



11213
8
24
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**EVALUACION GENETICO - ENDOCRINOLOGICA EN
DIABETES MELLITUS TIPO II DE APARICION EN
LA JUVENTUD**

(M. O. D. Y.)

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
PRESENTADA POR:
GEORGE ELADIO VARGAS AGRAMONTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.,

MARZO, 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Pags.

Antecedentes.....	1
Objetivos generales.....	5
Objetivos específicos.....	5
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de no inclusión.....	6
Ubicación espacio temporal.....	7
Tamaño de la muestra.....	7
Especificación de las variables	8
Consideraciones éticas.....	9
Métodos.....	10
Resultados.....	14
Cuadros, gráficas y figuras.....	22
Discusión.....	55
Conclusiones.....	62
Resumen.....	63
Bibliografía.....	

ANTECEDENTES

El conocimiento de la diabetes que afecta hoy en día a 100 millones de personas en el mundo, se remonta a los albores de la medicina, encontrándose su descripción en los papiros egipcios de Ebers (siglo XVI A.C.) y en los escritos procedentes de la China, India y Japón. En el siglo III D.C. un médico griego le da el nombre de diabetes ("pasar a través de") y en el siglo XVII se agrega el apellido mellitus (miel) al conocerse la presencia de azúcar en la orina. A través de siglos se reconoce su tendencia hereditaria "que pasaba junto a la semilla", y sus dos grandes variedades clínicas: una, con síntomas clásicos de hiperglucemia y rápida evolución hacia la muerte y otra, más crónica con "torpor, indolencia y corpulencia".(1) En el siglo XIX, los experimentos clásicos de Von Mering y Minkowski claramente demostraron el papel del páncreas en la prevención de la diabetes, llegando Banting, Best y Colip a crear los primeros preparados de insulina que posteriormente se comercializaron.(2,3) En el presente siglo el avance científico en biología celular, genética, inmunología y metabolismo han permitido una mejor comprensión de su fisiopatología y una terapia más eficiente y racional.(4)

Actualmente es indudable que el nombre de diabetes mellitus agrupa un conjunto de entidades nosológicas que comparten como signo común la hiperglucemia, con etiología, modalidades clínicas y requerimientos terapéuticos diversos.(5) Del grupo heterogéneo de diabetes mellitus idiopática se han distinguido dos modalidades clínicas:

- 1- diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I: la cual es la más grave del punto de vista metabólico, tiende a aparecer en edades tempranas de la vida y para la cual se conoce un factor hereditario relacionado con el sistema HLA, dado que el 90% de los sujetos afectados son portadores de los HLA DR3, DR4 o ambos simultáneamente, lo que parece conferirles susceptibilidad a factores ambientales que de un modo no bien esclarecido

desencadena un proceso autoinmune, que concluye con la destrucción de las células de los islotes de Langerhans, ausencia de insulina endógena y completa dependencia de insulina para mantener los procesos vitales.(1)

2- diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II: la cual es la más frecuente, comienza en la edad media o avanzada, y parece presentar un fuerte componente hereditario, con concordancia en gemelos idénticos cercana al 100%, sin que se conozca relación con el sistema HLA, ni con el gen de la insulina. Se reconocen 2 defectos fisiológicos fundamentales: secreción anormal de insulina y resistencia a su acción periférica. Ha sido frustrante para los científicos la falta de avances significativos en los últimos decenios en la patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), aceptándose que dicha entidad engloba a una variedad heterogénea de pacientes con modalidades clínicas y probablemente genéticas diferentes.(1)

Existe una subclase especial de la DMNID, reconocido por Fajans en 1960 al cual se le denominó posteriormente MODY, por las siglas en inglés de Maturity Onset Diabetes of the Young, y en español, diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud, que se caracteriza por:

- inicio antes de los 25 años.
- ser no insulino dependiente por lo menos 2 años después del diagnóstico.
- ausencia de cetosis.
- herencia autosómica dominante.(4-11)

Encontrándose múltiples controversias con respecto al comportamiento genético, racial, clínico, hormonal y a la existencia o no de complicaciones en pacientes con dicha entidad y sus familiares. En cuanto al comportamiento genético, algunos investigadores han informado que existiría alguna asociación con los antígenos de histocompatibilidad HLA A3, Bw15, DR2 y DR7, otros, por el contrario, no han encontrado alguna.(12,13,18,34) En ese mismo orden de ideas, está demostrado que el gen de la insulina no está ligado a la enfermedad y no hay clara evidencia

de que exista un defecto congénito en el receptor insulínico.
(14-17)

En cuanto al cuadro clínico de presentación, además del patrón clásico que cumple todas las características descritas previamente, se ha reportado una forma atípica en negros del sudeste de los Estados Unidos de América, que debuta con un curso clínico inusual, con hiperglucemia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cetonuria, cetoacidosis, insulino dependencia transitoria que disminuye por periodos indefinidos posterior al diagnóstico, sin anticuerpos anticélulas del islote, y con herencia autosómico dominante la cual se ha clasificado como una forma de la diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud.(18)

También a pesar de ser criterio diagnóstico el patrón autosómico dominante, existen reportes aislados donde se señala la aparición esporádica de dicha entidad.(19,20)

Con respecto al comportamiento metabólico, hay publicaciones que muestran diferentes patrones de secreción de insulina posterior a la carga oral de glucosa, aseverándose que en aquellos sujetos en los que la respuesta es baja o tardía comparada con los controles tienden a requerir dieta, hipoglucemiantes e insulina regularmente, mientras que los que presentan valores superiores a los controles no llegan a requerir insulina exógena para su manejo.(21-23) Estos patrones de comportamiento tienden a seguir una tendencia familiar, ligada al HLA según unos, aunque otros lo refutan.(11,24,25)

Existen escasos estudios en los hijos de estos pacientes, los cuales son imprescindibles de efectuar para detectar si son portadores de la patología y evitar que sean tratados innecesariamente con insulino terapia, conociéndose que aunque en el estadio prediabético los niveles de respuesta insulínica son heterogeneos, existen bajos niveles de péptido c que pueden ser identificados años antes de la aparición de diabetes en los susceptibles.(26-30)

Al hacerse alusión a las complicaciones, se ha descrito que la

existencia de enfermedades vasculares no es uniforme en estos individuos, encontrándose reportes con alta frecuencia de micro y macroangiopatía en algunas familias y otras que escapan a las mismas. (7.31.32)

Se ha señalado también diferencias raciales en la distribución de esta enfermedad, reportándose 0.15% de los diabéticos en la República Democrática Alemana, 0.5% en Inglaterra, 0.46% en Chile y en un 4.8% en la India, en poblaciones hospitalarias. (32.20)

En virtud de los antecedentes señalados, la ausencia de información publicada en México sobre esta variedad y dado que el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza tiene una amplia cobertura de diabéticos, se efectuó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, cuya población se obtuvo de los pacientes que acuden a la consulta externa de Endocrinología del señalado hospital, a quienes se les había diagnosticado diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud, efectuándosele un internamiento posterior para valoración clínica, realización de carga oral de glucosa con determinación hormonal, estudios básicos de laboratorios (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos y depuración de creatinina con albuminuria), valoración oftalmológica, determinación de antígenos de histocompatibilidad HLA A, B, C, DR y DQ, además de haberse llenado un cuestionario para conocer su descendencia disponible para la realización de los mismos estudios que en el caso propósito, pretendiendo con esto proporcionar datos estadísticos locales e iniciar estudios longitudinales que describan las características del comportamiento del paciente diabético tipo II de aparición en la juventud en México.

OBJETIVOS GENERALES

1-Describir las características clínicas, hormonales y haplotípicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud y sus familiares en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1-Describir las edades al momento del diagnóstico, causas precipitantes, tratamientos requeridos y complicaciones agudas y crónicas en pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud y sus familiares.

2-Detectar, mediante la carga oral de glucosa, las alteraciones existentes en familiares asintomáticos de diabéticos tipo II de aparición en la juventud.

3-Describir, durante la carga oral de glucosa, el patrón de secreción de insulina, péptido c, hormona del crecimiento y cortisol en pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud y sus familiares y compararlos con controles sanos.

4-Describir el haplotipo de los pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud y sus familiares y determinar si en ellos es un marcador genético de la enfermedad.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud, que aceptaron participar en el estudio, los cuales, por lo menos, reunieron las siguientes características :

- inicio antes de los 25 años.
- patrón de herencia autosómico dominante.
- ser no insulino dependiente por lo menos 2 años posterior al diagnóstico.
- ausencia de cetosis.
- controlados de glucemia.
- ausencia clínica de proceso infeccioso interrecurrente.
- factibilidad de realización de estudio familiar.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud, con las siguientes características :

- inicio de la enfermedad después de los 25 años.
- menos de 2 años transcurridos posterior al diagnóstico.
- descontrolados de glucemia.
- evidencia clínica de proceso infeccioso agudo y/o crónico.
- rechazan la realización de estudio personal y/o familiar.
- estar embarazadas.
- ingesta de medicamentos que afecten la tolerancia a la glucosa, en los 3 meses previos al estudio.

UBICACION ESPACIO TEMPORAL

Esta investigación se efectuó en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, con la colaboración de los departamentos de Unidad de Transplante y Anatomía Patológica, tanto como de los laboratorios de Inmunología, Medicina Nuclear y Central del mencionado hospital y del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, lugares estos donde se llevaron a cabo los estudios descritos.

La realización de estos estudios fue durante los meses de Marzo a Agosto de 1990.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fue un estudio de captación abierta durante los meses de Marzo a Junio de 1990.

ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES

Variables independientes :

- diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud (MODY).
- familiares sanos.
- diabetes mellitus tipo II clásica, curvas de tolerancia no diagnósticas, intolerancia a carbohidratos (diabetes No MODY).
- controles sanos.

Variables dependientes :

- glucosa sérica.
- insulina sérica.
- péptido c sérico.
- hormona del crecimiento sérica.
- cortisol sérico.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todo paciente o familiar incluido en este trabajo fue informado por el investigador responsable sobre la naturaleza y objeto del mismo, de las evaluaciones a realizarse y de los beneficios y riesgos potenciales, debiendo firmar la hoja de consentimiento que establece el Instituto Mexicano del Seguro Social, quedando en libertad de suspender el estudio en el momento que considerará pertinente.

METODOS

La carga oral de glucosa se efectuó en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, posterior a 3 días de dieta habitual, en el caso de los familiares sanos y a suspensión de hipoglucemiantes e insulina 36 horas previas, en el caso de los diabéticos, administrándose 75 gramos en adultos, o 1.75 grs./kilogramo de peso en niños de solución glucosada al 50%, despues de por lo menos 12 horas de ayuno. Se interpretaron de acuerdo a los criterios de los National Institutes of Health (NIH) National Diabetes Data Group (NDDG), quienes consideran, en adultos, los siguientes diagnósticos :

- 1- CURVA NORMAL : cuando existe glucemia basal menor de 115 mg/dl, una glucemia a las 0.5, 1 o 1.5 horas menor de 200 mg/dl y a las 2 horas, menor de 140 mg/dl.
- 2- INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS : cuando hay una glucemia basal menor de 140 mg/dl, una glucemia a las 0.5, 1 o 1.5 horas mayor o igual a 200 mg/dl y a las 2 horas, entre 140 y 199 mg/dl.
- 3- DIABETES MELLITUS : cuando se encuentra glucemia en ayunas mayor que 140 mg/dl, los niveles a las 0.5, 1 o 1.5 horas mayor o igual a 200 mg/dl y a las 2 horas, mayor o igual a 200 mg/dl.
- 4- CURVA NO DIAGNOSTICA : cuando los niveles de glucosa durante la carga oral son mayores que los considerados normales, pero menores que los requeridos para diagnosticar una intolerancia a carbohidratos.

En el caso de los menores de 16 años, se consideraron los siguientes diagnósticos :

- 1- CURVA NORMAL : si los niveles de glucosa basales eran menores que 130 mg/dl y a las 2 horas, menores que 140 mg/dl.
- 2- DIABETES MELLITUS : si la glucemia en ayunas era mayor que 140 mg/dl, a las 2 horas, mayor que 200 mg/dl y a las 0.5, 1 o 1.5 horas, mayor que 200 mg/dl.
- 3- CURVA NO DIAGNOSTICA : cuando los niveles de glucosa durante la carga fueron mayores que los denominados normales y menores que los requeridos para diagnosticar diabetes mellitus. (38)

nivel socioeconómico, alimentación y actividad física era similar a los de las familias estudiadas, sin antecedentes de diabetes mellitus en 3 generaciones previas, sin ingesta de medicamento alguno que afectara la tolerancia a la glucosa 3 meses previos al estudio y con preparación análoga a los familiares sanos.

2- FAMILIARES SANOS : todos los individuos estudiados, cuya carga oral de glucosa estuvo dentro de los límites de la normalidad.

3- DIABETES MODY : pacientes conocidos o detectados mediante la carga oral de glucosa, quienes tuvieran diabetes de inicio antes de los 35 años.

4- DIABETES NO MODY : pacientes con curvas de tolerancia no diagnósticas, basales normales, con intolerancia a carbohidratos con o sin basales normales, con diabetes mellitus tipo II, o con diabetes MODY, basales normales.

Se parearon en grupos, en la medida de las posibilidades por el reducido número, de acuerdo a índice de masa corporal, edad y sexo, sin existir diferencias estadísticamente significativas, mediante prueba de comparación de muestras independientes a través de la distribución T, en los dos primeros, ni por prueba de comparación de proporciones, en el caso del sexo. Las excepciones al pareado fueron la edad entre los controles sanos obesos y familiares sanos obesos y el índice de masa corporal, entre controles sanos no obesos y familiares sanos no obesos.

En el caso de los menores de 16 años, se separaron en solo 2 categorías :

1- FAMILIARES SANOS : aquellos en que la carga oral de glucosa resultó normal. Este grupo se subdividió a su vez en obesos y no obesos.

2- CURVA NO DIAGNOSTICA, BASAL NORMAL : aquellos que, aunque tenían glucemia basal normal, el comportamiento restante de la curva sobrepasaba los límites de la normalidad.

Los resultados se colectaron en un formulario, con recolección de datos en hojas tabuladas, efectuándose el análisis estadístico con el programa The Number Cruncher Statistical Analysis System, versión 3.1, mediante la prueba de U de Mann-Whitney para dos colas, estableciéndose el nivel de P menor de 0.05. (51,52)

Los resultados de los antígenos de histocompatibilidad se compararon en cada una de las familias estudiadas, entre la paciente propósito y sus familiares cosanguíneos en primer grado, analizándose, si estos últimos compartían uno, dos o ningún haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad, con el caso índice.

RESULTADOS

Se captaron, durante los meses de Marzo a Abril de 1990, seis pacientes con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud, de los cuales solo dos individuos reunieron los criterios de inclusión establecidos. He aquí las características clínicas mas notables de las historias familiares y los diagnósticos establecidos posterior a la carga oral de glucosa.

HISTORIAS CLINICAS

FAMILIA A : (figura 1) En la primera generación, el sujeto I.1, según información histórica, se diagnosticó como diabético MODY a los 30 años de edad, al cursar con poliuria y polidipsia, siendo tratado con dieta e hipoglucomiantes orales, cursando con retinopatía, cataratas metabólicas en ambos ojos y úlcera plantar en pie derecho, falleciendo con insuficiencia renal crónica a los 60 años ; su esposa, I.2, es diabética tipo II diagnosticada a los 41 años, posterior a tener poliuria y polidipsia, siendo tratada con dieta e hipoglucomiantes orales por 17 años y actualmente, con 65 años, obesa, con un índice de masa corporal de 35 kg/mts², siendo tratada con insulina hace 8 años, cursando retinopatía proliferativa grado I en ambos ojos y datos clínicos de neuropatía periférica. Además de tener hipertensión arterial sistémica controlada con alfa-metildopa 1 tableta/día y clortalidona 1 tableta/día. En la generación II, existen 3 pacientes con diabetes mellitus MODY, II.5, II.7 y II.1. La paciente II.5 fue diagnosticada como diabética a los 32 años al presentar ampulla en pie izquierdo, estando bajo tratamiento con dieta por unos 7 años y desde hace 3 años con mínima dosis de hipoglucomiantes ; Hoy día, tiene 40 años, índice de masa corporal de 24 kg/mts², cursando solo con datos clínicos compatibles con neuropatía periférica. La paciente II.7, se detectó diabética en su tercer embarazo a los 30 años de edad, habiéndose tratado con dieta durante 5 años y actualmente, con 38

años, con un índice de masa corporal de 23 kg/mts² manejada con bajas dosis de hipoglucemiantes. La paciente II.11 fue diagnosticada mediante la realización de la carga oral de glucosa en este estudio, teniendo 34 años de edad, obesidad con índice de masa corporal de 33 kg/mts², hipertensión arterial sistémica tratada con inhibidor de enzima convertasa (capotena) 25 mg/día y prolactinoma manejado con bromocriptina 2.5 mg/3 veces/día.

En la generación III, la paciente III.1, tiene 23 años de edad, obesidad con índice de masa corporal de 29 kg/mts² y curva de tolerancia no diagnóstica realizada en este estudio y la paciente III.12, caso propósito, tiene diabetes mellitus MODY de 2.5 años de evolución, diagnosticada a los 19 años de edad al presentar ampulla en pie derecho, encontrándose hiperglucemia en los estudios de laboratorio de escrutinio al ser internada, sin cursar con cuadro de polis, tratándose en ese entonces con hipoglucemiantes orales, glibencamida 50 mg con cada comida por unos 6 meses ; actualmente tiene índice de masa corporal de 25 kg/mts², tratada solo con dieta y sin complicaciones crónicas.

FAMILIA B : (figura 2) En la primera generación, la paciente I.2, se diagnosticó con diabetes mellitus MODY a los 30 años, al cursar con cuadro de poliuria y polidipsia, falleciendo a los 65 años con insuficiencia renal crónica y retinopatía en ambos ojos, según información histórica : de su primera unión conyugal, tuvo una hija, paciente II.1, la cual padece diabetes mellitus tipo II diagnosticada a los 42 años, al tener manifestaciones de poliuria, polidipsia y cefaleas, siendo tratada desde entonces con hipoglucemiantes orales, tolbutamida 5 mg/2 veces/día. Actualmente, tiene 44 años o índice de masa corporal de 24 kg/mts². En la primera generación, el sujeto I.3 tiene 76 años, obeso, con índice de masa corporal de 40 kg/mts² y curva de tolerancia no diagnóstica con glucemia basal normal. En la segunda generación, el individuo II.4, tiene 36 años, obeso con índice de masa corporal de 35 kg/mts² con curva de tolerancia diabética con basales normales, estando asintomático. La paciente II.6 tiene 32 años, es obesa con índice de masa corporal de 35

kg/mts², padece de púrpura trombocitopénica ideopática hace 5 años estando bajo tratamiento con prednisona 25 mg/día, y cursa con intolerancia a carbohidratos con niveles basales normales. La paciente II.7, caso índice, tiene 30 años de edad, obesidad con índice de masa corporal de 26 kg/mts², cursando con diabetes mellitus MODY diagnosticada a los 11 años de edad, al cursar con poliuria, polidipsia y polifagia. Actualmente tiene retinopatía proliferativa en ambos ojos e insuficiencia renal crónica con depuración promedio de 17 mililitros/minuto. Además cursa con hipertensión arterial sistémica secundaria, estando bajo manejo con dieta adecuada y calcio antagonista (nifedipina) 10 mg/3 veces/día. El paciente II.8 cuenta con 28 años de edad, es obeso con índice de masa corporal de 28 kg/mts², asintomático, con diabetes mellitus MODY, de acuerdo a la curva de tolerancia realizada. En la generación III, los niños III.5 y III.7 ambos tienen curva de tolerancia no diagnóstica, con niveles basales normales.

Los resultados de las depuraciones de creatinina en orina de 24 horas, excepto en los casos descritos, se encontraron dentro de los límites normales. De manera similar, la valoración oftalmológica resultó normal en todos los estudiados, salvo en los casos en los que se describen alteraciones.

CURVAS DE TOLERANCIA A GLUCOSA ORAL

En la familia A (cuadro no.1), se efectuaron 25 cargas orales de glucosa, confirmándose 4 diabéticos conocidos previamente (I.2, II.5, II.7 y III.12) y detectándose una diabetes mellitus MODY (II.11) y una curva de tolerancia no diagnóstica (III.1); en la familia B (cuadro no.2), se realizaron 10 cargas orales de glucosa, confirmándose 2 diabéticos conocidos (II.1 y II.7) y detectándose 3 curvas de tolerancia no diagnósticas, con basales normales (I.3, III.5 y III.7), 1 diabetes MODY con basales normales, 1 intolerancia a carbohidratos con determinaciones basales normales y una diabetes mellitus MODY.

GLUCOSA

En el cuadro no. 3 se encuentran la edad, sexo, índice de masa corporal y los niveles de glucosa en los grupos estudiados. Al comparar los controles sanos no obesos tanto con los familiares sanos no obesos como con los No MODY no obesos no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los valores encontrados. En ese mismo grupo, los MODY no obesos tuvieron niveles de glucosa mayores que sus controles en todos los momentos ($P < 0.01$). En los obesos, al comparar cada grupo con sus controles, los familiares sanos no difirieron en ningún valor, los MODY tuvieron concentraciones mayores en todas las determinaciones ($P < 0.001$) y los No Mody tuvieron niveles mayores con significancia a partir de la primera hora ($P < 0.004$)

INSULINA

Las concentraciones de esta hormona aparecen en el cuadro no. 4, notándose al confrontar controles sanos con los familiares sanos, tanto obesos como no obesos, la similitud en sus valores numéricos, sin diferencia significativa alguna. De forma parecida, sucede al comparar el grupo de los No MODY con los controles sanos. Al contrario, al comparar los MODY no obesos con los controles sanos no obesos, existe una tendencia a mostrar niveles menores de la hormona a lo largo de la curva, destacándose a las 0.5 horas (8.2 ± 6.7 vs. 38.0 ± 23.7 uU/ml.) y 1 hora (9.7 ± 7.8 vs. 38.1 ± 39.3 uU/ml) en los que son significativamente menores ($P < 0.05$). En los MODY obesos, los promedios de insulina tienden a ser menores en el transcurrir del tiempo con respecto a los controles, con la excepción de las determinaciones basales en los que son significativamente mayores (27.3 ± 7.0 vs. 9.6 ± 9.8 uU/ml, $P < 0.05$). Para determinar si existe en diabéticos MODY mestizos mexicanos, la conocida asociación obesidad-hiperinsulinismo, se compararon los obesos MODY con los no obesos MODY, encontrándose como se aprecia en la gráfica 4-C, medias mayores en todos los tiempos en los obesos, con diferencia estadísticamente

significativa a la media hora (41.4 ± 24.2 vs. 8.2 ± 6.7 uU/ml, $P < 0.04$) una hora, (40.5 ± 1.8 vs. 9.7 ± 7.8 uU/ml, $P < 0.04$) y a las dos horas (48.7 ± 19.3 vs. 15.2 ± 12.1 uU/ml, $P < 0.04$) (53-55).

PEPTIDO C

Los valores de péptido c están en el cuadro no.5, llamando la atención aquí 2 tendencias: La primera, el paralelismo existente en las determinaciones reportadas en los controles sanos y los familiares sanos, sin diferencia estadística alguna, y la segunda, en los diabéticos MODY, cuyas medias son menores que sus controles sanos, solo alcanzando diferencias significativas en los no obesos a la primera hora (7.9 ± 3.6 vs. 4.6 pmol/ml, $P < 0.01$).

HORMONA DEL CRECIMIENTO

El cuadro no.6 muestra los niveles de hormona del crecimiento durante la carga oral de glucosa de todos los individuos estudiados, notándose como es de esperarse, un incremento tardío en las concentraciones de esta hormona, sin existir ninguna diferencia significativa entre los grupos, solo destacándose la ausencia de esa elevación en el grupo de los obesos. Los valores basales fueron normales.

CORTISOL

Como se visualiza en el cuadro no.7, las concentraciones de cortisol al compararse cada grupo con los controles respectivos, no difirieron en ningún punto de la curva, apreciándose una progresiva reducción a medida que transcurre el tiempo, como es el comportamiento usual. Las determinaciones en ayunas estuvieron dentro de márgenes de la normalidad.

CURVAS DE TOLERANCIA A GLUCOSA ORAL EN MENORES DE 16 AÑOS

GLUCOSA

Como se aprecia en el cuadro no.8. de los 8 niños estudiados, solamente 2 de ellos mostraron alteraciones, la cual consistió en curvas de tolerancia no diagnósticas con basales dentro de límites de la normalidad, fundamentadas por la hiperglucemia mayor de 200 mg/dl en todo momento posterior a la carga oral de glucosa.

INSULINA

En el cuadro no.9 se nota en los familiares sanos no obesos una elevación esperable a la media hora y tendencia paulatina al descenso a medida que progresa el tiempo. En el obeso sano, llama la atención el progresivo ascenso en los niveles de insulina, con su mayor pico a las dos horas, análogo a la respuesta encontrada en los MODY adultos. De forma simil. se destaca tambien el comportamiento de los dos niños con las curvas no diagnósticas.

PEPTIDO C

Al visualizar los resultados de las concentraciones del péptido c (cuadro no.9). se nota en los familiares sanos un incremento durante la primera hora con tendencia a descender a los valores precarga posteriormente. En el niño obeso y los dos sujetos con curvas no diagnósticas, se reitera la tendencia señalada con respecto a sus determinaciones insulínicas, viéndose de nuevo, el ascenso retrasado a las dos horas en sus concentraciones, cuando normalmente se espera un decremento.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

Las concentraciones de esta hormona se encuentran en el cuadro no.11, observándose en todos los reportados, una reducción progresiva que llega al máximo a la hora post-carga y una tendencia subsecuente al incremento, en sus valores promedio. Los valores basales están dentro de la normalidad.

CORTISOL

En el cuadro no.12, se aprecia en todos los niños estudiados, un descenso de los niveles de cortisol durante la primera hora de la carga oral, seguido por retorno subsecuente a sus niveles basales. Sus determinaciones en ayunas son normales.

HAPLOTIPOS

FAMILIA A : Como se observa en la figura no.3, el caso índice, tiene el haplotipo A2 B12 Cw4 DR7 DQw2, proveniente de su padre, y el haplotipo A31 B35 Cw4 DR8 DQw3, transmitido por su madre, quien padece también de MODY. Este último haplotipo, b, se encuentra presente en dos de sus hermanos sanos (III.14 y III.15), quienes tienen 18 y 17 años respectivamente. Ese haplotipo, A31 B35 Cw4 DR8 DQw3, también fue heredado por dos tíos del propósito (II.7 y II.9), la primera con MODY y el segundo, sin ninguna alteración aparente. La abuela, I.2, quien tiene diabetes mellitus tipo II clásica, diagnosticada como tal por su aparición a los 41 años, cursa de manera similar con el haplotipo señalado.

FAMILIA B : Como se evidencia en la figura no.4, el caso propósito, II.7, presentó el haplotipo A9 B15 Cw1 DR3 DQw2, heredado de su padre, y el haplotipo A2 B16 Cw3 DR8 DQw3, originario de su madre, la cual falleció teniendo MODY. Sus hermanos, II.1, con diabetes mellitus tipo II clásica diagnosticada a los 42 años, II.6 con intolerancia a carbohidratos

con basales normales y 11.8 con diabetes MODY, son haplotípicamente idénticos al caso índice.

En ambas familias se repiten dos eventos : primero, la existencia de un haplotipo que marca diversas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y segundo, se reitera la incertidumbre sobre los límites etéreos para considerar una diabetes mellitus MODY y una diabetes mellitus no insulino dependiente clásica, dada la presencia en cada una de las familias, de un caso de diabetes mellitus tipo II clásica con aparición despues de los 40 años con identidad haplotípica con individuos MODY de su familia.

CUADROS . GRAFICAS Y FIGURAS

Cuadro No. 1

Características clínicas de familia A con diabetes mellitus MODY

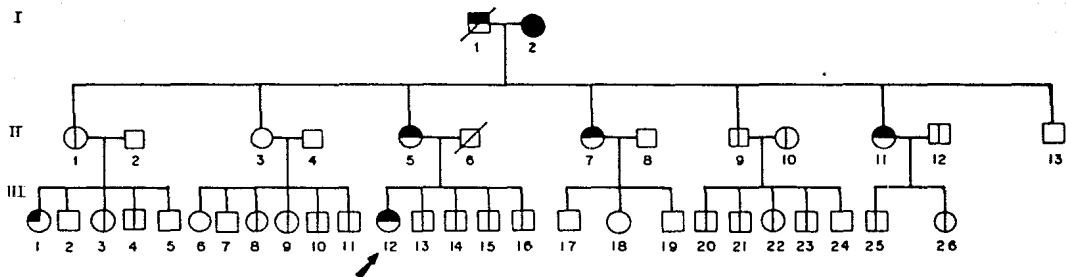
PACIENTE	CARGA ORAL GLUCOSA	EDAD dx	IMC	Tx	COMPLICACIONES
I. 1	MODY	30	—	D, H	R, N
I. 2	DM II	41	35	D, H, I	R, n, C
II. 1	N	45	34	—	—
II. 5	MODY	32	24	D, H,	n
II. 7	MODY	30	23	D, H	—
II. 9	N	36	24	—	—
II. 10	N	34	27	—	—
II. 11	MODY	34	33	D	—
II. 12	N	39	21	—	—
III. 1	ND	23	29	D	—
III. 3	N	19	29	—	—
III. 4	N	17	29	—	—
III. 8	N	21	22	—	—
III. 9	N	19	26	—	—
III. 10	N	17	20	—	—
III. 11	N	15	n	—	—
III. 12	MODY	19	25	H, D	—
III. 13	N	19	20	—	—
III. 14	N	18	0	—	—
III. 15	N	17	n	—	—
III. 16	N	16	n	—	—
III. 20	N	14	n	—	—
III. 21	N	11	n	—	—
III. 22	N	7 6/12	n	—	—
III. 23	N	6 5/12	n	—	—
III. 25	N	15	n	—	—
III. 26	N	9 10/12	n	—	—

MODY = diabetes II aparición en la juventud, DM II = diabetes II, N = normal, ND = no diagnóstica; EDAD dx = edad al diagnóstico, en diabéticos conocidos, y al momento del estudio en los no conocidos; IMC = índice masa corporal en mayores de 16 años, 0 = obeso < de 16 años, n = no obeso < 16 años; Tx = tratamiento, D = dieta, H = hipoglucemiantes, I = insulina; COMPLICACIONES: R = retinopatía, N = neuropatía, n = neuropatía somatosensorial, C = cataratas.

Figura No. 1

ARBOL GENEALOGICO DE FAMILIA CON
DIABETES MELLITUS TIPO MODY

Familia A



- ➔ PROPOSITO
- DM MODY
- ◐ CTGO NO DIAGNOSTICA

- ◑ CTGO NORMAL
- NO ESTUDIADO

⊘ FALLECIDA

Cuadro N.º 2

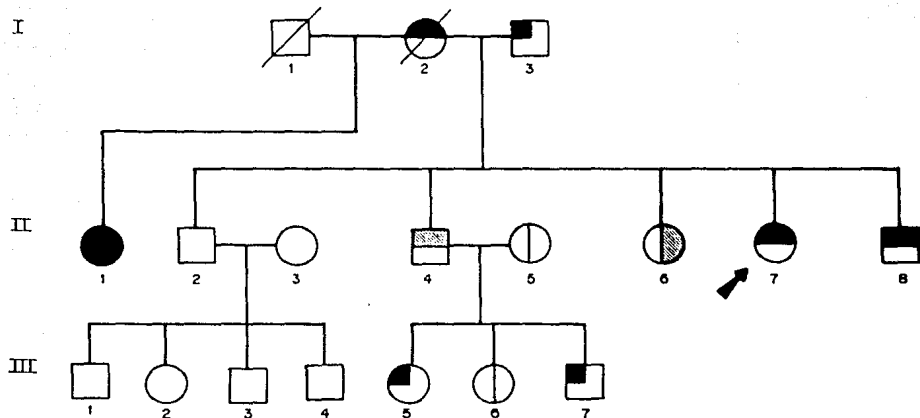
Características clínicas de familia B con diabetes mellitus MODY

PACIENTE	CARGA ORAL GLUCOSA	EDAD dx	IMC	Tx	COMPLICACIONES
I . 2	MODY	30	—	D, H	N, R
I . 3	ND bn	76	40	D	—
II . 1	DM II	42	24	D, H	—
II . 4	MODY bn	36	35	D	—
II . 5	N	34	25	—	—
II . 6	ICH bn	32	35	D	—
II . 7	MODY	11	26	D	N, R
II . 8	MODY	28	28	D	—
III . 5	ND bn	10	a	D	—
III . 6	N	9	n	—	—
III . 7	ND bn	6	n	—	—

MODY = diabetes II de aparición en la juventud. DM II = diabetes II. N = normal. ND = no diagnóstica. ICH = intolerancia a carbohidratos. bn = basal normal; EDAD dx = edad al diagnóstico, en diabéticos conocidos, y al momento del estudio en los no conocidos; IMC = índice masa corporal en mayores de 16 años. a = obeso menor de 16 años. n = no obeso menor de 16 años; Tx = tratamiento. D = dieta. H = hipoglucemiante; COMPLICACIONES N = nefropatía, R = retinopatía

Figura No. 2
**ARBOL GENEALOGICO DE FAMILIA CON
 DIABETES MELLITUS TIPO MODY**

Familia B



- | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| PROPOSITO | CTGO NO DIAGNOSTICA, BASAL NORMAL |
| DMNID | CTGO NORMAL |
| DMMODY | NO ESTUDIADO |
| INTOLERANCIA CHO. BASAL NORMAL | DMMODY, BASAL NORMAL |
| FALLECIDA | |

Cuadro N. 3

Edad, sexo, índice de masa corporal y glucosa sérica (media y desviación estandar) en sujetos de familias con diabetes mellitus MODY

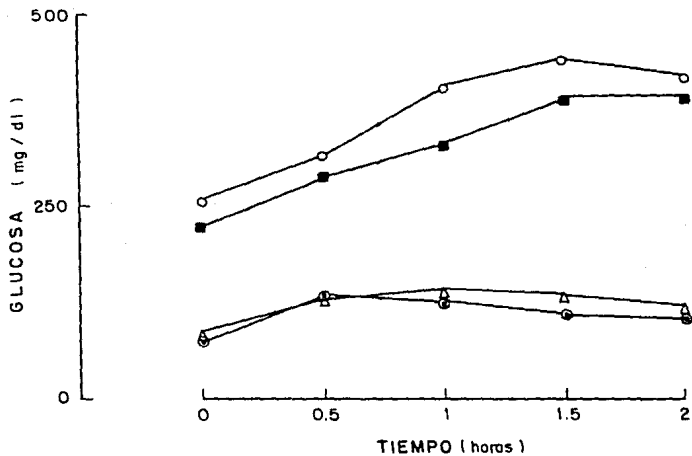
SUJETOS	EDAD (años)	SEXO F/M	IMC (kg/m ²)	G L U C O S A (mg/dl)				
				0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h
NO OBESOS								
CONTROL n = 11	25 ± 7	6 / 5	22.79 ± 2.1	75.99 ± 28.86	131.09 ± 34.89	126.54 ± 33.13	115.54 ± 28.43	112.54 ± 18.35
FAMILIARES n = 7	19 ± 8	1 / 6	20.72 ± 1.9	80.28 ± 12.07	128.71 ± 24.89	129.71 ± 28.66	127.85 ± 30.07	117.14 ± 32.09
MODY n = 3	32 ± 12	3 / 0	29.31 ± 3.5	224.33 ± 81.08 *	287.33 ± 90.17 *	331 ± 103.87 *	362.33 ± 92.57 *	365.66 ± 123.22 *
NO MODY n = 1	44	1 / 0	24.33	256	334	404	441	418
OBESOS								
CONTROL n = 7	30 ± 8	5 / 2	27.96 ± 2.9	84.28 ± 9.60	147.57 ± 22.59	116.57 ± 17.60	114 ± 24.20	111.85 ± 20.98
FAMILIARES n = 4	118 ± 2	2 / 2	27.72 ± 2.1	77.75 ± 7.67	105.25 ± 23.55	95.25 ± 23.79	118.75 ± 8.73	118 ± 5.59
MODY n = 3	31 ± 3	2 / 1	29.31 ± 3.6	129 ± 12.76 *	207 ± 39.35 *	255.33 ± 42.25 *	271.33 ± 32.50 *	279 ± 65.81 *
NO MODY n = 5	46 ± 23	3 / 2	34.99 ± 3.9	134 ± 120.26	199.2 ± 105.20	256 ± 138.70 †	266.2 ± 146.99 †	254.4 ± 143.77 †

* P < 0.01

† P < 0.004

Gráfica N. 3A

Promedio de glucosa sérica en sujetos no obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 3

Escala: Vertical 1 cm. = 50 mg/dl

Horizontal 3 cm. = 0.5 horas

○ Controles n = 11

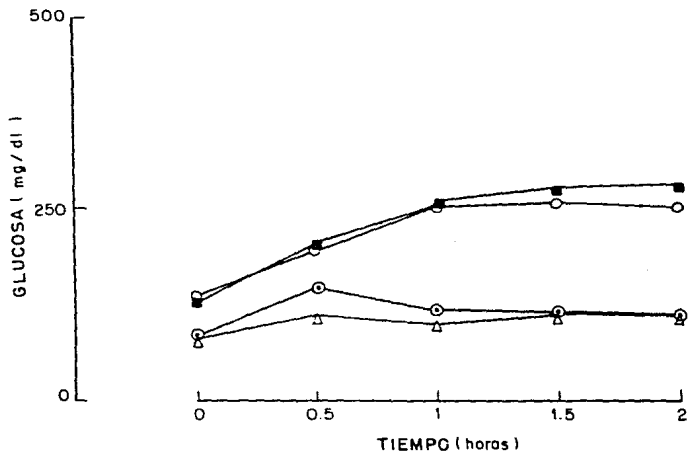
△ Familiares sanos n = 7

■ MODY n = 3

○ No MODY n = 1

Gráfica N. 3B

Promedio de glucosa sérica en sujetos obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 3

Escala. Vertical 1 cm = 50 mg/dl

Horizontal 3 cm = 0.5 horas

○ Controles n = 7

△ Familiares sanos n = 4

■ MODY n = 3

○ No MODY n = 5

Cuadro N. 4

Valores de insulina sérica (media y desviación estandar) en sujetos de familias con diabetes mellitus MODY

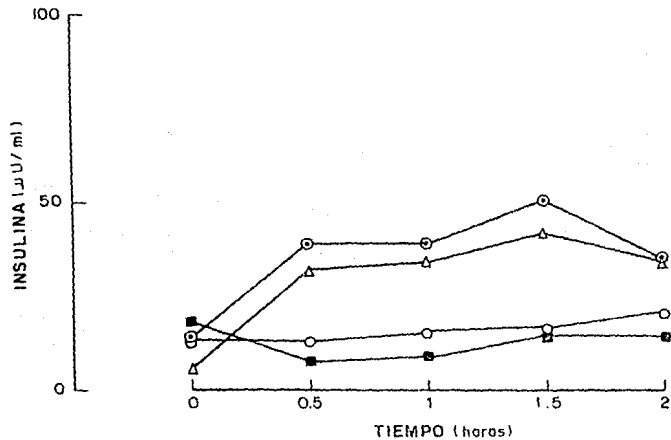
SUJETOS \ TIEMPO (horas)	I N S U L I N A (μ U/ml)				
	0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS CONTROL n = 11	14.80 \pm 21.12	38.01 \pm 23.77	38.12 \pm 39.34	50.96 \pm 55.65	35.27 \pm 37.14
FAMILIARES n = 7	7.82 \pm 4.08	32.34 \pm 17.93	34.10 \pm 21.90	40.61 \pm 35.91	34.04 \pm 22.84
MODY n = 3	18.1 \pm 29.97	8.23 \pm 6.74 *	9.73 \pm 7.84 †	15.43 \pm 12.78	15.23 \pm 12.7
NO MODY n = 1	14.9	13.3	15.7	16.4	21.2
OBESOS CONTROL n = 3	9.64 \pm 9.80	64.17 \pm 56.15	40.02 \pm 32.49	37.14 \pm 23.78	35.07 \pm 22.19
FAMILIARES n = 4	15.7 \pm 5.2	21.6 \pm 10.30	29.9 \pm 15.65	65.97 \pm 44.11	67.57 \pm 49.92
MODY n = 3	27.33 \pm 7.06 *	41.43 \pm 24.24	40.5 \pm 1.89	36.13 \pm 16.22	48.7 \pm 19.35
NO MODY n = 5	17.2 \pm 6.6	59.98 \pm 26.93	70.92 \pm 47.36	95.26 \pm 68.19	83.72 \pm 61.99

* p < 0.05

† p < 0.05

Gráfica N° 4A

Promedio de insulina sérica en sujetos no obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N° 4

Escala: Vertical: 1 cm 10 $\mu\text{U/ml}$

Horizontal: 3 cm 0.5 horas

○ Control n 11

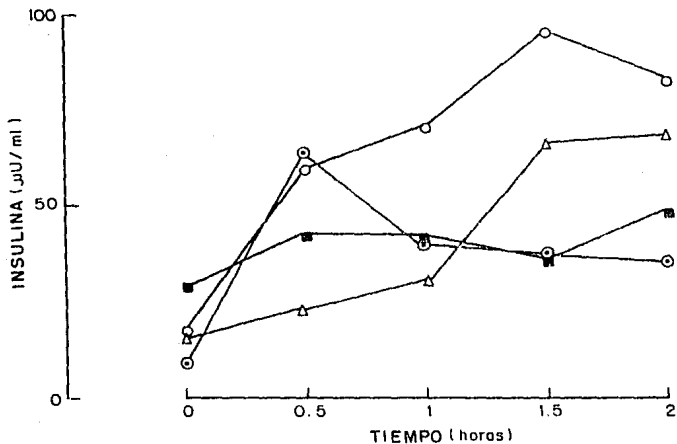
△ Familiares sanos n 7

■ MODY n 3

◻ No MODY n 1

Gráfica No. 4B

Promedio de insulina sérica en sujetos obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro No. 4

Escala: Vertical: 1 cm 10 uU/ml

Horizontal: 3 cm 0.5 horas

○ Control n=7

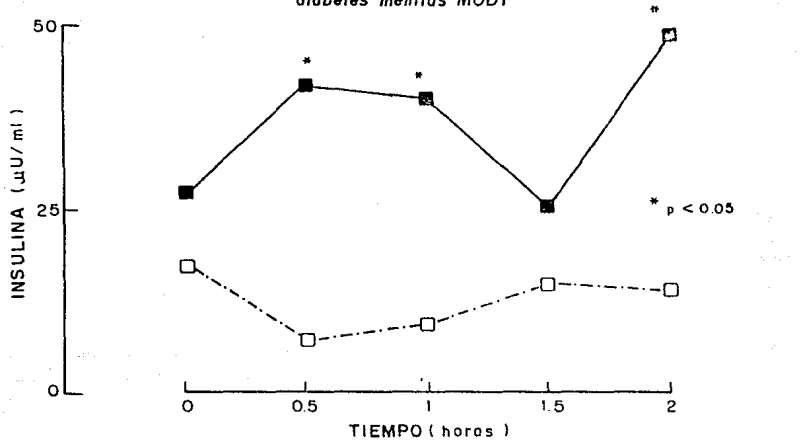
△ Familias sanas n=4

■ MODY n=3

○ No MODY n=5

Gráfica No. 4 C

Promedio de insulina sérica en sujetos obesos y no obesos con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro No. 4

Escala: Vertical: 1.9cm = 10 $\mu\text{U/ml}$

Horizontal: 3 cm = 0.5 horas

■—■ MODY obesos n 3

□- - □ MODY no obesos n 3

Cuadro N. 5

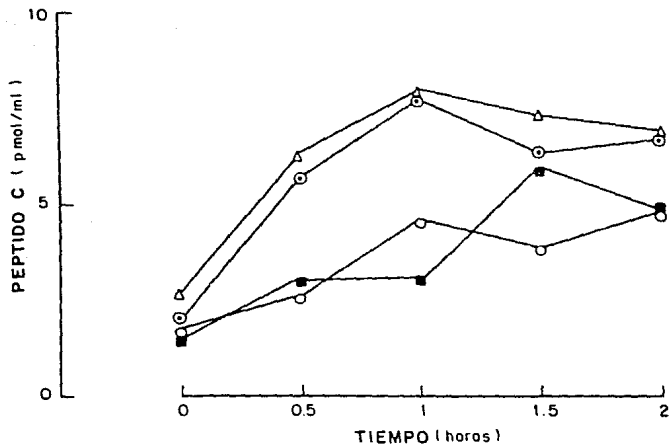
Valores de péptido C sérico (media y desviación estandar) en sujetos de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	P E P T I D O C (p m o l / m l)				
		B	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS CONTROL n = 11		2.06 ± 2.08	5.71 ± 2.84	7.81 ± 3.0	6.74 ± 2.84	6.70 ± 2.75
FAMILIARES n = 7		2.6 ± 1.33	6.34 ± 3.08	7.97 ± 3.62	7.24 ± 3.23	6.81 ± 2.10
MODY n = 3		1.56 ± 1.61	3.03 ± 1.72	3.06 ± 1.55	5.88 ± 3.15	4.93 ± 2.11
NO MODY n = 1		1.6 1.6	2.5 2.5	4.6 4.6 *	3.7 3.7	4.9 4.9
OBESOS CONTROL n = 7		3.01 ± 2.38	7.61 ± 3.53	7.98 ± 1.56	8.21 ± 3.23	8.08 ± 2.59
FAMILIARES n = 4		2.97 ± 1.55	6.4 ± 2.2	6.95 ± 4.02	9.89 ± 4.43	9.3 ± 5.01
MODY n = 3		3.13 ± 1.37	5.1 ± 2.56	5.3 ± 2.53	5.5 ± 3.20	6.4 ± 3.93
NO MODY n = 5		2.76 ± 0.93	7.32 ± 3.59	10.02 ± 7.28	13.2 ± 9.13	10.76 ± 5.37

* p < 0.01

Gráfico N.º 5A

Promedio de péptido C sérico en sujetos no obesos de familias con diabetes mellitus MODY

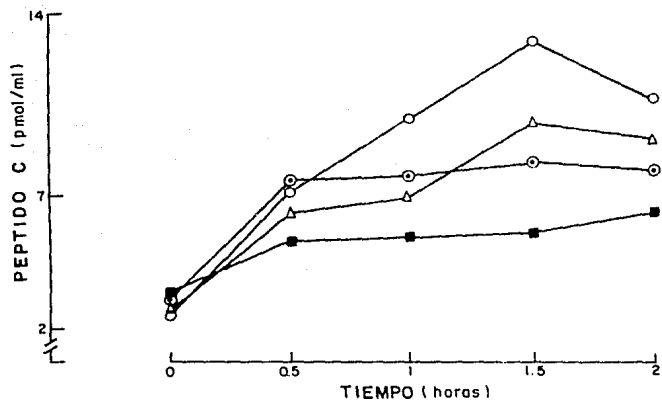


Fuente Cuadro N.º 5
Escala: Vertical 1 cm = 1 pmol/ml
Horizontal 3 cm = 0.5 horas

○ Controles n 11
△ Familiares sanos n= 7
■ MODY n=3
○ No MODY n= 1

Gráfica No. 5B

Promedio de péptido C sérico en sujetos obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro No. 5
Escala: Vertical = 1.4 cm : 1 pmol/ml
Horizontal 3 cm 0.5 horas

○ Controles n : 7
△ Familiares sanos n : 4
■ MODY n : 3
○ No MODY n : 5

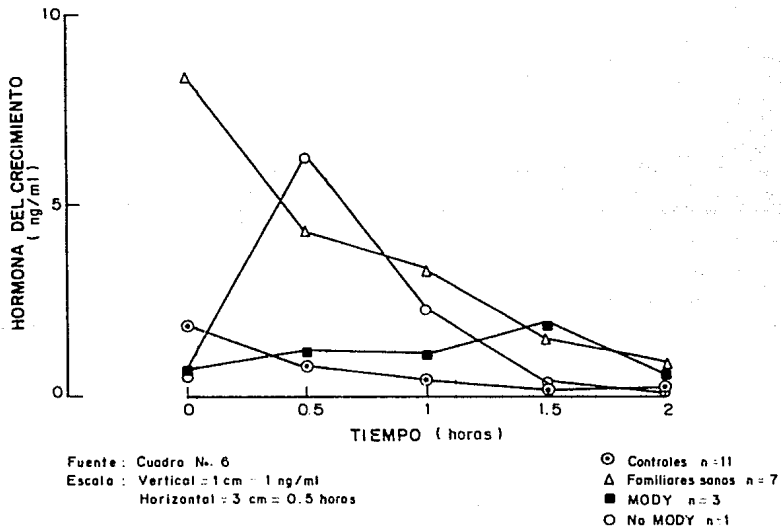
Cuadro No. 6

Valores de hormona del crecimiento sérica (media y desviación estandar) en sujetos de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS \ TIEMPO (horas)	HORMONA DEL CRECIMIENTO (ng/ml)				
	0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS CONTROL n = 11	1.76 ± 1.78	0.82 ± 1.34	0.40 ± 0.42	0.23 ± 0.29	0.30 ± 0.45
FAMILIARES n = 7	8.31 ± 11.1	4.67 ± 7.03	3.20 ± 4.16	1.47 ± 1.77	0.98 ± 1.56
MODY n = 3	0.62 ± 0.48	1.19 ± 0.97	1.03 ± 0.38	1.97 ± 2.71	0.59 ± 0.38
NO MODY n = 1	0.65	6.19	2.29	0.1	0.1
OBESOS CONTROL n = 3	0.98 ± 0.90	1.22 ± 1.38	1.01 ± 2.15	0.19 ± 0.24	2.26 ± 4.31
FAMILIARES n = 4	2.15 ± 2.30	1.54 ± 1.26	3.48 ± 3.49	0.73 ± 0.82	3.26 ± 3.48
MODY n = 3	4.72 ± 7.77	1.36 ± 2.18	1.01 ± 0.79	0.45 ± 0.61	0.54 ± 0.76
NO MODY n = 5	1.50 ± 0.95	1.21 ± 0.77	0.71 ± 0.66	0.37 ± 0.47	0.82 ± 0.79

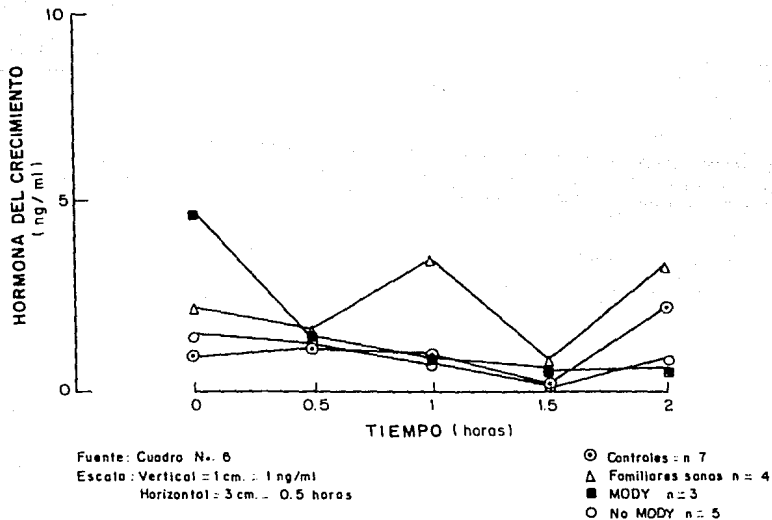
Gráfica No. 6 A

Promedio de hormona del crecimiento sérica en sujetos no obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Gráfica No. 6B

Promedio de hormona del crecimiento sérica en sujetos obesos de familias con diabetes mellitus MODY



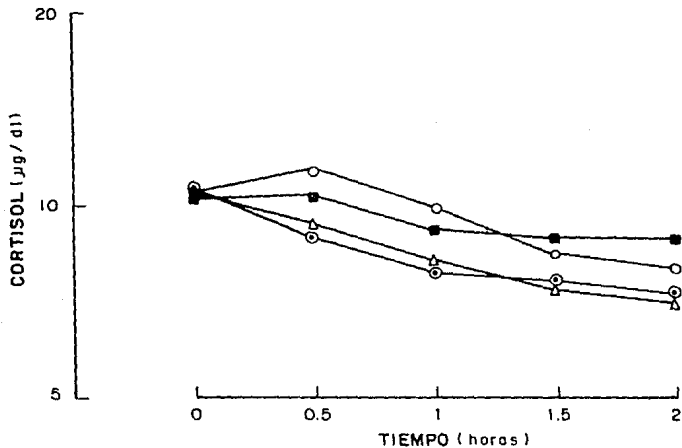
Cuadro N. 7

Valores de cortisol sérico (media y desviación estandar) en sujetos de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	C O R T I S O L ($\mu\text{g}/\text{dl}$)				
		0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS CONTROL n = 11		11.1 \pm 11.52	8.62 \pm 3.39	6.70 \pm 3.17	6.19 \pm 2.77	5.59 \pm 2.95
FAMILIARES n = 7		10.98 \pm 3.91	9.01 \pm 3.12	7.17 \pm 2.77	5.47 \pm 1.51	4.92 \pm 1.32
MODY n = 3		10.46 \pm 3.08	10.33 \pm 6.83	8.86 \pm 3.43	8.16 \pm 4.85	8.03 \pm 5.86
NO MODY n = 1		10.8	11.9	9.89	7.5	6.7
OBESOS CONTROL n = 3		6.56 \pm 4.00	7.31 \pm 3.99	5.81 \pm 3.38	5.62 \pm 1.82	5.17 \pm 2.92
FAMILIARES n = 4		4.07 \pm 5.00	7.8 \pm 8.9	8.15 \pm 9.42	5.3 \pm 6.34	4.42 \pm 5.00
MODY n = 3		5.63 \pm 5.87	5.76 \pm 6.14	4.76 \pm 6.35	4.73 \pm 5.16	3.7 \pm 3.45
NO MODY n = 5		10.48 \pm 5.26	9.06 \pm 4.79	5.14 \pm 3.71	7.62 \pm 2.94	9.24 \pm 6.41

Gráfica No. 7A

Promedio de cortisol sérico en sujetos no obesos de familias con diabetes mellitus MODY

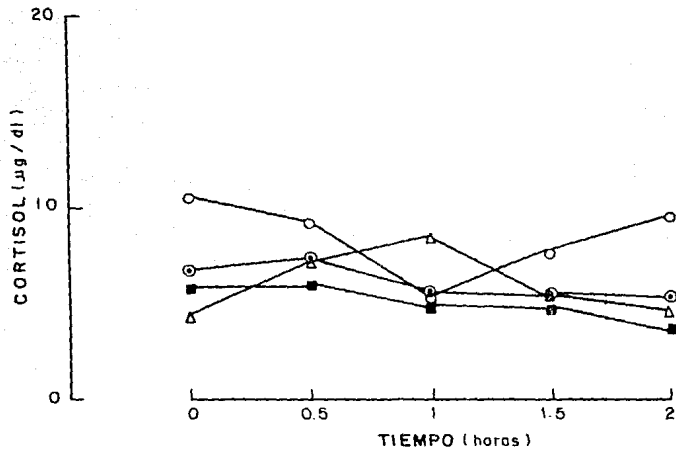


Fuente: Cuadro No. 7
Escala: Vertical = 1 cm = 2 µg/dl
Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

⊙ Controles n = 11
△ Familiares sanos n = 7
■ MODY n = 3
○ No MODY n = 1

Gráfica No. 7B

Promedio de cortisol sérico en sujetos obesos de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro No. 7
Escala: Vertical: 1 cm. = 2 µg/dl
Horizontal: 3 cm = 0.5 horas

○ Controles n = 7
△ Familiares sónos n = 4
■ MODY n = 3
○ No MODY n = 5

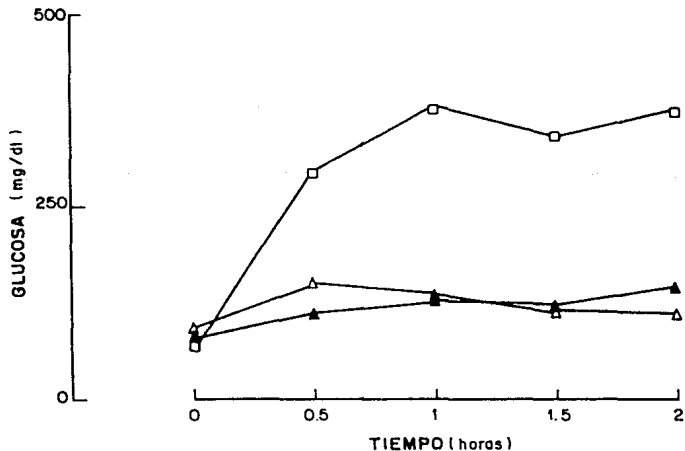
Cuadro No. 8

Edad, sexo y glucosa sérica (media y desviación estándar) en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	EDAD (años)	SEXO F / M	G L U C O S A (mg/dl)				
			0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h
NO OBESOS FAMILIARES SANOS n 5	11 ± 4	2 / 3	86.6 ± 6.26	149.33 ± 29.50	133.66 ± 6.35	110.33 ± 10.59	111.66 ± 36.85
OBESOS FAMILIAR SANO n 1	11	0 / 1	79	103	136	120	137
CURVA NO DIAGNOSTICA BASAL NORMAL n 2	8 ± 12	1 / 1	75 ± 4.24	299 ± 10.39	377.5 ± 47.37	342 ± 53.74	349.5 ± 62.93

Gráfica N. 8

Promedio de glucosa sérica en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 8
Escala: Vertical = 1 cm = 50 mg/dl
Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

△ Familiar sano no obeso n=3
▲ Familiar sano obeso n=1
□ Curva no diagnóstica, basal normal n=2

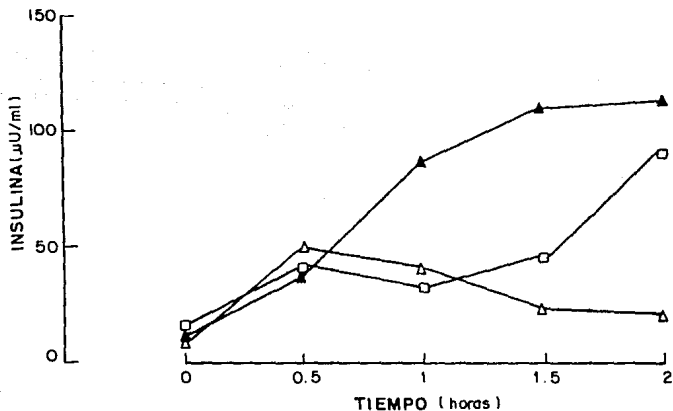
Cuadro No. 9

Valores de insulina sérica (media y desviación estándar) en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	I N S U L I N A μ U/ml				
		0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS FAMILIARES SANOS n = 5		6.94 \pm 3.98	46.46 \pm 18.08	39.83 \pm 26.36	22.13 \pm 3.09	19.5 \pm 4.78
OBESOS FAMILIAR SANO n = 1		10.6	38.4	87	111	116
CURVA NO DIAGNOSTICA BASAL NORMAL n = 2		13.7 \pm 0.84	39.35 \pm 4.31	32.65 \pm 6.29	44.7 \pm 7.91	86.2 \pm 26.58

Gráfica N. 9

Promedio de insulina sérica en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 9

Escala: Vertical = 3 cm = 50 μ U/ml

Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

△ Familiares sanos no obesos n=3

▲ Familiar sano obeso n=1

□ Curva no diagnóstica,

basal normal n=2

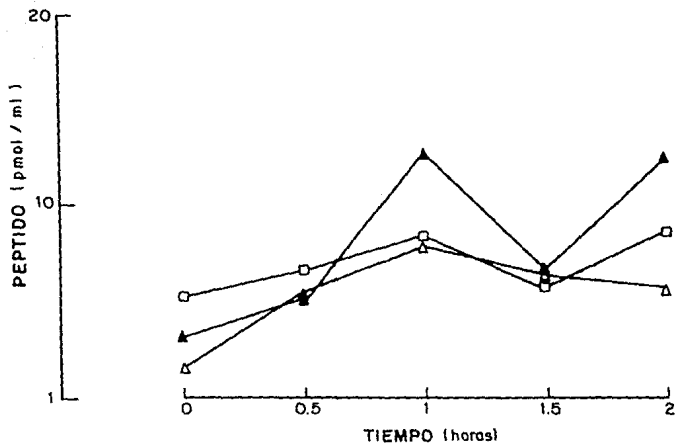
Cuadro N° 10

Valores de péptido C sérico (media y desviación estandar) en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	P E P T I D O C (p mol / ml)				
		0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS FAMILIARES SANOS n = 5		1.37 ± 0.87	5.2 ± 1.28	7.8 ± 1.15	6.22 ± 0.86	5.34 ± 1.86
OBESOS FAMILIAR SAND n = 1		3.12	5.1	12.8	6.4	12.8
CURVA NO DIAGNOSTICA BASAL NORMAL n = 2		5.1 ± 4.38	6.3 ± 4.1	6.1 ± 0.56	5.85 ± 1.48	6.45 ± 0.35

Gráfico N. 10

Promedio de péptido C sérico en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 10

Escala: Vertical = 1 cm = 2 pmol/ml
Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

△ Familiar sano no obeso n=3
▲ Familiar sano obeso n=1
□ Curva no diagnóstica, basal normal, n=2

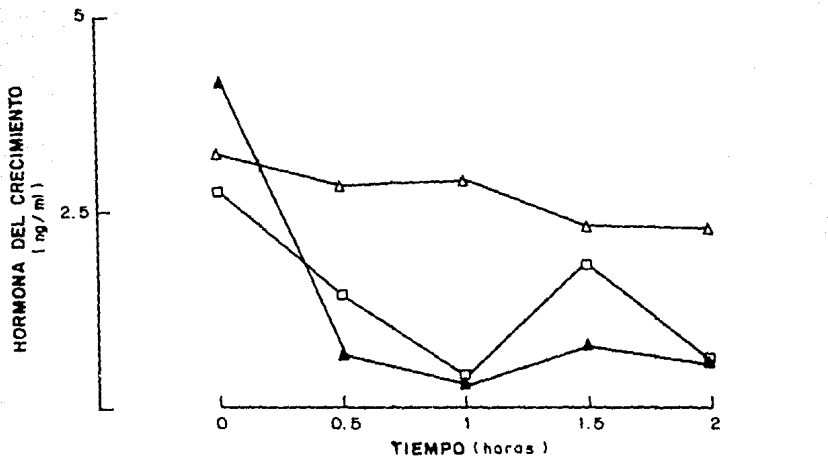
Cuadro No. 11

Valores de hormona del crecimiento sérica (media y desviación estandar) en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	HORMONA DEL CRECIMIENTO (ng / ml)				
		0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS FAMILIARES SANOS n = 5		3.25 ± 1.35	2.86 ± 1.25	2.95 ± 0.86	2.32 ± 2.64	2.25 ± 2.51
OBESOS FAMILIAR SANO n = 1		4.21	0.73	0.31	0.82	0.61
CURVA NO DIAGNOSTICA BASAL NORMAL n = 2		2.75 ± 1.88	1.49 ± 0.57	0.48 ± 0.12	1.78 ± 1.67	0.66 ± 0.24

Gráfica N. 11

Promedio de hormona del crecimiento sérica en sujetos menores de 10 años de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente : Cuadro N. 11

Escala : Vertical = 2 cm = 1 ng/ml

Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

△ Familiar sano no obeso n=3

▲ Familiar sano obeso n=1

□ Curva no diagnóstica, basal normal. n=2

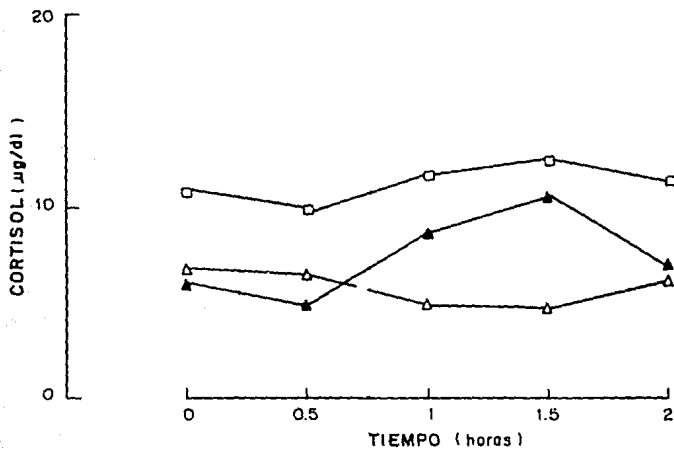
Cuadro N. 12

Valores de cortisol sérico (media y desviación estandar) en sujetos menores de 16 años de familias con diabetes mellitus MODY

SUJETOS	TIEMPO (horas)	C O R T I S O L (µg/dl)				
		0	0.5	1	1.5	2
NO OBESOS FAMILIARES SANOS n = 5		6.78 ± 5.74	6.36 ± 5.37	4.86 ± 2.82	4.84 ± 1.9	6 ± 2.86
OBESOS FAMILIAR SANO n = 1		5.9	4.8	8.6	10.4	6.9
CURVA NO DIAGNOSTICA BASAL NORMAL n = 2		10.65 ± 1.34	9.7 ± 2.26	11.55 ± 1.06	12.2 ± 0.56	11.3 ± 2.4

Gráfica N. 12

Promedio de cortisol sérico en sujetos menores de 10 años de familias con diabetes mellitus MODY



Fuente: Cuadro N. 12

Escala: Vertical = 1 cm = 2 µg/dl

Horizontal = 3 cm = 0.5 horas

△ Familiar sano no obeso n=3

▲ Familiar sano obeso n=1

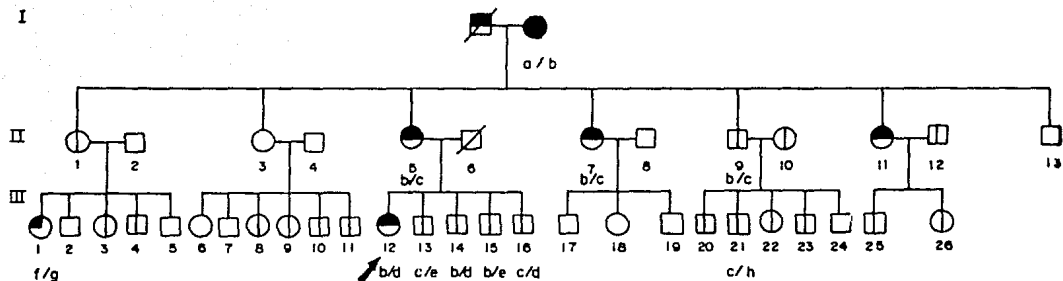
□ Curva no diagnóstica,

basal normal n=2

Figuro No. 3

HAPLOTIPOS

Familia A



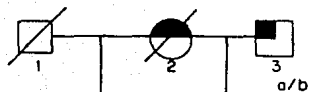
a	A 9	B 13	Cw-	DR 2	DQw 1
b	A 31	B 35	Cw4	DR 8	DQw 3
c	A 3	B 7	Cw7	DR 2	PQw 1
d	A 2	B 12	Cw4	DR 7	DQw 2
e	A 2	B 35	Cw4	DR 7	DQw 1
f	A 1	B 8	Cw-	DR 3	DQw 2
g	A 9	Bw47	Cw-	DR 5	DQw 3
h	A -	B -	Cw 4	DR 8	DQw 3

Figura No. 4

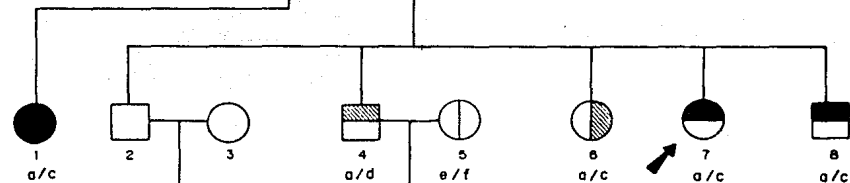
HAPLOTIPOS

Familia B

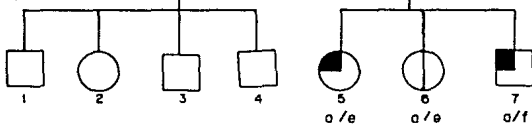
I



II



III



a	A9	B 15	Cw1	DR3	DQw2
b	A24	B 16	Cw-	DR8	DQw3
c	A2	B 16	Cw3	DR8	DQw3
d	A3	B -	Cw-	DR8	DQw3
e	A2	B 5	Cw4	DR2	DQw1
f	A3	B 15	Cw1	DR8	DQw3

DISCUSION

HISTORIAS CLINICAS

Al observar los árboles genealógicos de las familias estudiadas, se demuestra la existencia de un patrón autosómico dominante de transmisión de la enfermedad. En la familia A, muy evidente en las dos primeras generaciones, y menos manifiesto en la tercera generación, donde solo aparecen dos sujetos con alteración del metabolismo hidrocarbonado, atribuible dicho hallazgo a la edad con que cursan los miembros de la misma, siendo la mayoría menores de 20 años, y a que 3 de ellos no fueron estudiados y podrían estar afectados. En la familia B, este modelo se repite y se muestra con buena penetrancia en la segunda generación, donde todos los individuos sometidos a la carga oral de glucosa tienen alguna afección metabólica hidrocarbonada. Con respecto a las edades de presentación, excepto en los propósitos de ambas familias, cuyas edades fueron 19 años (familia A) y 11 años (familia B), los otros 4 casos de MODY en la primera familia se detectaron a una edad media de 31.5 años y en la segunda, 3 enfermos con un promedio etéreo de 31.3 años. Esta edad de aparición difiere del patrón clásico descrito por Fajans y se asemeja a la edad señalada por Jialal en sudafricanos de 30 a 35 años.(34) En la forma de presentación, en ambas familias, se destaca el patrón sintomático (I.1A, I.2B y II.7B) como también el hallazgo casual en las curvas de tolerancia en familiares asintomáticos (II.11A, II.4B y II.8B), lo cual es similar a los estudios reportados en la literatura.(34) Al revisar la presencia de complicaciones crónicas, se reportó retinopatía, nefropatía y macroangiopatía en el caso I.1A, hay datos clínicos de neuropatía periférica somatosensorial en el caso II.5A y existe retinopatía proliferativa e insuficiencia renal crónica en el caso II.7B, lo cual sugiere que en estas familias, la diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud no es una forma inocua de hiperglucemia, como se señalaba en los primeros estudios de esta patología.(34) Estos hallazgos confirman las observaciones de

Fajans de que los pacientes con MODY son propensos a desarrollar complicaciones microvasculares tanto como los "usuales" diabéticos no insulino dependientes, y están en desacuerdo con el punto de vista de Tattersall que señala que los pacientes MODY con patrón autosómico dominante no son susceptibles a desarrollar dichas complicaciones. (32,19) En ese mismo orden de ideas se advierte la presencia de las complicaciones en las dos primeras generaciones y su ausencia en la tercera generación y en los de reciente detección, lo cual podría deberse a que estos últimos hayan tenido hiperglucemia leve por largo período de tiempo y/o a diferencias en la duración de esa hiperglucemia en los evaluados. (34) En cuanto a los requerimientos terapéuticos, ninguno de los miembros de ambas familias ha requerido insulino terapia, solo manejándose con medidas dietéticas e hipoglucemiantes orales, datos estos equiparables a los encontrados en las publicaciones. (34)

Estas dos familias MODY, se deben distinguir de una entidad escasamente reportada, denominada diabetes mellitus tipo II de inicio temprano, la cual, según O'Rahilly, se caracteriza por ser un síndrome clínico y genético aparte, con alta prevalencia de diabetes e intolerancia a carbohidratos en ambos padres, aparece de los 25 a los 40 años, no tiene patrón dominante de transmisión y requieren comunmente insulino terapia para su control. (67,68) Los dos grupos familiares reportados aquí, difieren en su patrón autosómico dominante claramente demostrado, por la aparición de la enfermedad en algunos de sus miembros antes de los 25 años y por los requerimientos terapéuticos que han tenido.

CURVAS DE TOLERANCIA A GLUCOSA ORAL

Al analizar los criterios diagnósticos atribuidos a las personas valoradas, dado que la curva de tolerancia a la glucosa oral está indicada en todos los individuos con historia familiar de diabetes heredada en forma autosómica dominante, se encuentran diagnósticos inusuales establecidos por su comportamiento, a pesar de cursar con glucemia basal dentro de los límites de la

normalidad, los cuales eran de esperarse por partir de la premisa señalada y por emplearse los criterios de los National Institutes of Health (NIH) National Diabetes Data Group (NDDG), con el propósito de analizar el comportamiento durante las dos horas, en vez de los de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (35,38) Estos resultados además manifiestan las variaciones existentes en un momento dado en la expresión de la enfermedad. (34)

GLUCOSA

Al comparar los familiares sanos con sus controles sanos, tanto obesos como no obesos, se percibe una similitud total en el comportamiento de ambos grupos. En el grupo de los MODY, tanto obesos como no obesos, existe una curva que parte de niveles basales mayores que los controles, con una elevación lenta y progresiva a medida que transcurre el tiempo, llegando a los valores mayores a las dos horas, y difiriendo significativamente en todos los puntos de la misma. Estos datos son atribuibles a una respuesta secretoria insulínica defectuosa con deficiencia o ausencia en la primera fase de secreción de esta hormona y son comparables a los encontrados por Yalow en poblaciones de diabéticos II, como por Naidoo en diabéticos MODY. (6,32,56,57) En los diabéticos No MODY, tanto obesos como no obesos, existe un comportamiento equiparable al mostrado por los MODY y explicable por las mismas razones, llamando la atención el hecho de que solo en obesos y a partir de la primera hora existen diferencias significativas, pudiendo esto ser entendible por la composición pequeña y heterogénea de estos grupos, dado que en no obesos No MODY existe solo una diabetes tipo II y de que en los obesos, a pesar de ser 5 sujetos, están una curva de tolerancia no diagnóstica, una diabetes tipo II, una diabetes MODY con basales normales, una intolerancia a carbohidratos con basal normal y una curva no diagnóstica con basales normales.

INSULINA

Al confrontar en los no obesos, los niveles de insulina de los controles sanos contra los familiares sanos, se notan valores numéricos similares en todos los momentos de la curva, con una tendencia en los familiares a tener valores menores en la misma, sin existir alguna diferencia significativa. De forma parecida, transcurre el comportamiento en los obesos, al confrontarlos con sus controles sanos, en los que no se aprecia ninguna evidencia de algún defecto en la respuesta B pancreática, hallazgos estos semejantes a los reportados por Bonora y colaboradores en descendientes de pacientes diabéticos europeos. (58) Si se comparan los MODY no obesos con sus testigos sanos se aprecia una tendencia a lo largo de la curva a mostrar niveles menores de la hormona, destacándose a la media y una hora, en que son significativamente menores, detalle este que confirma la respuesta B pancreática atenuada y retrasada a la carga oral de glucosa, señalada por algunos autores en muestras similares. (59) En los MODY obesos, los niveles promedio de insulina son siempre menores que el grupo control, alcanzando diferencia significativa en condiciones basales, en los que son mayores, hallazgos estos acordes con los de Naidoo y Jialal en sudafricanos y atribuibles a que la hiperglucemia basal atenúa la respuesta insulínica a la carga oral de glucosa. (60,61) En el grupo de los No MODY obesos y no obesos, al compararlos con sus respectivos testigos, no hubo diferencia alguna entre los grupos, razonable por la variada composición de estos y reafirmado el concepto por el hecho de que en algunos de estos individuos con categorías diagnósticas intermedias, existe la posibilidad de que al repetir la carga oral de glucosa caigan dentro de límites normales. (24)

En virtud de que la obesidad es usualmente asociada a hiperinsulinismo, tanto en condiciones basales como post-estimulación, en sujetos sanos y en aquellos con intolerancia a la glucosa y dado que en población asiática con MODY, Jialal no encontró diferencias significativas en la secreción insulínica entre obesos y no obesos sugiriendo, que en ellos, la obesidad no

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ejerce importante efecto modulador en dicha secreción. se confrontaron en el estudio los niveles de insulina de ambos grupos, encontrándose valores promedio mayores en todo momento en los obesos, los cuales diferían significativamente a la media, una y dos horas, lo cual descarta que en estos MODY mestizos mexicanos no exista la relación obesidad-hiperinsulinismo. (53-55)

PEPTIDO C

Dada la semejanza en los niveles de péptido c entre controles sanos y familiares sanos, y con los hallazgos reportados con respecto a las insulinas, se confirma el hecho de que estas personas no tienen afección B pancreática y que en estas familias, los niveles de péptido c no son útiles como marcador genético de la enfermedad, previo al desarrollar franca hiperglucemia, a diferencia de los datos publicados por Viswanathan Mohan en descendientes de hindúes MODY. (30) En los pacientes MODY, solo se percibe una tendencia, que es la presencia de concentraciones de péptido c bajos antes de la administración de glucosa, con pico de elevación retrasada a las 1.5 y 2 horas, interpretables por su inadecuada capacidad secretoria B. En el grupo de los No MODY, los no obesos tienden a tener respuesta afin a los MODY, y los obesos muestran promedios mayores que los controles sanos, sin lograr diferencias significativas.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

No existe anomalía alguna en el perfil secretorio de la hormona del crecimiento en ninguno de los grupos estudiados, siendo estos datos similares a los reportados por José Barbosa y colaboradores en sus primeros artículos sobre MODY. (6) Entre los grupos evaluados, solo es notable la ausencia de elevación tardía de hormona del crecimiento en los obesos, lo cual era de esperarse, dado que, por razones no conocidas, se sabe que estos últimos tienen suprimidos los picos secretorios, tanto espontáneos como inducidos. (62)

CORTISOL

Tampoco hubo alteración alguna de esta hormona contrarreguladora en ninguno de los grupos valorados.

CURVA DE TOLERANCIA A GLUCOSA ORAL EN MENORES DE 16 AÑOS

A pesar de que estos datos deberían compararse con niños pareados con la edad, sexo y obesidad, por la imposibilidad de obtención de dichos testigos, solo se describen aquí los hallazgos importantes detectados.

Con respecto a la dinámica glucosa-insulina, es esencial señalar, que tanto el paciente obeso, como los dos niños con curvas no diagnósticas, muestran incremento, tanto de glucosa como de insulina, de forma tardía a las 2 horas, lo cual podría ser dato premonitor de futuro daño pancreático, corroborándose esto, al encontrar analogía con el ascenso de péptido c, que es aun un indicador mas fidedigno de función beta pancreática, por su escasa extracción hepática. (63,64) Estos hallazgos, reafirman la utilidad de la carga oral de glucosa, en familiares asintomáticos y serán posteriormente, los factores ambientales aunados a la susceptibilidad genética, los que determinarán el inicio de la intolerancia a carbohidratos en estos niños, si así fuere. (34) En los niveles de hormona de crecimiento y cortisol no hubo ninguna alteración manifiesta, y la dispersión encontrada es debida, probablemente, a las distintas edades, el sexo y la presencia o no de sobrepeso en los tres grupos analizados.

HAPLOTIPOS

En ambas familias, se destaca la presencia de un haplotipo que marca las diferentes alteraciones hidrocarbonadas encontradas en

los sujetos, hallazgos que hacen pensar, que dicho haplotipo se segrega como marcador de diversas formas de diabetes mellitus no insulino dependiente y que, por su baja expresividad génica y la influencia de factores ambientales, se muestra de forma heterogenea. (65,66) Por otro lado, también es importante señalar que existen 2 diabetes mellitus tipo II, diagnosticadas después de los 40 años, con el mismo haplotipo marcador de los MODY, lo cual hace plantear las siguientes interrogantes :

¿ Son, diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud y diabetes mellitus tipo II clásica, dos entidades distintas ? pregunta que, con respecto a sus características clínicas y perfil secretorio de insulina, ya respondieron Muñoz y colaboradores, al encontrar similitud entre diabetes mellitus II y MODY, de forma negativa. (13)

¿ O acaso ¿ Son estas dos familias con diabetes mellitus tipo II clásica heredada en forma autosómica dominante ?

No obstante las interrogantes que deben surgir de toda investigación, y a pesar de que no fue posible determinar asociación o ligamiento génico por no tener tipificados a todos los miembros de las familias y no contar con controles sanos para efectuar un análisis estadístico de estos resultados, estos datos sugieren, que el gen que codifica los antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, DR y DQ, participa en la susceptibilidad a la enfermedad, que en estas 2 familias mexicanas parece estar marcado por los antígenos DR8 y DQw3. Estos resultados son equiparables a los reportados por Barbosa y colaboradores en diabéticos MODY norteamericanos, en los que muestra asociación con los haplotipos A3 y Bw15 y a los publicados por Bodansky y colaboradores, que en blancos norteamericanos, encuentra a todos los pacientes MODY de una familia con DR2 o DR7. (34,11)

CONCLUSIONES

Estos datos demuestran, que, en estas dos familias mexicanas, con diabetes mellitus tipo II de aparición en la juventud :

Con respecto al comportamiento clínico :

- Existe un patrón autosómico dominante de transmisión de la enfermedad.

- La edad de aparición de la enfermedad es variable.

- Se encuentran complicaciones crónicas : retinopatía, nefropatía, neuropatía y macroangiopatía.

- La dieta y los hipoglucemiantes son los requerimientos terapéuticos habituales.

- La carga oral de glucosa, en familiares asintomáticos de diabéticos MODY, puede detectar diversas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, aun en ausencia de hiperglucemia en ayunas.

Con respecto al comportamiento durante la carga de glucosa :

- En los familiares sanos, no existe ninguna diferencia en el perfil hormonal al compararse con controles sanos.

- En los diabéticos MODY, al confrontarse con controles sanos, se encuentran mayores niveles de glucemia, y tienden a mostrar menores niveles de insulina.

- En los diabéticos MODY, la obesidad ejerce un efecto modulador positivo sobre los niveles de insulina sérica.

- En los niveles de cortisol y hormona del crecimiento, no se evidencia diferencia alguna entre familiares sanos, diabéticos MODY y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, al compararse con sus controles sanos.

Con respecto a los antígenos de histocompatibilidad, los hallazgos sugieren :

- que, el gen que codifica los antígenos DR y DQ, participa en la susceptibilidad a la enfermedad.

- que, en estas dos familias mexicanas, parece estar marcado por los antígenos DR8 y DQw3.

RESUMEN

Se estudiaron 2 familias de propósitos con diabetes MODY, mediante valoración clínica, carga oral de glucosa con determinaciones de insulina, péptido c, cortisol y hormona del crecimiento por RIA de doble anticuerpo y tipificación de antígenos de histocompatibilidad por técnica de microlinfocitotoxicidad.

La valoración clínica mostró patrón de herencia autosómico dominante, edad variable de aparición de la entidad, complicaciones micro y macrovasculares y requerimientos únicos de dieta e hipogluceantes orales.

Con 35 cargas orales de glucosa, se confirmaron 6 diabéticos conocidos y se detectaron 1 intolerancia a carbohidratos con basal normal, 1 curva de tolerancia no diagnóstica, 3 curvas no diagnósticas con basales normales, 1 diabetes MODY con basal normal y 2 diabetes MODY. Las determinaciones hormonales no mostraron ninguna diferencia entre familiares sanos y controles sanos. Los MODY mostraron mayores glucemias que sus controles y tendencia a tener menores niveles de insulina, y entre ellos, los obesos, mayores valores de insulina que los no obesos. No hubo diferencia entre los niveles de cortisol y hormona del crecimiento entre todos los grupos estudiados.

En la familia A, el propósito tuvo el haplotipo A2 B12 Cw4 DR7 DQ2 de su padre y el haplotipo A31 B35 Cw4 DR8 DQw3 de la madre quien tiene la entidad; Este haplotipo lo posee una tía con MODY y proviene de la abuela con diabetes mellitus tipo II clásica. En la familia B, el propósito tuvo el haplotipo A9 B15 Cw1 DR3 DQw2 del padre y el haplotipo A2 B16 Cw3 DR8 DQw3 de la madre que falleció con MODY. Sus 3 hermanos con diversas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son haplotípicamente idénticos al propósito.

Estos hallazgos sugieren que el gen que codifica los antígenos DR y DQ participa en la susceptibilidad a la enfermedad, que en estas familias mexicanas, parece estar marcada por los antígenos DR8 y DQw3.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Veit, O. La variedad MODY de diabetes mellitus. Rev Med Chile 1987;115:450-451.
- 2- Bliss, M. The discovery of insulin. Chicago, The University of Chicago Press 1982.
- 3- Collip, J.B. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. J Biol Chem 1923;55:40.
- 4- Tattersall, R.B. Mild familial diabetes with dominant inheritance. Q J Med 1974;43:339-357.
- 5- Johansen K., Gregerson G. A family with dominantly inherited mild juvenile diabetes. Acta Med Scand 1977;201:567-570.
- 6- Barbosa J., Ramsay R., Goetz F. Plasma glucose, insulin, glucagon and growth hormone in kindreds with maturity onset type of hyperglycemia in young people. Ann Inter Med 1978;88:595-601.
- 7- Fajans S., Cloutier M., Crowther R. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. Diabetes 1978;27:1112-1125.
- 8- Fuessl H., Goebel F. Clinical variability of autosomal-dominant maturity-onset type diabetes of the young people (MODY). Dtsch Med Wochensh 1983;108:1868-1871.
- 9- Tattersall R., Pyke D., Nerup J. Genetics patterns in diabetes mellitus. Hum Pathol 1980;11:273-283.
- 10- Rotter J., Rimoin D. The genetics of the glucose intolerance disorders. Am J Med 1981;70:116-126.

- 11- Barbosa J., King R., Goetz F. et al. HLA in maturity onset type of hyperglycemia in the young. Arch Inter Med 1978;138:90-93.
- 12- Platz P., Jakobsen B., Svejgaard A. No evidence for linkage between HLA and maturity onset diabetes in young people. Diabetologia 1982;23:16.
- 13- Muñoz S., Durruty P., García de los Ríos M. Características fenotípicas y secreción insulínica en 25 casos de diabetes mellitus no insulino dependiente subclase MODY. Rev Med Chile 1987;115:397-403.
- 14- Bell J., Wainscot J., Old J. Maturity onset diabetes of the young is not linked to the insulin gene. Br Med J 1983;590-592.
- 15- Owerbach D., Thomsen B., Johansen K. et al. DNA insertion sequences near the insulin gene are not associated with maturity onset diabetes of the young people. Diabetologia 1983;25:18-20.
- 16- Andreone T., Fajans S., Rotwein P. et al. Insulin gene analysis in a family with maturity onset diabetes of the young. Diabetes 1985;34:108-114.
- 17- Elbein S., Borecki I., Corsetti L. et al. Linkage analysis of the human insulin receptor gene and maturity diabetes of the young. Diabetologia 1987;30:641-647.
- 18- Winter W., MacLaren N., Riley W. et al. Maturity onset diabetes of youth in black americans. N Engl J Med 1987;316:285-291.
- 19- Tattersall R. The present status of maturity onset type of diabetes mellitus. Genetics of diabetes mellitus. Kobberling, J. et Tattersall R. Eds. London, New York Academic Press 1982:261-270.

20- Wiswanathan M., Ramachandran A., Snehalatha Ch. et al. High prevalence of maturity onset diabetes of the diabetes of the young (MODY) among indians. Diabetes Care 1985;8:371-374.

21- Johansen K. Mild diabetes in young subjects: clinical aspects and plasma insulin response pattern. Acta Med Scand 1973;193:23-33.

22- Johansen K. Mild carbohydrate intolerance developing into classical juvenile diabetes. Acta Med Scand 1971;189:337-339.

23- Rosebloom A., Drash A., Guthrie R. Workshop on chemical diabetes in childhood. Metabolism 1973;22:211-419.

24- Nelson P., Pyke D. Genetics diabetes not linked to HLA locus. Br Med J 1976;1:196-197.

25- Rotter J., Rimoin D. Etiology - genetics. In: Brownlee M. ed. Handbook of diabetes mellitus. New York: Garland STPM Press. 1980;1:3-93.

26- Jackson W., Van Miegheem W., Keller P. Insulin excess as the initial lesion in diabetes. Lancet 1977;1:1040-1043.

27- Lenti G., Pegano G., Trovati M. et al. The prediabetic state. Plasma insulin detection in prediabetic subjects. International Meeting on Diabetes. Ed. Panminerva Medical. 1977;19:87-94.

28- Cerasi E., Luft R. The prediabetic stage, its nature and consequences, a look towards the future. Diabetes 1972;21(suppl.2):685-694.

29- Konez L., Soeldner J., Otto H. et al. Deranged insulin secretory dynamics in offsprings of two diabetic patients after double stimulation with intravenous glucose. Diabetes 1977;26:1184-1191.

- 30- Viswanathan N., Snehalatha Ch., Ramachandran A. et al. Abnormalities in insulin secretion in healthy offspring of Indian patients with maturity onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1986;9:53-56.
- 31- Iwasaki N., Yoshino H., Ohashi H. et al. One Japanese MODY family with severe and progressive microangiopathies. *Diabetes Res Clin Prac* 1988;4(3):237-240.
- 32- Fajans S. Heterogeneity between various families with non insulin-dependent diabetes of the MODY type. *Genetics of Diabetes Mellitus. Serono symposium, vol.47.* Kobberling J. and Tattersall R. Eds. New York Academic Press 1988:251-260.
- 33- Mohan V., Ramachandran A., Viswanathan M. Tropical diabetes. K.G.M.M. Alberty and J.P. Krall. *The Diabetes Annual 2* Amsterdam. Elsevier Science Publishers B.V. 1986:30-38.
- 34- Fajans S. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 1990;13:49-64.
- 35- DeGroot L. Treatment of diabetes mellitus. *Endocrinology 2nd edition, vol. 2* W.B. Saunders Company, USA. 1989:1424-1438.
- 36- Roitt I., Brostoff J., Male D. Major histocompatibility complex. *Immunology, The C.V. Company, London* 1989:4-4.12.
- 37- Svejgaard A., Jersild C., Nielson L. et al. HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considerations. *Tissue Antigens* 1974;4:95-105.
- 38- Harris M., Hadden W. et al. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985;8:562-567.
- 39- Bergmeyer H. *Methoden der enzymatischen analyse, vol. 1, 3ra. edición.* Verlag Chemie, Weinheim 1974:175.

- 40- Kuzuya H., Blix P., Horwitz D. et al. Determination of the free and total insulin and c peptide in insulin treated diabetics. *Diabetes* 1977;26(1):22-29.
- 41- Ketelslegers J., Buyschaert M., Lambert A. et al. Radioimmunoassay for human c peptide: Methods and clinical applications. 1982.
- 42- Raite S. The standards for human growth hormone assays. Evaluation of growth hormone secretion. Z. Laron and D. Butenand, edd. 1983:162-169.
- 43- Kowalski A., Paul W. *Clinical Chemistry*. 1975;25:1152.
- 44- Narayanan S. and Appleton H. Creatinine: a review. *Clin Chem* 1980;26:1119-1126.
- 45- Ross D. and Neely A. *Textbook of urinalysis and body fluids*. East Norwalk, Conn. Appleton-Century-Crofts. 1983
- 46- Terasaki P. and Mcllland J. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature London* 1964;204:998-1000.
- 47- Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21(suppl.):97.
- 48- Danilous J., Terasaki P., Park M. et al. B lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool. In *Histocompatibility testing*. Los Angeles, UCLA typing laboratory. 1980;287-289.
- 49- Irvine W., Gray R., Steel J. Islet cell antibody as a marker for early stage type I diabetes mellitus. In Irvine W.J.(ed): *The Immunology of Diabetes*. Edinburgh, Tevlot Publishing 1980;117-154.

50- Ramos R. Somatometría Pediátrica. Arch Invest Med (Mex) 1975;6(sup.1):83-292.

51- Wayne D. Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud. Editorial Limusa, 3ra. edición. México, 1987;520-525.

52- Levin J. Fundamentos de estadística en la investigación social. Editorial Harla. México, 1979;169-199.

53- Bagdade J., Bierman E., Porte D. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. J Clin Invest 1967;46:1459-1557.

54- Reaven G., Bernstein R., Davis B., Olefsky J. Non-ketotic diabetes mellitus : insulin deficiency or insulin resistance. Am J Med 1976;60:80-88.

55- Jialal I., Joubert S. Obesity does not modulate insulin secretion in indian patients with non-insulin-dependent diabetes in the young. Diabetes Care 1984;7:77-79.

56- Yalow R., Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960;39:1157-60.

57- Lundquist I., Ahren B., Bengt S. Insulin secretagogues. Possible modulators of glucose and non-glucose stimuli. Acta Endocrinol 1984;262:51-59.

58- Bonora E., Zawaroni I., Bruschi R., Alpi O., Pezzarossa A. et al. Evidence for unimpaired pancreatic secretion and hepatic removal of insulin in healthy offspring of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic couples. Horm Res 1984;20:138-42.

59- Jialal I., Joubert S., Asmal A., Jenkins N. The insulin and glucose response to an oral glucose load in non-insulin dependent

diabetes in the young. S Afr Med J 1982;62:351-354.

60- Niadoo C., Jialal I., Suleman A., Rajput M., Joubert S. Acute insulin response to glucagon, tolbutamide and glucose in non insulin dependent diabetes of the young. Diabetes Care 1986;9:57-60.

61- Reaven G. Insulin-independent diabetes mellitus : metabolic characteristics . Metabolism 1980;29:445-54.

62- DeGroot L. Growth hormone : normal synthesis, secretion, control and mechanisms of action. Endocrinology 2nd edition, volume 1. W B Saunders Company. USA 1989;318-329.

63- Hoekstra J., Van Rijn H., Erkelens D., Thijssen J. C Peptide. Diabetes Care 1982;5:438-46.

64- Bratusch-Marrain P., Waldhausl W., Gasic S., Hofer A. Hepatic disposal of biosynthetic human insulin and porcine c peptide in humans. Metabolism 1984;33:151-157.

65- Granados J. Biología del sistema principal de histocompatibilidad. Temas selectos en Biomedicina. Editorial DEMSA 1991;153-178.

66- McKusick V. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and x linked phenotypes. 8th edition The Johns Hopkins University Press USA 1988:202.

67- O'Rahilly S., Turner R. Early-onset type 2 diabetes versus maturity-onset diabetes of the young : evidence for the existence of two discrete diabetic syndromes. Diabetic Med 1988;224-29.

68- O'Rahilly S., Spivey R., Holman R., Nugent Z., Clark A. et al. Type 11 diabetes of early onset : a distinct clinical and genetic syndrome. Br Med J 1987;294:923-28.