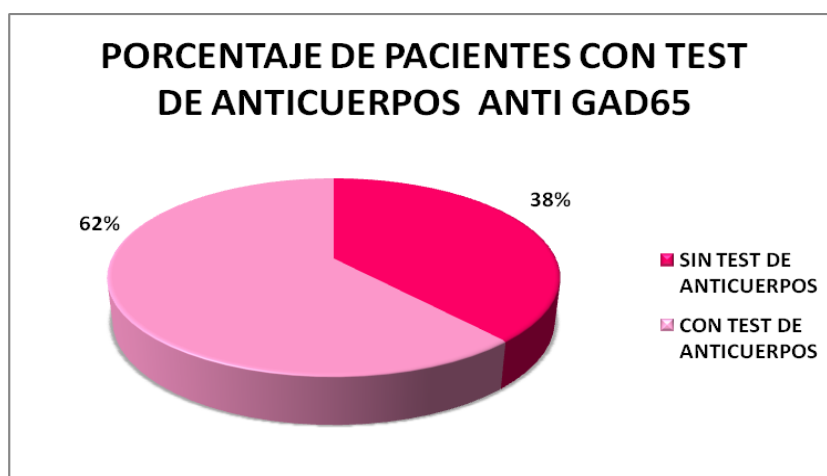


FIGURA 9. PORCENTAJE DE PACIENTES CON TEST DE ANTICUERPOS ANTI GAD65. De forma Global, sólo 37 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos Anti GAD65, 61.6% de los pacientes

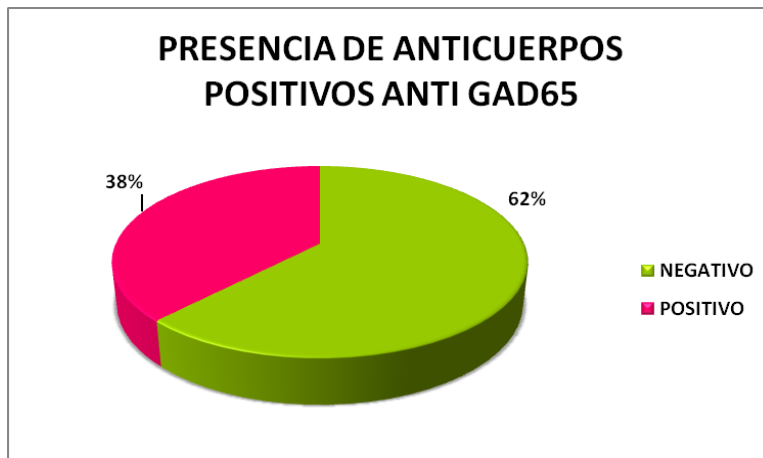


FIGURA 10. PRESENCIA DE ANTICUERPOS POSITIVOS ANTI GAD65. De forma Global, sólo 37 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos Anti GAD65, 61.6% de los pacientes. De ellos, 14 pacientes tuvieron un resultado positivo para Anticuerpos Anti GAD65

De forma global, sólo 32 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos contra ICA512, 53.33% de los pacientes. **(Figura 11)** De esos pacientes, 11 pacientes tuvieron un resultado positivo (34.3%) de Anticuerpos Anti ICA512 **(Figura 12)**. En los pacientes con DM tipo 1, 40% tuvieron resultados positivos contra anticuerpos anti ICA512. De los pacientes con DM tipo 1.5, 16.66% tuvieron resultados positivos, ningún paciente con DM tipo 2 tuvo resultados positivos.

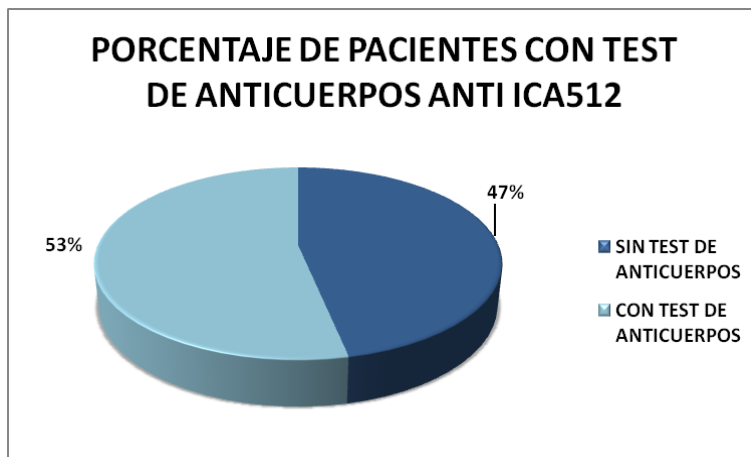


FIGURA 11. PORCENTAJE DE PACIENTES CON TEST DE ANTICUERPOS ANTI ICA512. De forma global, sólo 32 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos contra ICA512, 53.33% de los pacientes.

Sólo 10 pacientes (16.66%) se realizaron la prueba en búsqueda de Anticuerpos contra Insulina. De esos pacientes el 50% tuvieron un resultado positivo para la presencia de Anticuerpos contra Insulina. En los pacientes con DM tipo 1, 5

pacientes 62.5% tuvieron resultados positivos. Los demás grupos no se realizaron la prueba o no tuvieron resultados positivos.



FIGURA 12. PRESENCIA DE ANTICUERPOS POSITIVOS ANTI ICA512. De forma global, sólo 32 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos contra ICA512, 53.33% de los pacientes. De esos pacientes, 11 pacientes tuvieron un resultado positivo 34.3% de Anticuerpos Anti ICA512

Se dividió posteriormente a los pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba en búsqueda de anticuerpos, en 2 rangos; los que presentaron positividad para algún anticuerpo (GAD65 e ICA512) y los que no tenía anticuerpos. Se encontró que 13 pacientes (46.42%) de los 38 pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba tuvieron resultados positivos contra GAD65; y 10 pacientes (40%) de los 25 que se realizaron la prueba presentaron positividad para la prueba de anticuerpos contra anticuerpos anti ICA512.

De los pacientes con presencia de Anticuerpos contra GAD65 se encontró que al momento del diagnóstico tenían niveles más bajos de Péptido C (media de 0.599ng/ml) comparados con los pacientes con Dm tipo 1 con anticuerpos negativos (media de 0.825ng/ml). En cuanto al seguimiento, los niveles de Péptido C continuaban más bajos en los pacientes con una prueba positiva para anticuerpos anti GAD65 (0.445ng/ml) comparado con los pacientes con prueba para anticuerpos negativa (0.543ng/ml).

El porcentaje de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 negativos “controlados”, según Niveles HbA1c por edad fue de 60%, según niveles de HbA1c < 7.5% 60%, según niveles de HbA1c < 6.5% 33.33%. El porcentaje de los porcentajes de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 positivos “controlados” según Niveles HbA1c por edad fue de 30.7%, según niveles de HbA1c < 7.5% 15.38%, según niveles de HbA1c < 6.5% 0%. Así, los niveles de HbA1c en los pacientes con prueba de anticuerpos vs GAD65 eran menores; por lo que el porcentaje de pacientes controlados, era mayor en los pacientes sin anticuerpos que en pacientes con prueba de anticuerpos positivos. **(Figura 13)**

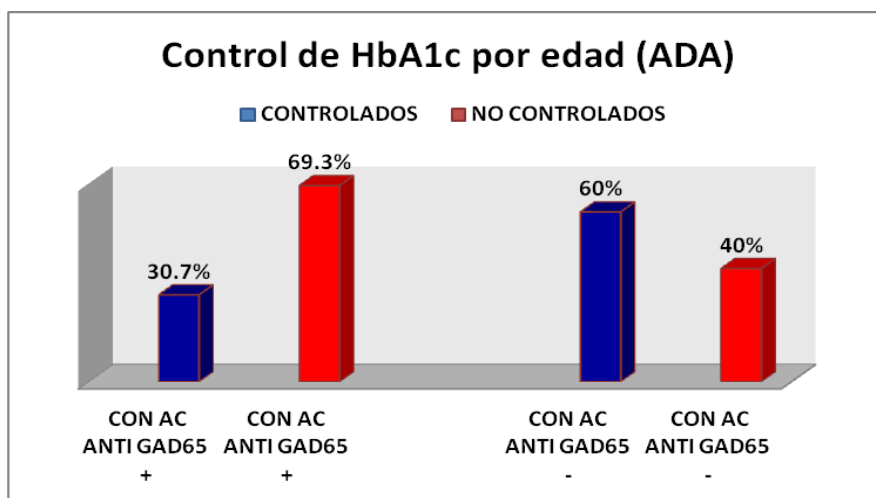


FIGURA 13. CONTROL DE HgA1c POR EDAD SEGÚN LA ADA. El porcentaje de pacientes con dm Tipo 1 y prueba de anticuerpos contra GAD65 negativos “controlados”, según Niveles HbA1c por edad según la ADA fue de 60%. El porcentaje de los porcentajes de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 positivos “controlados” según Niveles HbA1c por edad según la ADA fue de 30.7%. Así, los niveles de HbA1c en los pacientes con prueba de anticuerpos vs GAD65 eran menores; por lo que el porcentaje de pacientes controlados, era mayor en los pacientes sin anticuerpos que en pacientes con prueba de anticuerpos positivos.

De los pacientes con DM tipo 1 y presencia de prueba de anticuerpos positiva, las dosis de insulina al diagnóstico y al momento del seguimiento fueron en promedio de 0.76 Unidades/Kg/día de Insulina (No hubo cambios con el tiempo). En los pacientes con DM tipo 1 y prueba de anticuerpos negativa, las dosis de insulina al diagnóstico y al momento del seguimiento fueron en promedio de 0.61 y 0.54 Unidades/Kg/día de Insulina, respectivamente.

Al realizar el cálculo de T de Student, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos de DM (Tipo 1, tipo 1.5 y tipo 2). Se formaron primero tres grupos dependiendo del tipo de DM. Posteriormente se formaron dos grupos de pacientes con DM tipo 1 respecto a la positividad de anticuerpos AntiGAD65 y Anti ICA512 (**Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3**). Se realizó el estudio de ANOVA para valorar las medias los distintos grupos, se encontraron diferencias significativas al correlacionar las variables (**Tabla 4**).

Al realizar estudio “t de Student”, entre los 3 grupos (relacionado con la presencia de anticuerpos) lo único que fue estadísticamente significativo fue la cintura (**p=0.015**), y el péptido C al momento del diagnóstico tendió a ser significativo con **p 0.054**. Sin embargo hay diferencias que son tangibles aunque las p no sean significativas. (**Tabla 5**)

DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, un gran número de estudios multicéntricos a nivel mundial han mostrado un aumento dramático en la incidencia de aparición en la infancia de DM tipo 1 (84, 85). En la mayoría de los informes, la incidencia es mayor entre los niños más pequeños, y en conjunto con las nociones de una tasa de incidencia esta se mantiene estable o incluso disminuye en los pacientes jóvenes (12-15 años); indicando la acelerada destrucción autoinmune preclínica de la célula β a menor edad de inicio.

Con la Epidemia de Obesidad a Nivel Mundial y debido al aumento en la incidencia de DM tipo 2 en niños y adolescentes, se vuelve cada vez más difícil realizar la diferencia entre los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 al momento del diagnóstico. En el niño prepuberal delgado, se pueda asumir un diagnóstico de DM tipo 1; sin embargo, en el adolescente con sobrepeso, el realizar la diferenciación entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 puede ser difícil, es aquí donde la medición de autoanticuerpos jugaba un papel importante tanto para las decisiones terapéuticas y los enfoques educativos.

En los años 90's se reconoce a un nuevo tipo de pacientes pediátricos que presentaban cuadros de hiperglucemia, asociado a sobrepeso u obesidad, con la combinación de marcadores típicos de DM tipo 1 y DM tipo 2, a dichos pacientes se les conoció con el nombre de "Doble Diabetes (DD)" o "DM tipo 1.5" (86). Se caracterizan por la pérdida rápida de la función de las células β , poca respuesta a los medicamentos orales, y requerimientos de dosis insulina en el manejo terapéutico. Estos pacientes tienen autoanticuerpos contra ICA512, contra GAD65, o ambos; lo que indica una patogénesis autoinmune subyacente (87).

Al momento del diagnóstico, se encontró que el 68.3% de los pacientes tenía DM tipo 1, el 25% se diagnosticaron como DM tipo 2 y tan sólo el 6.7% de ellos se consideró como DM tipo 1.5 (**Figura 14**). Posteriormente, conforme a la evolución clínica y los estudios realizados, se observó que las cifras de pacientes con DM cambiaron, aumentando los cuadros de DM tipo 1.5 a 16.7%, y las de los pacientes con DM tipo 1 y 2 disminuyeron a 63.3% y 20%, respectivamente. Observando que el 100% de los que en un principio se consideraron DM tipo 1, persisten así, el 11.9% de los DM1 cambiaron a ser pacientes con DM tipo 1.5, el 13.3% de los DM2 cambia a tipo 1 y el 6.7% de los pacientes con DM tipo 2 a DM tipo 1. Con la clara observación de que los casos con DM tipo 1 están aumentando (**Figura 15**).

Debemos hacer la observación de que a pesar de las recomendaciones realizadas por la Asociación Americana de la Diabetes (2) y el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la clasificación y diagnóstico de la

DM (88) y las importantes implicaciones para las decisiones terapéuticas y educativas en cuanto a la diferenciación entre el tipo de 1, tipo 2, tipo 1.5 y diabetes monogénica; solo 37 de 60 pacientes con diagnóstico de DM se realizaron la prueba para detectar algún tipo de Anticuerpo durante su evolución.

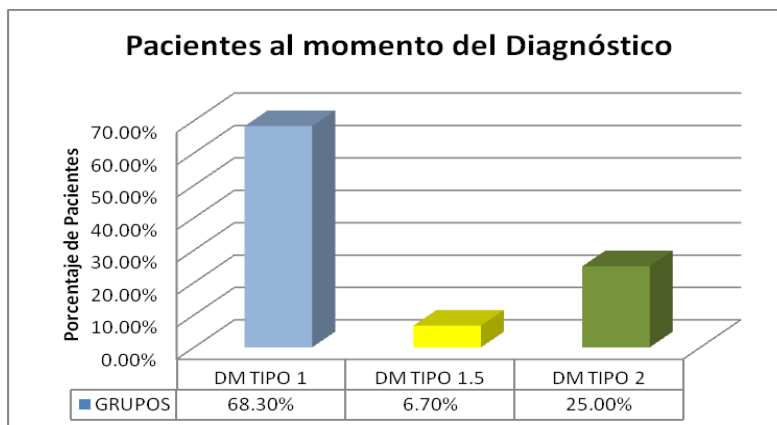


FIGURA 14. PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. Al momento del diagnóstico, se encontró que el 68.3% de los pacientes tenía DM tipo 1, el 25% se diagnosticaron como DM tipo 2 y tan sólo el 6.7% de ellos se consideró como DM tipo 1.5.

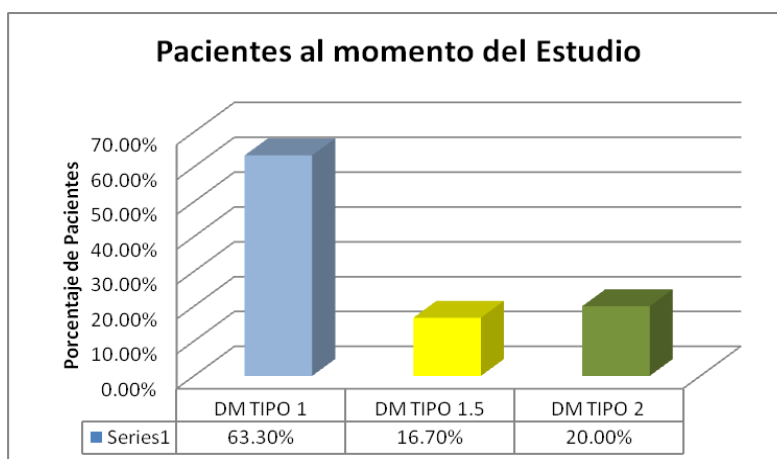


FIGURA 15. PACIENTES AL MOMENTO DEL ESTUDIO. Conforme a la evolución clínica y los estudios realizados en los pacientes se observó que las cifras de pacientes con DM cambiaron, aumentando los cuadros de DM tipo 1.5 a 16.7%, y las de los pacientes con DM tipo 1 y 2 disminuyeron a 63.3% y 20%, respectivamente.

Como mencionamos anteriormente, la incidencia de DM tanto tipo 1 como DM tipo 2 son cada vez mayores en los niños y adolescentes. Ambas son consideradas clásicamente por tener patogénesis separadas y características clínicas diferentes al momento del diagnóstico. Hasta hace poco, la DM tipo 2 se presentaba en una minoría de los pacientes pediátricos; sin embargo, con la creciente prevalencia de la obesidad, muchos niños están presentando un cuadro clínico equivalente al

presentado por los adultos con DM tipo 2 (89). En nuestra población, se encontró que el de forma general, 30% de los pacientes tenían obesidad en base a los criterios de la OMS (**Figura 5**). La cual se presentó principalmente entre los pacientes con DM tipo 2 y con DM tipo 1.5. Por lo que, el aumento en la incidencia de DM tipo 2 en niños y adolescentes es más probable que sea causado por el aumento de la obesidad y el sedentarismo en los países desarrollados (**Figura 16**).

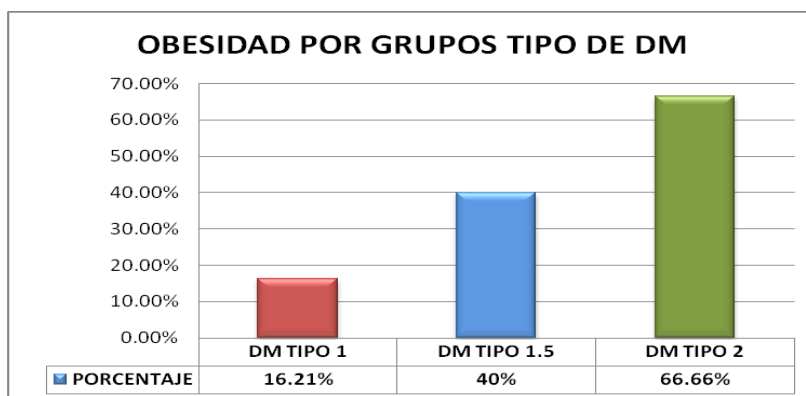


FIGURA 15. OBESIDAD POR GRUPOS DE TIPO DE DM. En los pacientes con DM tipo 1, 6 de 37 pacientes tenían obesidad (16.21%), de los pacientes con DM tipo 1.5 40% tenía obesidad y el 66.66% de los pacientes con DM tipo 2 tenían obesidad.

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI; se ha convertido en un problema global que está afectando de manera constante muchos países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. Durante la última década, se ha hecho evidente que más casos de DM de tipo 1 son diagnosticados en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, incluso antes de desarrollar hiperglucemia. En consecuencia, el diagnóstico de la diabetes tipo 1 no es fácil de colocar a causa de las características fenotípicas típicamente asociados con la DM tipo 2. Además, el aumento de la obesidad observado en los niños puede contribuir a la intensificación de la destrucción de las células B, como sugiere la hipótesis del acelerador en sujetos genéticamente susceptibles a desarrollar DM tipo 1. Modificaciones de estilo de vida, incluyendo la dieta y el ejercicio, que son relevantes para la prevención de la DM tipo 2, pueden ser importantes factores ambientales modificables también para la prevención de la DM tipo 1.

Sumado a todo esto, muchos niños se presentan con una mezcla de características clínicas de DM tipo 1 y DM tipo 2 al momento del diagnóstico, por lo que es difícil clasificarlos por tipo de diabetes y predecir su evolución clínica (87). Últimamente, incluso en los niños con DM con un cuadro que parece indistinguible de adultos con DM tipo 2, se encuentra la presencia de

autoanticuerpos asociados a DM tipo 1 con alta frecuencia, que va de un 30% a un 70% de los casos con DM (90).

Así, las diferencias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 son cada vez más borrosas, tanto etiológica y clínicamente. Un número de estudios han sugerido que las diferencias entre los dos tipos no siempre son sencillas, y en muchos casos, proceso patogénico común puede ser evidente. Cualesquiera que sean los argumentos, las dos formas de diabetes están en aumento en casi todos los países, la DM tipo 1 es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, y la DM tipo 2 está alcanzando proporciones epidémicas en todo el mundo (1).

En cuanto a lo que se refiere a la presencia de Anticuerpos en los pacientes con DM; los Anticuerpos contra células de los islotes ICA512 y los Anticuerpos contra Ácido Glutámico Descarboxilasa (GAD65), están mundialmente reconocidos como marcadores inmunológicos de DM tipo 1, con alta sensibilidad y especificidad (91). A pesar de esto, existe muy poca información sobre los niveles de dichos anticuerpos y su relación con el control de la glucemia en los pacientes con DM tipo 1; así como su relación con la fisiopatología en la destrucción de las células β , esta poco estudiada. En México, la experiencia con detección de anticuerpos en DM tipo 1 y sus aplicaciones en la prevención, detección y pronóstico de la enfermedad están limitadas.

En el Hospital infantil de México, la evaluación de un paciente con DM tipo 1, DM tipo 2 y DM tipo 1.5, se realiza de forma integral. Desde el momento del diagnóstico, dentro de los parámetros a evaluar en los pacientes se encuentra la determinación de anticuerpos contra células de los islotes pancreáticos en aquellos pacientes con probable DM tipo 1 y en los casos donde el diagnóstico es indefinido (DM tipo 1.5) o en algunos casos de DM tipo 2. Como limitantes del estudio, se ha encontrado que no todos se realizan la prueba para detección de anticuerpos durante los primeros 6 meses de diagnóstico. Dentro de los problemas que refieren los pacientes, la falta de recursos económicos es la principal causa para no realizarse dicha prueba. Por ejemplo, debemos señalar que, sólo 37 pacientes se realizaron el estudio en búsqueda de Anticuerpos Anti GAD65.

En países caucásicos, la presencia de autoanticuerpos están presentes en el 85-90% de los niños con recién diagnóstico de DM tipo1 (38,39). Siendo más específicos en cuanto al tipo de anticuerpo; ICA512 se detecta con mayor frecuencia (85%), mientras que GADA se encuentra en aproximadamente el 70% en el momento del diagnóstico de la DM tipo1 (92). Recordamos que el Hospital Infantil de México, en una serie de 90 pacientes, se observó que menos del 50% de pacientes con DM tipo 1 tienen anticuerpos positivos contra GAD65 y/o ICA512.

Esta baja frecuencia de positividad de anticuerpos podría sugerir que la respuesta de autoinmunidad atenuada en niños mexicanos permite que haya similitud en cuanto a porcentajes de niños con buen control a pesar de las limitaciones económicas mencionadas (poder adquisitivo para tiras o insulinas). Conforme a los resultados del estudio, de los pacientes con DM tipo 1, el 73.68% se realizaron la prueba en búsqueda de autoanticuerpos contra GAD65 y el 65.78% se la realizó el test para búsqueda de auto anticuerpos contra ICA512. Se encontró que el 46.42% de los pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba en búsqueda de anticuerpos contra GAD65, tuvieron resultados positivos, concordando con los resultados obtenidos anteriormente, encontrando una positividad menor al 50%. En lo que respecta a los anticuerpos contra ICA512, el 40% de los pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba tuvieron resultados positivos. Reafirmando lo mencionado previamente (**Figura 17, Figura 18**).

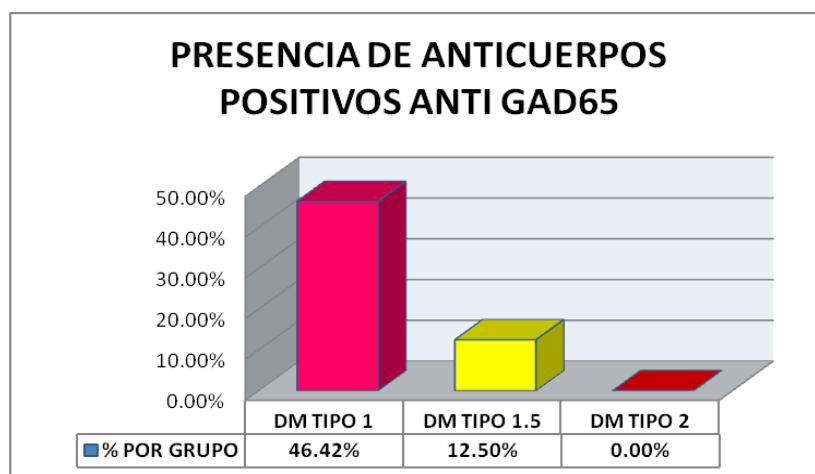


FIGURA 16. PRESENCIA DE ANTICUERPOS POSITIVOS GAD65. De los pacientes con DM tipo 1 que se realizaron la prueba 46.42% tuvieron resultados positivos, de los pacientes con DM tipo 1.5 12.5% tuvieron resultados positivos, ningún paciente con DM tipo 2 tuvo presencia de anticuerpos.

De los pacientes con DM tipo 1.5, el 80% de los pacientes se realizó la prueba en búsqueda de autoanticuerpos contra GAD65 y el 60% para búsqueda de ICA512. El 12.5% de los que se realizaron la prueba tuvieron resultados positivos para anticuerpos contra GAD65 y 16.66% fueron positivos para ICA512. Como se ha observado en este grupo de pacientes, los niveles de autoanticuerpos tiene un valor intermedio entre los encontrados en los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2. De manera general, la frecuencia de positividad de anticuerpos en estos pacientes es menor a la reportada en la literatura de los países caucásicos (en algunos reportes llega a ser del 80%); lo cual apoya nuestra idea sobre la respuesta de autoinmunidad atenuada en niños mexicanos (**Figura 17, Figura 18**).

Sólo el 8.3% de los pacientes con DM tipo 2 se realizó la prueba búsqueda de anticuerpos, ninguno presentó algún resultado positivo para anticuerpos. Es importante señalar que los reportes de la literatura y los últimos estudios en niños con DM tipo 2, indican que la presencia de autoanticuerpos como GAD65, ICA512 y IAA es común en los pacientes con DM tipo 2, con una frecuencias de alrededor de 30%, según los informes. Sin embargo, poco se sabe acerca de si la presencia de autoanticuerpos y otros marcadores de autoinmunidad en los niños que presentan DM tipo 2 en nuestro país. (**Figura 17, Figura 18**).

Los estudios en adultos si mencionan un curso de la enfermedad más agresiva, con la pérdida más rápida de C-péptido y la progresión a un tratamiento que requiere insulina, pero en niños esta poco estudiado. En México, generalmente no se realiza esta prueba para la detección de anticuerpos en los pacientes con DM tipo 2, la falta de recursos económicos es la principal causa para no realizarse la prueba (93).

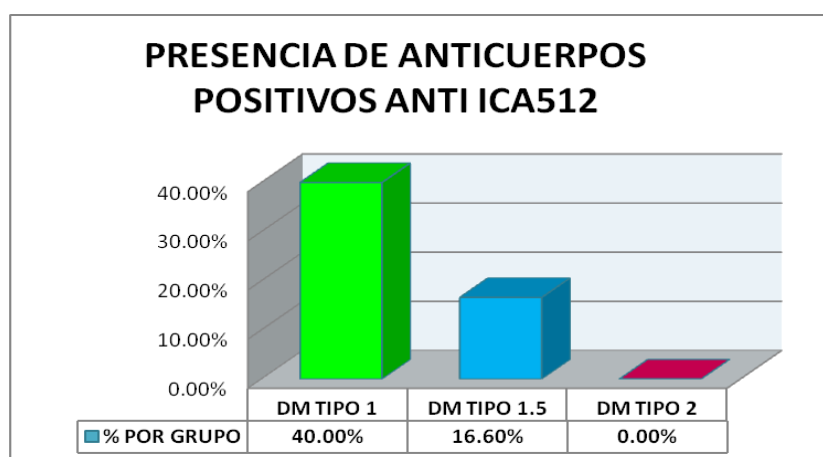


FIGURA 18. PRESENCIA DE ANTICUERPOS POSITIVOS ANTI ICA512. En los pacientes con DM tipo 1, 40% tuvieron resultados positivos y de los pacientes con DM tipo 1.5, 16.66% tuvieron resultados positivos, ningún paciente con DM tipo 2 tuvo resultados positivos.

En cuanto a la evolución de los pacientes con DM tipo 1 y la relación con positividad de anticuerpos; Peterson et al. Estudiaron una corte de pacientes con DM tipo 1; y observaron, 1 año después del diagnóstico, que la secreción de Péptido estimulada con glucagon, disminuyó un 30% más en los pacientes con DM tipo 1 y anticuerpos GAD65 positivos que en los pacientes sin presencia de dichos anticuerpos (91). En otro estudio; se encontró que pacientes con diagnóstico de Síndrome de Poliendocrinopatía Autoinmune tipo 1 (APECED) y DM tipo 1 con altos niveles de Anticuerpos GAD65+, tenían niveles de Péptido C en ayuno menores que los pacientes con DM tipo 1 sin presencia de Anticuerpos.

Además, cabe señalar que los pacientes con Anticuerpos GAD65+ necesitaban de dosis más altas de insulina para lograr un mejor control de la enfermedad (94). En cuento a nuestro estudio, se encontró que de forma general los pacientes con DM y presencia de Anticuerpos positivos, tenían niveles de Péptido C menores tanto al momento del diagnóstico como al momento de la evaluación, que los observados en los pacientes con anticuerpos negativos; demostrando la disminución en la producción de insulina por las células β pancreáticas, reflejo de una mayor destrucción, correlacionando nuestros resultados del estudio con los realizados por estudios internacionales (**Figura 19**) .

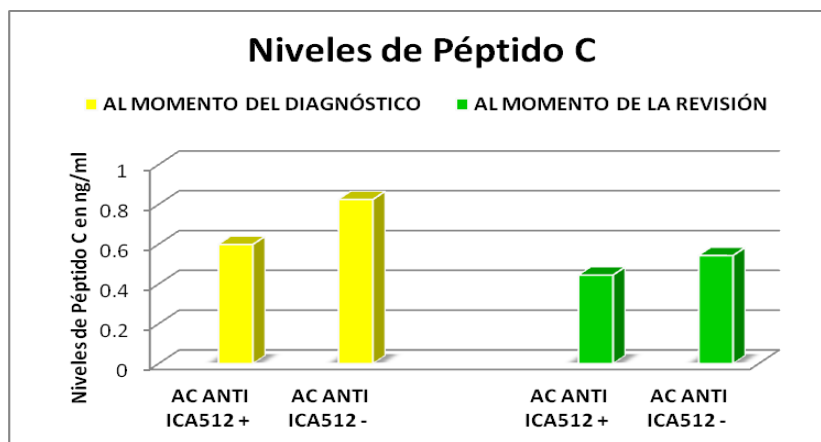


FIGURA 19. NIVELES DE PÉPTIDO C EN PACIENTES CON DM TIPO 1. De los pacientes con presencia de Anticuerpos contra GAD65 se encontró que al momento del diagnóstico tenían niveles más bajos de Péptido C (media de 0.599ng/ml) comparados con los pacientes con Dm tipo 1 con anticuerpos negativos (media de 0.825ng/ml). En cuanto al seguimiento, los niveles de Péptido C continuaban más bajos en los pacientes con una prueba positiva para anticuerpos anti GAD65 (0.445ng/ml) comparado con los pacientes con prueba para anticuerpos negativa (0.543ng/ml).

Al momento del diagnóstico, la media de los niveles de Péptido C encontrados en los 3 grupos son las siguientes con DM tipo 1, DM tipo 1.5 y DM tipo 2 fueron de 0.580ng/ml, 1.7061ng/ml y 2.845ng/ml, respectivamente. La media de los niveles de péptido C entre los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 al momento del diagnóstico encontrada en nuestra población, nos orienta a pensar que la función de las células beta en los pacientes con DM tipo 2 está mucho más conservada y al momento hay un menor daño al momento del diagnóstico.

En un estudio realizado previamente por Pozzilli P. y col., se tomo un valor de corte de los niveles de Péptido-C basal al momento del diagnóstico; definiendo arbitrariamente a los pacientes relacionando con datos clínicos como la hiperglucemia, la presencia de obesidad y sobrepeso, presencia de autoanticuerpos contra GAD65 o algún otro auto anticuerpo y los niveles de Péptido C. Se tomaron los siguientes valores de corte: niveles de Péptido-C <0,3ng/ml, como afectados por DM tipo 1; niveles de Péptido-C >0,6 ng/ml como un paciente afectado por la DM tipo 2; y por último un paciente con obesidad o

sobrepeso, hiperglucemia, la positividad para algún tipo de auto anticuerpo y alta secreción del péptido C basal (>0.3 ng/ml y <0.6 ng/ml) como afectado por DM tipo 1.5 (86). En nuestra muestra encontramos que los valores de Péptido C son más altos que los esperados, el estudio previo se realizó en pacientes de origen caucásico, lo que nos haría pensar que en pacientes mexicanos hay un menor daño, y por lo tanto una mejor función de las células β al momento del diagnóstico en los 3 grupos de pacientes.

Si realizamos una comparación de los niveles de Péptido-C con la presencia de autoanticuerpos, encontramos que fueron menores en los pacientes con presencia de anticuerpos contra ICA512 y GAD65, comparado con el grupo de pacientes con anticuerpos negativos. Los pacientes con anticuerpos no detectados en el momento del diagnóstico tenían niveles séricos de Péptido C mayores, aunque posteriormente se nota una mayor disminución de los valores de Péptido C al seguimiento. En la literatura, se reporta que los pacientes con DM tipo 1 con presencia de Anticuerpos, y un bajo nivel de péptido C al momento del diagnóstico, presentan una disminución mayor del Péptido C a los 2 años del diagnóstico que los pacientes sin anticuerpos. Es importante mencionar un estudio realizado a principios de los años 90 en Finlandia, donde se demostró que los niveles altos de Anticuerpos contra GAD65 al momento del diagnóstico, fue un factor de riesgo para presentar niveles de péptido C bajos después de dos años de haber realizado el diagnóstico de de DM tipo 1 (95) Nosotros no encontramos esta asociación, pero cabe mencionar que no se midieron niveles de anticuerpos; simplemente la presencia o la ausencia de ellos. Y se tendrán que realizar estudios posteriores que se evalúen los niveles de Anticuerpos contra GAD65 como factor de riesgo.

La detección de ICA512 y/o GAD65 al momento del diagnóstico en los pacientes con DM tipo 1 predice la necesidad de tratamiento con insulina. Los Anticuerpos contra células de los islotes ICA512 median un agresivo proceso autoinmune contra las células productoras de insulina a edades tempranas de la vida; mientras que los Anticuerpos contra GAD65, se consideran un disparador directo de la Autoinmunidad contra las células β en adolescentes y adultos jóvenes (96).

En un estudio realizado por Imagawa et al. se encontró que los pacientes con DM tipo 1 y altos niveles de Anticuerpos contra GAD65, tenían una menor secreción endógena de insulina, comparado con la pacientes con DM y niveles bajos o ausentes de Anticuerpos contra GAD65 (97). En dicho estudio también se estudiaron los páncreas de los pacientes con recién diagnóstico de DM tipo1 por medio de biopsia, encontrando que los pacientes con DM tipo 1 y anticuerpos contra GAD65+ tenían una insulinitis de mayor intensidad que los pacientes con anticuerpos contra GAD65 negativos.

En un estudio realizado en Suecia en pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 (98), se encontró que a 6 años de seguimiento, el empleo de insulina en el tratamiento fue frecuentemente más utilizado en los pacientes con ICA512 y/o GAD65 positivo al momento del diagnóstico que en aquellos pacientes sin presencia de anticuerpos.

De los pacientes con DM tipo 1 y presencia de anticuerpos, las dosis de insulina al diagnóstico y al momento del seguimiento fueron en promedio de 0.76 Unidades/Kg/día de Insulina, dichos pacientes no presentaron cambios con el tiempo. En los pacientes con DM tipo sin anticuerpos, las dosis de insulina al diagnóstico fueron menores al momento del diagnóstico, de 0.61 Unidades/Kg/día; y con el tiempo hubo una disminución del requerimiento de unidades de insulina a 0.54 Unidades/Kg/día. Relacionando dichos resultados encontramos una mayor destrucción de las células β en los pacientes en los cuales encontramos la presencia de anticuerpos positivos, lo que lleva a un incremento en las necesidades de insulina exógena al momento del diagnóstico y permanece elevados con la evolución; en comparación con los pacientes con DM sin presencia de anticuerpos, los cuales necesitan menores dosis de insulina exógena al diagnóstico y presentan una disminución en la dosis de insulina en la evolución de la enfermedad para llegar a los objetivos del tratamiento.

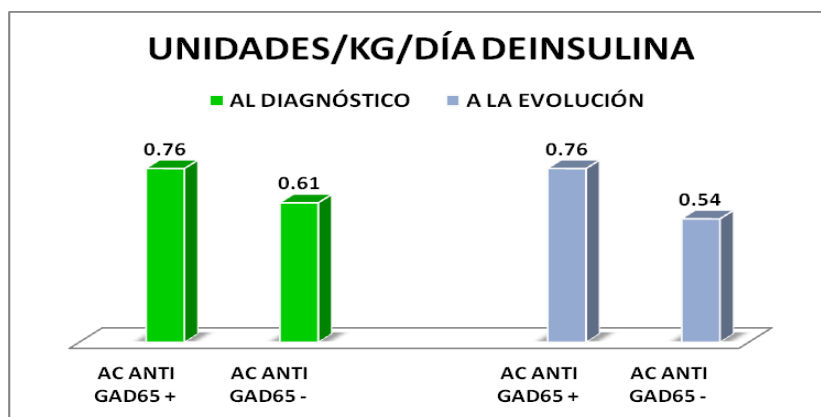


FIGURA 20. UNIDADES/KILO/DÍA DE INSULINA EN PACIENTES CON DM TIPO 1. De los pacientes con DM tipo 1 y presencia de anticuerpos, las dosis de insulina al diagnóstico y al momento del seguimiento fueron en promedio de 0.76 Unidades/Kg/día de Insulina, dichos pacientes no presentaron cambios con el tiempo. En los pacientes con DM tipo sin anticuerpos, las dosis de insulina al diagnóstico fueron menores al momento del diagnóstico, de 0.61 Unidades/Kg/día; y con el tiempo hubo una disminución del requerimiento de unidades de insulina a 0.54 Unidades/Kg/día.

Apoyando todo esto, y corroborando los resultados de nuestro estudio con la literatura; afirmamos que los pacientes con DM tipo 1 y positividad de anticuerpos tienen un mayor daño a nivel de las células productoras de insulina, causa de los

niveles bajos de Péptido C, y mayor necesidad de Unidades de insulina, para lograr un adecuado control glucémico.

Lo mencionado anteriormente está enfocado a los pacientes con DM tipo 1; sin embargo, poco se sabe acerca de que si la presencia de autoanticuerpos y otros marcadores de autoinmunidad en los niños con DM tipo 2 y el curso clínico de la enfermedad. En pacientes adultos con DM tipo 2, la presencia de autoanticuerpos ha sido bien establecido para predecir un curso más agresivo de la enfermedad, con pérdida más rápida de los niveles de C-péptido y la progresión a un tratamiento que requiere insulina, en comparación con pacientes con DM tipo 2 y autoanticuerpos negativos (98,99).

Así la medición de los marcadores autoinmunes en los niños con un tipo de DM distinto de DM tipo 1 puede ser útil para predecir un curso clínico más agresivo, como se ha demostrado previamente en el tipo de sujetos adultos con DM tipo 1.5 (95,100). En nuestro estudio encontramos la presencia Autoanticuerpos contra GAD65 en sólo un paciente con DM tipo 1.5; no encontramos relación con los niveles de Péptido C, el control de HbA1c o el uso de insulina. No se encontró pacientes con DM tipo 2 y presencia de anticuerpos en esta muestra.

Conociendo el papel fundamental de la identificación de los autoanticuerpos en el momento del diagnóstico de la DM tipo 1, y su importancia en los tipos de DM tipo 2 y 1.5; podemos hablar ahora sobre la relación de la presencia de Anticuerpos y el control de la glucemia. Se ha demostrado que, los pacientes con DM tipo 1 y bajos niveles de GAD65 tienen un mejor control glucémico, incluso requiriendo menores Unidades de Insulina, que los pacientes con DM tipo 1 y niveles altos de Anticuerpos contra GAD65 (99). Apoyando estudios previos, donde se encontró que los pacientes con DM y niveles altos de Anticuerpos contra GAD65, tenían niveles más altos de HgA1c y mayor requerimiento de Unidades de Insulina, que los pacientes con Anticuerpos negativos (97).

La Hemoglobina A1c (HbA1c) es la única medida de control glucémico que cuenta con resultados sólidos en los estudios como medida de control en la enfermedad (101). Un nivel elevado de HbA1c predice complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la DM, en “The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)”, el 96% de las complicaciones se explicaron por variaciones en la HgA1c (102). Las normas actuales para el manejo de la DM refleja la necesidad de mantener el control de la glucosa tan cerca de lo normal como sea posible, siempre y cuando se tenga en cuenta los riesgos de un manejo intensivo, como es el caso de la hipoglucemia en niños pequeños.

La mayoría de las recomendaciones para el control glucémico se han obtenido de los estudios realizados en pacientes adultos con DM (aunque en algunos casos se

incluyen a pacientes adolescentes), se debe tener claro que el objetivo ideal de los niveles de glucosa en sangre en los niños y adolescentes era generalmente el mismo que para los adultos. Las nuevas guías de la ADA (American Diabetes Association) para el cuidado de los niños y adolescentes con DM tipo 1, toman en cuenta los grupos de edad, los riesgos y los cambios en el desarrollo para establecer los objetivos de Hemoglobina A1c en el manejo de los paciente pediátricos con DM tipo dependiendo de estos parámetros (103).

Todos los niños con DM tipo 1 deben tener por lo menos 1 medida de HbA1c al año; idealmente se debe realizar de 4 a 6 medidas al año en niños menores de 6 años y 3 a 4 medidas en pacientes mayores. Un objetivo promedio en todos los grupos de edad es un valor de HbA1c <7.5% (98); pero, tomando en cuenta lo menciono anteriormente, cada paciente deberá tener sus objetivos de HbA1c individuales, con el objetivo de lograr valores cerca de lo normal evitando llegar a hipoglucemia (104). Con un valor de HbA1c <7.5%, de forma global, sólo el 40% de los pacientes se encontraron con adecuado control (**Figura 21**). La medida de control de <7.5% se encontró en 39.47% de los pacientes con DM tipo 1, el de los pacientes con DM tipo 2 en el 50% de los pacientes y, por último, el control de menos de 7.5% se encontró en 30% de los pacientes con DM tipo 1.5 (**Figura 7**).

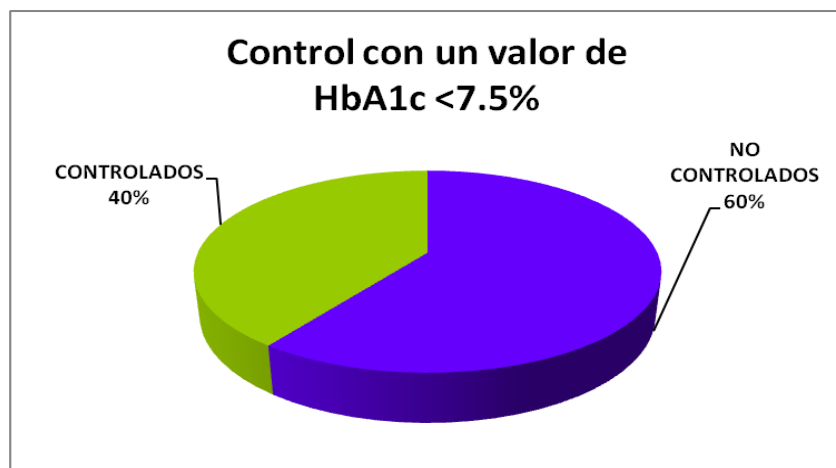


FIGURA 21. CONTROL CON UN VALOR DE HgA1c <7.5% . Con un valor de HbA1c <7.5%, de forma global, sólo el 40% de los pacientes se encontraron con adecuado control.

Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad se tomaron 3 niveles de HbA1c como medida de control y se clasifico según la edad del paciente, como recomiendan las nuevas guías de la ADA. Primero, los niveles de HbA1c, se valoraron como medida de control glucemico dependiendo de los objetivos según la edad, se dividió a los pacientes en 3 grupos: (0-6años) HbA1c <8.5%, (6-12años) HbA1c <8% y (13-19años) HbA1c <7.5% (103). Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad, de forma Global, sólo el 45% de los pacientes se encontraron con control (**Figura 22**). El control en los pacientes con DM tipo 1 se encuentra en el 47.36%, el de los pacientes con DM tipo 2 en el 50% de los

pacientes y, por último, el control en los pacientes con DM tipo 1.5 es de 30% (Figura 6).



FIGURA 22. CONTROL POR GRUPOS DE EDAD SEGÚN LA ADA. Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad se tomaron 3 niveles de HbA1c como medida de control y se clasifico según la edad del paciente, como recomiendan las nuevas guías de la ADA. Primero, los niveles de HbA1c, se valoraron como medida de control glucemico dependiendo de los objetivos según la edad, se dividió a los pacientes en 3 grupos: (0-6años) HbA1c <8.5%, (6-12años) HbA1c <8% y (13-19años) HbA1c <7.5% (103). Según el nivel de HbA1c y los grupos de edad, de forma Global, sólo el 45% de los pacientes se encontraron con control.

Tomando en cuenta los niveles de HbA1c < 6.5%, sólo el 20% de los pacientes se encontraron con control. El control en los pacientes con DM tipo 1 se encontró en el 15.78% de los pacientes y en 33.33% de los pacientes con DM tipo 2. El control en los pacientes con DM tipo 1.5 fue de 20% de los pacientes (Figura 23).

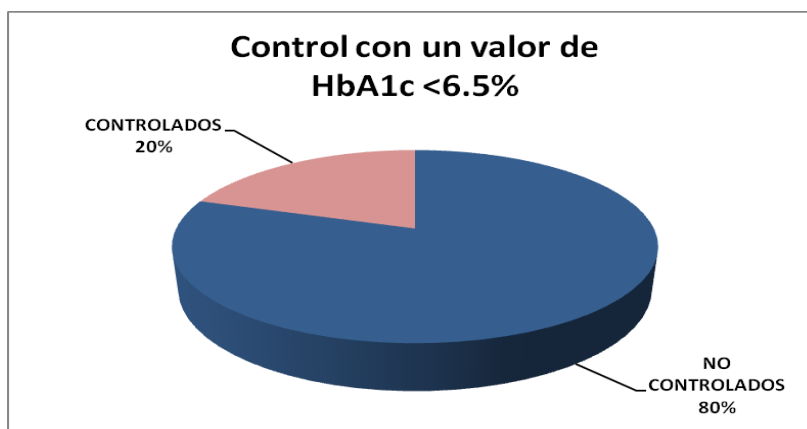


FIGURA 23. CONTROL CON UN VALOR DE HbA1c <6.5%. Tomando en cuenta los niveles de HbA1c < 6.5%, sólo el 20% de los pacientes se encontraron con control.

Se realizaron comparaciones entre los grupos con la presencia de Anticuerpos Positivos y Negativos encontrando que el mejor control se observó en aquellos

pacientes negativos para la presencia de anticuerpos. El porcentaje de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 negativos “controlados”, según Niveles HbA1c por edad fue de 60%, según nivel es de HbA1c < 7.5% 60%, según niveles de HbA1c <6.5% 33.33%. El porcentaje de los porcentajes de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 positivos “controlados” según Niveles HbA1c por edad fue de 30.7%, según niveles de HbA1c < 7.5% 15.38%, según niveles de HbA1c <6.5% 0%. **(Figura 13, Figura 24, Figura 25)** Así, los niveles de HbA1c en los pacientes con prueba de anticuerpos vs GAD65 eran menores; por lo que el porcentaje de pacientes controlados, era mayor en los pacientes sin anticuerpos que en pacientes con prueba de anticuerpos positivos.

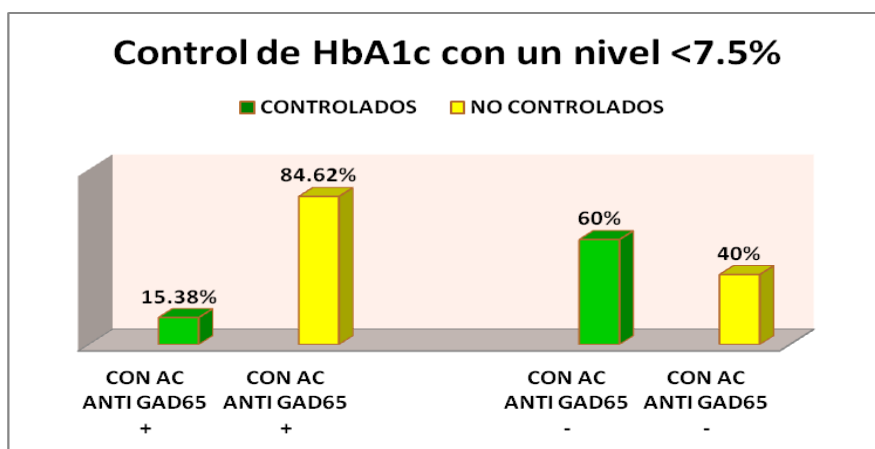


FIGURA 24. CONTROL DE HbA1c CON UN NIVEL <7.5%. . El porcentaje de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 negativos “controlados”, según nivel es de HbA1c < 7.5% fue de 60%, comparado con 15.38% de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 positivos “controlados”.

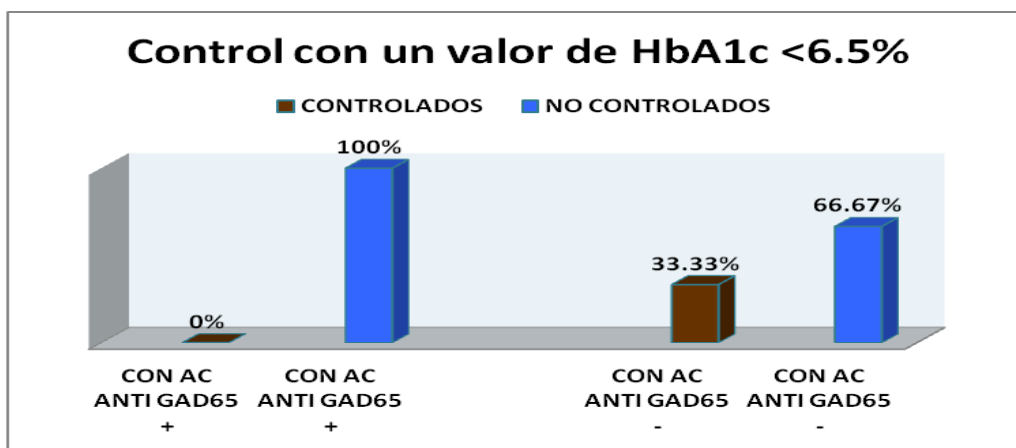


FIGURA 25. CONTROL DE HbA1c CON UN NIVEL <6.5%. . El porcentaje de pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 negativos “controlados”, según nivel es de HbA1c < 6.5% fue de 33.33%. Ningún pacientes con prueba de anticuerpos contra GAD65 positivos se clasifico como “controlado”.

La Cetoacidosis Diabética (CAD), resulta de una deficiencia absoluta o relativa de insulina; así como de los efectos combinados del incremento de niveles de hormonas contra reguladoras: catecolaminas, glucagon, cortisol, hormona del crecimiento (105). Existe una amplia variedad geográfica en cuanto a la presentación de CAD en el momento del diagnóstico de DM; en Europa y América del Norte, la frecuencia es de un 15 a 70% de los casos de DM tipo 1 en niños y adolescentes (106).

La presentación de CAD en el momento del diagnóstico es más común en niños pequeños (<5 años), y en niños en quienes su familia no tiene acceso a cuidados médicos, por razones económicas o sociales (107). Al momento del diagnóstico se encontró que en total 33 pacientes debutaron con un cuadro de CAD (55%). Haciendo una diferencial en cuanto al tipo de DM se encuentra que cerca del 70% de los pacientes con DM tipo 1 (71%) debutan con un cuadro de CAD, por lo que los resultados del estudio se relacionan con lo reportado en la literatura sobre la frecuencia de CAD en pacientes con DM tipo 1 (**Figura 26**).

Si buscamos la frecuencia de CAD al momento del diagnóstico en los pacientes con DM tipo 2; en promedio el 30% de los niños con DM tipo 2 presentan un cuadro de cetoacidosis en el momento del diagnóstico (89). Muchos requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. En nuestra población, encontramos que el 16.6% de los pacientes con DM tipo 2 presentaron un cuadro de CAD al momento del diagnóstico. El 40% de los pacientes con DM tipo 1.5 debutaron con un cuadro de CAD.

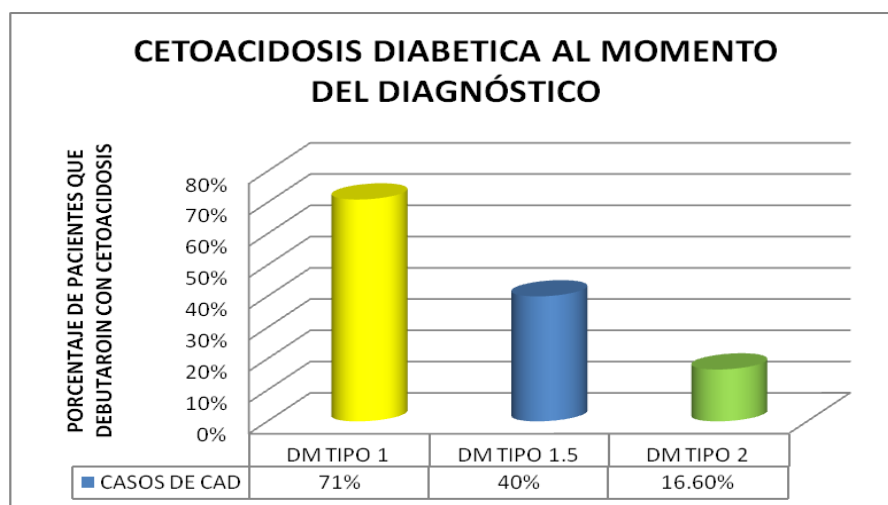


FIGURA 26. CETOACIDOSIS DIABÉTICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. En cuanto a presentación de la enfermedad, al momento del diagnóstico se encontró que 33 pacientes debutaron con un cuadro de con cetoacidosis diabética (CAD) (55%). Haciendo una diferencial en cuanto al tipo de DM se encuentra que cerca del 70% de los pacientes con DM tipo 1 (71%) debutan con un cuadro de CAD, el 40% de los pacientes con DM tipo 1.5 debutaron con un cuadro de CAD, mientras que sólo el 16.6% de los pacientes con DM tipo 2 presentaron un cuadro de CAD al momento del diagnóstico

En cuanto a la etapa neonatal, encontramos reportes en la literatura que relaciona el peso al nacer con el riesgo de desarrollar DM tipo 1. Un estudio realizado en Noruega en 2001 encontró correlación casi lineal entre la tasa de incidencia de la diabetes tipo 1 y el peso al nacer (108). El riesgo de la DM tipo 1 fue superior en más de dos veces en los niños con peso al nacer >4,500 gramos en comparación con los recién nacidos con peso al nacer menor (<2.000 gramos). En “The Childhood Diabetes in Finland Study”, los niños, de 15 años de edad que desarrollaron DM tipo 1 fueron más pesados y más altos durante toda la infancia que los niños controles de la misma edad (109).

Las observaciones epidemiológicas más recientes sugieren que el alto peso al nacer podría posiblemente resultar de un efecto moderador en el crecimiento intrauterino de los genotipos de HLA que confieren un alto riesgo de DM (110). El peso al nacer en nuestra muestra haciendo una diferenciación dentro de los 3 grupos, encontramos que el promedio de peso al nacer de los DM tipo 1 es de 3,067.76 gramos, siendo el más bajo de los promedios comparándolo con los pacientes con DM tipo 2 de 3,326.67 gramos y en los pacientes con DM tipo 1.5 de 3,210 gramos.

Por otro lado, una alta proporción de niños con DM tipo 1 tiene además de los autoanticuerpos o específicos contra la enfermedad, autoanticuerpos característicos de otras enfermedades autoinmunes. El hipotiroidismo primario debido a tiroiditis autoinmune ocurre en 3-8% de los niños y adolescentes con DM tipo 1.

Los anticuerpos anti tiroideos se presentan en los primeros años de la enfermedad hasta en más del 25% de los pacientes con DM tipo 1, pudiendo predecir el desarrollo de hipotiroidismo, son más frecuentes en mujeres que en hombres y tienden a aparecer acompañando a el brote puberal. En nuestra muestra se encontró que el 8.3% de los pacientes tenían hipotiroidismo, con lo que las frecuencias coinciden con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES.

Los niños y adolescentes tienen características y necesidades que dictan las diferentes normas de atención en el cuidado y el manejo de la DM en la Infancia. El manejo de la enfermedad es integral y multidisciplinario; debe hacer diferencias entre los diferentes grupos de edad; por ejemplo, las consecuencias de eventos de hipoglucemia son claramente diferentes entre adultos y niños, los riesgos de complicaciones son probablemente influenciado por la pubertad, y los objetivos de la educación necesita ser ajustados a la edad y etapa de desarrollo del paciente con Diabetes.

La obesidad infantil es uno de los principales problemas de salud en nuestro país, el aumento de pacientes obesos con DM trae consigo que al momento del diagnóstico, sea difícil clasificar a los pacientes por tipo de diabetes y predecir su evolución clínica; las diferencias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 son cada vez más limitadas, la aparición de la DM tipo 1.5 como enfermedad mostró que tal vez nos encontremos ante diversas presentaciones de una misma enfermedad; todavía se necesitan grandes avances en nuestro país para poder alcanzar los objetivos en el diagnóstico y la evolución de la DM en la infancia.

En cuanto al momento del diagnóstico, existe un nuevo desafío para la investigación y el trabajo clínico de los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus. En este momento, es difícil reconocer por clínica si un paciente tiene DM tipo 1, DM tipo 2 o si se trata de un caso de DM tipo 1.5. La explicación es debida a que el aumento de la obesidad infantil (en asociación con otros factores ambientales) juega un papel en el cambio de fenotipo de DM tipo 1 en los niños y adolescentes. Lo más importante es tener en mente que debemos hacerle frente a un nuevo tipo de DM, lo que hace tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico difícil para los médicos encargados de cuidar de los pacientes pediátricos con esta enfermedad; y que se necesita de estudio minucioso de cada paciente para realizar un correcto diagnóstico y brindar un adecuado tratamiento, que mejore el pronóstico y disminuya las complicaciones de la enfermedad, mejorando a la vez la calidad de vida de cada paciente.

En cuanto a lo que se refiere a la presencia de Anticuerpos en los pacientes con DM; en nuestro país, la experiencia en la detección de anticuerpos al momento del diagnóstico de un paciente pediátrico con DM y sus aplicaciones en la prevención, detección y pronóstico de la enfermedad están limitados. Principalmente, los problemas sociales y económicos en nuestra población, son los factores para limitar el completo abordaje de los pacientes con DM.

En países caucásicos, los estudios realizados reportan la presencia de autoanticuerpos en un gran número de pacientes al momento del diagnóstico de la enfermedad, existen estudios que han demostrado la frecuencia de auto anticuerpos en los diferentes grupos de DM. En México hay una baja frecuencia de positividad de anticuerpos, tanto en pacientes con DM tipo 1, DM tipo 2 y DM tipo 1.5. Pero se necesitan más estudios que apoyen la idea de que la respuesta de autoinmunidad es menor en niños mexicanos.

La presencia de auto anticuerpos es predictiva para una disminución en la función de las células β pancreáticas y un mayor daño al momento del diagnóstico, medidas como un péptido C al momento del diagnóstico. La presencia de Anticuerpos contra GAD65 e ICA512 en los pacientes con DM es un factor de riesgo para disminución de la función de las células beta

El la DM tipo 1, los pacientes con Anticuerpos tipo 1 al momento del diagnóstico (GAD65 o ICA512), tienen una presentación de la enfermedad más agresiva; con un niveles de péptido C más bajos, un menor control de la enfermedad (tomando en cuenta los diferentes objetivos dependiendo de los reportes en la literatura) y utilizan mayores dosis de insulina, comparados con los pacientes sin anticuerpos.

En niños mexicanos con diabetes, existe una baja positividad de Anticuerpos, y su presencia se asocia a menor tamaño de cintura y menores niveles de péptido C, así como a una mayor HbA1c (clínicamente significativa aunque estadísticamente no lo haya sido), eso nos indica que cuando hay evidencia franca de un proceso autoinmune, hay disminución de la grasa abdominal de forma importante y el péptido C disminuido y por lo tanto de insulina, causando mayores niveles de HbA1c.

Por otro lado, es importante considerar la posibilidad de un nuevo tipo de diabetes infantil, la cual puede ser por una autoinmunidad latente que se precipita por el sobrepeso o bien, ser el reflejo de una errónea programación metabólica in útero que adelanta la pérdida de la función pancreática, lo cual los hace verse como niños con DM tipo 2 pero requerir insulina en una etapa muy temprana como niños con DM tipo 1.

Por último, es importante señalar que los niños y adolescentes con cualquier tipo de DM deben conocer los objetivos en el manejo tratamiento de la enfermedad, como cifras de un adecuado control de glicemia, como una HbA1c <7.5% (o en su caso, dependiendo del equipo encargado de su manejo, objetivos adecuados dependiendo del grupo de edad). Recordando que en el cuidado de los niños y adolescentes con diabetes, la participación de los adultos es de vital importancia para el manejo y control de la enfermedad.

CRONOGRAMA

	INICIO	TERMINO
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	JUNIO 2011	JUNIO 2012
ENTREGA DE RESULTADOS		AGOSTO 2012
ANÁLISIS DE RESULTADOS	AGOSTO 2012	SEPTIEMBRE 2012
ESCRIBIR DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	SEPTIEMBRE 2012	DICIEMBRE 2013
PRESENTACIÓN DEL ESCRITO FINAL		MAYO 2013
ESCRIBIR ARTICULO	MAYO 2013	AGOSTO 2013

ANEXOS

TABLA 1. Datos Generales de los pacientes con DM tipo 1. DM tipo 1.5 y DM tipo

	Promedio DE	intervalo
Peso al nacer (g)	3143 ± 491	2010 – 3143
Inicio de alimentación complementaria (meses)	5 ± 1	2 – 8
Peso (kg)	41 ± 20	10-99
Peso en percentiles	65 ± 25	5 – 97
Estatura percentil	60 ± 27	5 -95
IMC percentil	65 ± 25	5 -95

TABLA 2. Datos Generales por tipo de DM tipo 1. DM tipo 1.5 y DM tipo.

	Diabetes			p
	Tipo 1 n=38	Tipo 2 n=10	Tipo 1.5 n=12	
Peso al nacer (g)	3067 ± 501	3326 ± 406	3210 ± 525	0.257
Inicio alimentación (meses)	5 ± 1	5.7 ± 1	4 ± 1	0.045
Peso p	60 ± 25	81 ± 15	70 ± 25	0.032
Estatura p	55 ± 25	70 ± 25	60 ± 30	0.528
IMC p	60 ±25	80 ±19	70 ±25	0.073
Energía total (kcal)	1857 ± 476	2200 ± 364	1920 ±373	0.073
Apego dieta %	68 ±17	64 ±10	62 ± 20	0.628
Apego ejercicio %	45.5 ± 35	41 ±38	42 ± 37	0.918
Apego dieta 2	72 ± 15	67±13	57 ± 20	0.031
HbA1C (dx)	9.1 ± 3	6.7 ± 1	9 ± 3	0.040

TABLA 3. ASOCIACIÓN DEL TIPO DE DIABETES VS OTRAS VARIABLES N(%)

		Diabetes		
		1	2	INESPECÍFICA
ACSGAD p= 0.160	POSITIVO	15 (54)	1 (100)	7 (87)
ICA 512 p=0.426	POSITIVO	10 (40)	0 (0)	1 (17)
Peso al nacer p=0.614	Bajo peso	5 (13)	0 (0)	1 (10)
	Normal	23 (61)	7 (58)	5 (50)
	Alto peso	10 (26)	5 (42)	4 (40)
Peso al nacer dicotomizado p=0.835	Eutróficos	23 (61)	7 (53)	5 (50)
	Bajo y alto peso	15 (40)	5 (42)	5 (50)
Obesidad p=0.003	0	31 (84)	4 (33)	6 (60)
	1	6 (16)	8 (67)	4 (40)
Pérdida de peso p=0.120	0	28(74)	5 (42)	6 (60)
	1	10 (26)	7 (53)	4 (40)
Cetoacidosis p=0.002	0	11 (29)	10(83)	6 (60)
	1	27 (71)	2 (17)	4 (40)
Hiporexia p=0.035	0	36 (95)	8 (67)	8 (80)
	1	2 (5)	4 (33)	2 (20)
Poliuria p=0.431	0	13(34)	2(17)	4 (40)
	1	25 (26)	10(83)	6 (60)
Polidipsia p=0.431	0	13 (34)	2(17)	4 (40)
	1			
Polifagia p=0.608	0	21(55)	8 (67)	7(70)
	1			
Dislipidemia p=0.018	0	35 (92)	7(58)	7 (70)
	1			

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PAN	Between Groups	664789.715	2	332394.857	1.392	.257
	Within Groups	1.362E7	57	238874.588		
	Total	1.428E7	59			
SM (MESES)	Between Groups	129.923	2	64.961	1.242	.297
	Within Groups	2981.477	57	52.307		
	Total	3111.400	59			
ABLACTACION (MESES)	Between Groups	13.105	2	6.553	3.284	.045
	Within Groups	113.745	57	1.996		
	Total	126.850	59			
EDAD DX	Between Groups	168.995	2	84.497	6.490	.003
	Within Groups	742.118	57	13.020		
	Total	911.113	59			
TIEMPO EVOL (SEM)	Between Groups	17.715	2	8.857	1.726	.187
	Within Groups	292.468	57	5.131		
	Total	310.183	59			

No. Dosis dia	Between Groups	14.317	2	7.158	5.999	.004
	Within Groups	68.017	57	1.193		
	Total	82.333	59			
PESO	Between Groups	5857.786	2	2928.893	8.786	.000
	Within Groups	19001.835	57	333.366		
	Total	24859.622	59			
TALLA	Between Groups	13714.977	2	6857.489	5.341	.007
	Within Groups	73185.873	57	1283.963		
	Total	86900.850	59			
VEL CRECIM (P)	Between Groups	16.693	2	8.347	1.655	.239
	Within Groups	50.447	10	5.045		
	Total	67.140	12			
CINTURA	Between Groups	1948.035	2	974.018	10.747	.000
	Within Groups	3081.615	34	90.636		
	Total	5029.650	36			
HbA1C (DX)	Between Groups	45.489	2	22.744	3.395	.040
	Within Groups	381.812	57	6.698		

	Total	427.301	59			
PEPTIDO C DX	Between Groups	49.683	2	24.841	19.994	.000
	Within Groups	70.821	57	1.242		
	Total	120.503	59			
EDAD SEGUIMIENTO	Between Groups	140.056	2	70.028	5.756	.005
	Within Groups	693.514	57	12.167		
	Total	833.570	59			
PESO	Between Groups	6283.380	2	3141.690	11.478	.000
	Within Groups	15601.109	57	273.704		
	Total	21884.489	59			
TALLA	Between Groups	8029.568	2	4014.784	5.139	.009
	Within Groups	44527.274	57	781.180		
	Total	52556.842	59			
TIEMPO DE EVOL.	Between Groups	3.160	2	1.580	.592	.557
	Within Groups	152.100	57	2.668		
	Total	155.259	59			

TABLA 4. ESTUDIO ANOVA ENTRE LOS 3 GRUPOS (DM TIPO 1, DM TIPO 2 Y DM TIPO 1.5) SE RESALTAN LOS RESULTADOS QUE SON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL COMPARAR LAS MEDIAS ENTRE LOS 3 GRUPOS.

TABLA 5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS TRES GRUPOS (DM TIPO 1, DM TIPO2 Y DM TIPO 1.5) Y LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS

Group Statistics						
	unAcpositivo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
PAN	dimension1	.00	22	3079.32	515.826	109.975
		1.00	15	3142.67	479.616	123.836
SM (MESES)	dimension1	.00	22	7.00	5.381	1.147
		1.00	15	6.47	5.357	1.383
ABLACTACION (MESES)	dimension1	.00	22	4.82	1.296	.276
		1.00	15	4.73	1.387	.358
CINTURA	dimension1	.00	12	72.28	8.291	2.393
		1.00	11	62.05	10.199	3.075
HbA1c (DX)	dimension1	.00	22	7.773	2.3546	.5020
		1.00	15	9.065	2.3986	.6193
PEPTIDO C DX	dimension1	.00	22	1.334	1.6002	.3412
		1.00	15	.595	.5351	.1382
EDAD SEGUIMIENTO	dimension1	.00	22	11.286	3.6758	.7837
		1.00	15	11.927	4.0758	1.0524
EDAD HbA1c	dimension1	.00	22	11.095	3.6577	.7798
		1.00	15	11.547	4.0746	1.0521
TIEMPO DE EVOL.	dimension1	.00	22	2.432	1.6643	.3548
		1.00	15	2.353	1.5113	.3902
PEPTIDO C	dimension1	.00	21	.78	.757	.165
		1.00	15	.60	.944	.244
INSULINA (UKDO)	dimension1	.00	17	.63	.247	.060
		1.00	15	.73	.325	.084
IMC (P)	dimension1	.00	20	64.45	24.034	5.374
		1.00	15	60.27	29.839	7.704
INSULINA (UKDO)	dimension1	.00	17	.61	.277	.067
		1.00	15	.73	.235	.061
CINTURA	dimension1	.00	16	71.03	10.196	2.549
		1.00	12	68.29	9.808	2.831

BIBLIOGRAFÍA

1. Craiga ME, Hattersleyb A, Donaghuec KC: Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009: 10 (Suppl. 12): 3–12.
2. 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 32: S62–S67.
3. Couper JJ, Donaghue KC. Phases of Diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009: 10 (Suppl. 12): 13–16.
4. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-1685.
5. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, and Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009: 10 (Suppl. 12): 118–133.
6. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care* 1999: 22: 345–54.
7. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J.Clin Endocrinol Metab* 2006: 91: 401–404.
8. Miller J, Silverstein JH, RosenbloomAL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: LIFSHITZ F (ed) *Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1*. New York: Marcel Dekker 2007: pp 169–188.
9. 2006. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 23: 857–866.
10. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A, Simell S, Korhonen S, Ilonen J, Simel O, KNIP M. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004: 27: 676–681.
11. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soiltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009: 373: 2027–2033.
12. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, Edvardssons S, Landin-Olsson M. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2008: 82: 247–255.

13. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693–700.
14. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823–830.
15. 1998. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 41: 1151–1156.
16. Dorman JS, Steenkiste AR, O’Leary LA, Mc Carthy BJ, Foley TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg. *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 17–22.
17. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*.
18. Olmos P, A’Hern R, Heaton DA, Willward BA, Risley D, Pyke DA, Leslie RD. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747–750.
19. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
20. Lorenzen T, Pocio TF, Hougaard P, Nerup J. Longterm risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 321–327.
21. Gillespie KM, Gale EA, Bingleu PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
22. King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16:157–177.
23. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL: Prevalence and trend in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288:1728–1732.
24. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346:802–810, 2004.

25. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trend in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 288:1728–1732, 2002.
26. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 113:475–482, 2004.
27. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362–2374, 2004.
28. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT-K, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI: The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:108–113, 2004.
29. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 107:1448–1453, 2003.
30. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23:381–389, 2000.
31. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 22:345–354, 1999.
32. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358:221–229, 2001.
33. Mathis D, Benoist C: Back to central tolerance. *Immunity* 20:509–516, 2004.
34. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 619–633.
35. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Moraha G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009.
36. Lambert AP, Gillespie KM, Thompson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, Bingley PJ. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte

antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043.

37. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360 –1368, 1986
38. Sabbah E, savola K, Ebeling T, Kumala P, Vahasalo P, Ilonen J, Salmela PI, Knip M. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1326–1332.
39. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998; 47: 1857–1866.
40. Gunsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Reviews of Infectious Diseases* 1985; 7(Suppl 1): S170–S176.
41. Lonrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P, Hyypia T, Akerblom HK, Hyoty H Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol* 2000; 61: 214–220.
42. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1143–1151.
43. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829–837.
44. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720.
45. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721–1728.
46. Hyponen E, Lara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
47. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U: Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabete Metab Res Rev* 20:150 –157, 2004.

48. Isermann B, Ritzel R, Zorn M, Schilling T, Nawroth PP. Autoantibodies in Diabetes Mellitus: Current Utility and Perspectives. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 483-490
49. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Zieger A. Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S25-S31.
50. Kupila A, Muona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, Korhonen S, Kimpimaki T, Sjoroos M, Ilonen J, Knip M, Simell O: Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologia* 44:290–297, 2001.
51. Knip M, Åkerblom HK 1998 IDDM prevention trials in progress—a critical assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:371–377.
52. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG: Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 140:882– 886, 2004.
53. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 114:589–597, 2004.
54. Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4572– 4579, 2002
55. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M: Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 89:3896 –3902, 2004.
56. Bonifacio E, Scirpoli M, Kredel K, Fuchtenbusch M, Ziegler AG. Early autoantibody responses in prediabetes are IgG1 dominated and suggest antigen-specific regulation. *J Immunol* 163:525–532, 1999.
57. Naserke HE, Bonifacio E, Ziegler AG. Prevalence, characteristics and diabetes risk associated with transient maternally acquired islet antibodies and persistent islet antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4826–4833, 2001.
58. Hamalainen AM, Ronkainen MS, Akerblom HK, Knip M. Postnatal elimination of transplacentally acquired disease-associated antibodies in infants born to families with type 1 diabetes. The Finnish TRIGR Study Group: Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4249–4253, 2000.

59. Palmer JP , Asplin CM , Clemons P , Lyen K , Tatpati O , Raghu PK , Paquette TL . Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment . Science 1983; 222: 1337 – 1339.
60. Verge CF , Howard NJ , Rowley MJ , Mackay IR , Zimmet PZ , Egan M, Hulinska H , Hulinsky I , Silvestrini RA , Kamath S . Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study . Diabetologia 1994; 37: 1113 – 1120.
61. 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 1997; 46: 1701 – 1710.
62. Greenbaum CJ , Palmer JP , Kuglin B , Kolb H . Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by enzymelinked immunosorbent assay: results of the Fourth International Workshop on the Standardization of Insulin Autoantibody Measurement . J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 1040 – 1044.
63. Hagopian WA , Michelsen B , Karlsen AE , Larsen F , Moody A , Grubin CE , Rowe R , Petersen J , MacEvoy R , Lernmark A . Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65,000-M(r) rather than the 67,000-M(r) isoforma of glutamic acid decarboxylase . Diabetes 1993 ; 42 : 631 – 636
64. Brooking H , Ananieva-Jordanova R , Arnold C , Amoroso M , Powell M, Betterle C , Zanchetta R , Furmaniak J , Smith BR . A sensitive non-isotopic assay for GAD65 autoantibodies . Clin Chim Acta 2003 ; 331 : 55 – 59.
65. Mziaut H , Trajkovski M , Kersting S , Ehninger A , Altkruger A , Lemaitre RP , Schmidt D , Saeger HD , Lee MS , Drechsel DN , Muller S , Solimena M . Synergy of glucose and growth hormone signalling in islet cells through ICA512 and STAT5. Nat Cell Biol 2006; 8: 435 – 445.
66. Wiest-Ladenburger U , Hartmann R , Hartmann U , Berling K , Bohm BO , Richter 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 – 571.
67. Achenbach P , Warncke K , Reiter J , Naserke HE , Williams AJ , Bingley PJ , Bonifacio E , Ziegler AG . Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. Diabetes 2004; 53 : 384 – 392
68. Krischer JP , Cuthbertson DD , Yu L , Orban T , Maclaren N , Jackson R , Winter WE , Schatz DA , Palmer JP , Eisenbarth GS . Screening strategies for the

identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes . J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 :103 – 108.

69. Bonifacio E , Genovese S , Braghi S , Bazzigaluppi E , Lampasona V , Bingley PJ , Rogge L , Pastore MR , Bognetti E , Bottazzo GF . Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity . Diabetologia 1995 ; 38 : 816 – 822.

70. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Solte'sz G, the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009;373:2027–2033

71. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology, Fifth Edition, Volume One: Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Hypoglycemia. 2006.

72. Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group: Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 346:685–689, 2002.

73. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet 363:925–931,2004.

74. Ezio B, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler A. IDDM1 and Multiple Family History of Type 1 Diabetes Combine to Identify Neonates at High Risk for Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 11; 2695-2700.

75. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E: Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 48:460 - 468, 1999.

76. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, McDuffie RS, Hamman RF, Klingensmith G, Eisenbarth GS, Erlich HA. 1996, Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). Diabetologia 39:807–812

78. Kupila A, Muona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, Korhonen S, Kimpimaki T, Sjoroos M, Ilonen J, Knip M, Simell O: Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort. Diabetologia 44:290 –297, 2001.

79. Cambuli V, Incani M, Cossu E, Congiu T, Scano F, Pilia S, Sentinelli F, Tiberti, Cavallo G, Loche S, Baroni M. Prevalence of Type 1 Diabetes Autoantibodies

(GADA, IA2, and IAA) in Overweight and Obese Children. *Diabetes Care* 2010; 33: 4: 820-822.

80. Unwin N, Whiting D, Guariguata L, Hennis A, Husseini A, Linong J, Kissimova-Skarbek K, Libman I, Mayer-Davis E, Motala A, Narayan V, Ramachandran A, Roglic G, Shaw J, Wareham N, Zhang P. *IDF Diabetes Atlas 2011*. International Diabetes Federation, 2011.

81. Gale EA. Dying of diabetes. *Lancet* 2006, 368 (9548): 1626-1628.

82. *IDF Life for a Child Programme Annual Report 2011*. Jean Claude Mbanya, President 2009-2012. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium 2011.

83. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, 59p, WHO/NCD/NCS/99.2

84. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 Diabetes Worldwide 1990-1999. *Diabetes Med* 2006;23:857-866

85. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 Diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373.

86. Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, Autoimmunity, and Double Diabetes in Youth. *DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011*

87. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes*;4:110e3.2003

88. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva. Ref Type: Report. 1999.

89. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*;136:664e72. 2000.

90. Umpaichitra V, Banerji M, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*:525e30.2002.

91. Petersen JS, Dyrberg T, Karlens AE, Molvig J, Michelsen B, Nerup J, Mandrup-Poulsen T, the Canadian-European Randomized Control Trial Group: Glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in prediction of pi-cell function and

remission in recent onset IDDM after cyclosporin treatment: the Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 43:1291-1296,1994

92. Sabbah E, Kulmala P, Vcijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf H, Akerblom HK, Knip M, Diabetes Associated Autoantibodies in Relation to Clinical Characteristics and Natural Course in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 84, No. 5, Finland 1999.

93. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:102e5.

94. Tuomi T, Bjorses P, Falorni A, Partanen J, Perheentupa J, Lernmark A, Miettinen A: Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 81:1488-1494,1996

95. Törn C., Landin-Olsson M., Lernmark, JA., Palmer P., Arnqvist, HJ., Blohme G., Lithner B., Littorin B, Nyström L, Scherstén B, Sundkvist G., Wibell L, Östman J. Prognostic Factors for the Course of β - Cell Function in Autoimmune Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 85, No. 12. The Swedish Medical Council, The Novo Nordisk Foundation, the Swedish Diabetes Association, the Malmo Diabetes Association, the Lundströms Foundation, and the Stig Alme's Foundation. Sweden, September 2000:

96. Sabbah E, Kulmala P, Vcijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf H, Akerblom HK, Knip M, Childhood Diabetes in Finland Study Group: Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes, *J Clin Endocrinol Metab* 81:2455-2459, 1996.

97. Imagawa A, Itoh N, Wiguri M, Miyagawa J, Yamamoto K, Nakajitna H, Namba M, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Immunohistological abnormalities in islets paralleled GAD antibodies and further deterioration of clinical features in recent-onset IDDM patients. *Diabetes* 46 (Suppl. 1):7A, 1997

98. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M. Islet Cell and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies present at Diagnosis of Diabetes Predict the Need for Insulin Treatment, Sweden. *Diabetes Care*, 22:3 March 1999

99. Robert D. Heldtke, Kimberly D., Horvath et al. Antibodies to GAD and Glycemic Control in Recent-Onset IDDM. *Diabetes care*, Vol 20, Num. 12. December 1997.

100. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288e93.

101. Rewers M, Pihoker C, Dohaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabet* 2009;10.
102. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial—revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
103. American Diabetes Association/Silverstein et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. (Statement of the ADA). *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212
104. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004; 10: 36–52.
105. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006 Dec; 29(12): 2739–48.
106. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410–5.
107. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A63, 2005.
108. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Søvik O, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes, Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001;322:889–892.
109. Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; 23:1755–1760.
110. Larsson HE, Lynch K, Lernmark B, et al. Diabetes-associated HLA genotypes affect birthweight in the general population. *Diabetologia* 2005;48:1484–1491.