

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

120

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

ANALISIS DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 1 EN HERMANOS NO DIABETICOS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

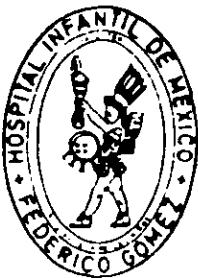
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DE LOURDES ELYZBETTE MOTA CARRIEDO



DR. LUIS MIGUEL TORANTES ALVAREZ.

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA.

SECRETARÍA DE SALUD

MEXICO, D. F.

28617008

Handwritten signatures and date: 28/6/2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# I N D I C E

I.	ANTECEDENTES.....	1
	CLASIFICACION.....	1
	DIABETES TIPO 1.....	2
	ASOCIACION GENETICA.....	3
	AUTOANTICUERPOS Y AUTOANTIGENOS.....	3
	PREDICCION DE LA DIABETES TIPO 1.....	5
	PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA INTRAVENOSA.....	6
II.	JUSTIFICACION.....	8
III.	OBJETIVOS.....	8
IV.	HIPOTESIS.....	8
V.	MATERIAL Y METODOS.....	8
VI.	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	9
VII.	METODOLOGIA.....	10
VIII.	RESULTADOS.....	11
IX.	ANALISIS DE RESULTADOS.....	15
X.	CONCLUSIONES.....	17
	BIBLIOGRAFIA.....	19

# **ANALISIS DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 1 EN HERMANOS NO DIABETICOS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1**

## **I. ANTECEDENTES**

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma o ambas. Existen múltiples procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes, los cuales van desde destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con consecuente deficiencia de insulina, hasta resistencia a la acción de la misma. La base de las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la deficiente acción de la insulina en los órganos blanco(1).

Los síntomas de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia crónica se acompaña de detención del crecimiento y susceptibilidad para ciertas infecciones. Las situaciones que ponen en riesgo la vida del paciente diabético, son la hiperglucemia con cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico(2).

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen: retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía que lleva a insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de desarrollar úlceras y consecuentemente amputaciones y neuropatía autonómica, con afección a nivel gastrointestinal, genitourinario, cardiovascular e incluso disfunción sexual. La glucosilación de las proteínas tisulares y otras macromoléculas, además del exceso de producción de polioles derivados de la glucosa, pueden ser los mecanismos a través de los cuales se produce daño tisular en la hiperglucemia crónica (3).

## **CLASIFICACION**

Actualmente existe una nueva clasificación de acuerdo a la etiología de la diabetes mellitus; por lo que los términos insulino-dependiente y no insulino-dependiente se han eliminado. Estos términos han sido confusos y han dado como resultado clasificar al paciente basándose en el tratamiento, más que en la etiología (1).

Los tipos de diabetes que se incluyen dentro de la nueva clasificación son:

1. La clase o forma llamada tipo 1, abarca la mayoría de los casos que se deben a una destrucción primaria de las células beta de los islotes pancreáticos y son pacientes susceptibles a desarrollar cetoacidosis. Esta forma incluye todos los casos debidos a un proceso autoinmune y aquéllos

desconoce. Además la diabetes tipo 1 se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra células de los islotes, descarboxilasa de ácido glutámico, y contra insulina. Estos anticuerpos permiten identificar la presencia de un proceso autoinmune que lleva a la destrucción de las células beta. En algunos casos no logra identificarse evidencia de este proceso, clasificándose estos casos como diabetes tipo 1 idiopática.

2. La clase o forma denominada diabetes tipo 2 incluye la forma de diabetes con mayor prevalencia, que resulta de la resistencia a la insulina o de un defecto en la secreción de la misma.

3. Otros tipos específicos de diabetes:

- a) Defectos genéticos en la función de las células beta.
- b) Defectos genéticos en la acción de la insulina
- c) Enfermedades del páncreas exócrino
- d) Endocrinopatías
- e) Inducida por fármacos o químicos
- f) Infecciones
- g) Formas no comunes de diabetes mediada por inmunidad
- h) Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes

4. Diabetes mellitus gestacional

## **DIABETES TIPO 1**

Esta forma de diabetes resulta de destrucción celular autoinmune de las células beta del páncreas (4). En esta clase de diabetes, el promedio de destrucción de las células beta es variable, siendo rápidamente progresiva principalmente en lactantes y escolares. En algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, puede presentarse cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad. La diabetes de origen autoinmune comúnmente aparece en la infancia y la adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, aun en la octava o novena décadas de la vida (1).

En la destrucción autoinmune de las células beta existe predisposición genética, y también se relaciona con factores ambientales que no han logrado definirse claramente. Aun cuando los pacientes rara vez son obesos en este tipo de diabetes, la obesidad no es incompatible con el diagnóstico. Los pacientes diabéticos son susceptibles de padecer otras alteraciones autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, vótiligo y anemia perniciosa (4).

Los marcadores de la destrucción inmunológica de las células beta incluyen autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA), autoanticuerpos contra insulina (IAA), autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), y autoanticuerpos contra la tirosin-fosfatasa IA-2 e IA-2beta

(5-8). La mayoría de estos autoanticuerpos están presentes en el 85-90% de los individuos cuando se detecta precozmente la hiperglucemia. Además, la enfermedad tiene fuerte asociación con HLA, con los genes DQA y B, además de influencia por los genes DRB, dichos alelos pueden ser predisponentes o protectores (9).

## **ASOCIACION GENETICA**

La diabetes tipo 1 ocurre en varios miembros de la familia en 15% de los casos, y es más común en gemelos idénticos (10). El descubrimiento de la asociación entre la diabetes tipo 1 y el HLA alelos B8 y B15, explica parcialmente esta alta incidencia familiar. Se observó también relación con los antígenos HLA tipo II DR3 y DR4. En el 50-60% de la población norteamericana se ha encontrado la presencia de los haplotipos DR3 y DR4, y al menos uno de estos alelos se encuentra en 95% de los pacientes con diabetes tipo 1. Estudios subsecuentes han demostrado que los alelos DR1, DR16 y DR8 también predisponen a la enfermedad, mientras que los alelos DR15 y DR11 confieren protección. El fenotipo DR13 se ha dividido en 2 alelos, el DRB1302 que predispone a diabetes y el DRB1301 que protege de ésta (11).

Los antígenos DQ de clase II, cuyo locus se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (12), se han asociado de una manera más cercana con la diabetes tipo 1, en especial el DQ beta en su posición 57.

La penetrancia de la diabetes tipo 1 en los hijos de diabéticos es alta cuando el padre es el afectado, y se ha observado también que son los haplotipos DR4 los que se transmiten principalmente (11).

## **AUTOANTICUERPOS Y AUTOANTIGENOS**

### *Autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA)*

El descubrimiento de autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA) primero en diabéticos y posteriormente en familiares prediabéticos, ha hecho posible la predicción preclínica de la enfermedad (13, 14).

Los anticuerpos, usualmente IgG, pueden detectarse por inmunofluorescencia indirecta en el suero de 65% a 85% de pacientes diabéticos al momento del diagnóstico. El 2-3% de parientes en primer grado que tienen estos ICA positivos y que no están afectados, tienen alto riesgo de ser diabéticos (12). Existen varios subtipos de ICA, y hay diferentes métodos para la detección de cada uno. El primer subgrupo se obtiene mediante un método rutinario en el cual se muestra reactividad contra los antígenos del citoplasma de los islotes que no es específica para células beta. El segundo subgrupo son los ICA que se fijan al complemento (ICA-CF), los cuales se encuentran en sujetos que tienen un alto riesgo para diabetes tipo 1; el poder

predictivo de estos ICA-CF es consistente en estudios, demostrando una relación directa entre el riesgo de desarrollar diabetes y los títulos de ICA. Un tercer subgrupo de ICA reconoce un determinante unido a la membrana de los islotes o a células tumorales de estos; este subgrupo se encuentra en 70% de los pacientes con diabetes tipo 1, pero no se le ha encontrado importancia clínica (11).

Muchos pacientes diabéticos tienen autoanticuerpos no solo pancreáticos, y el riesgo de desarrollar falla poliglandular es significativa. Aproximadamente 6% de los pacientes con endocrinopatías autoinmunes no pancreáticas tienen ICA positivos, pero solo un pequeño número de estos individuos progresan a diabetes mellitus tipo 1 sintomática. Se ha intentado identificar las especificidades antigénicas de los ICA. Dentro de lo más reciente, la actividad inmunológica de suero ICA positivo por pre-incubación con descarboxilasa del ácido glutámico (GAD-65) sugiere que esta proteína es blanco para los ICA (11).

#### Autoanticuerpos contra insulina (IAA)

Los autoanticuerpos contra insulina (IAA) se encuentran en 20 a 60% de los pacientes con diabetes tipo 1 previo al inicio del reemplazo hormonal y son especialmente prevalentes entre los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad. En un reporte de la clínica Joslin en 1989, se estudiaron 1712 familiares no diabéticos de pacientes con diabetes tipo 1 y se encontró que de éstos, el 3.7% tenían IAA positivos. En otro estudio, realizado por Riley en 1990, se encontró que de 3042 parientes no diabéticos, el 2.6% tenían IAA positivos (13).

#### Autoanticuerpos contra Descarboxilasa del Acido Glutámico (GAD)

El autoanticuerpo que quizá se encuentra más relacionado con la diabetes tipo 1 se dirige específicamente contra la proteína del islote cuyo peso molecular es de 64 kilodaltons (kD). Este autoanticuerpo (KA 64) se detecta por inmunoprecipitado de lisados de islotes radiomarcados utilizando suero de pacientes diabéticos (11). En un estudio realizado en 1990 por Baekkeskov (15), se encontró que más del 80% de pacientes diabéticos recién diagnosticados, y sujetos no diabéticos ICA positivos tuvieron KA 64 .

Se ha identificado un antígeno kD-64 como descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), que es la enzima necesaria para la síntesis del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se ha determinado que hay al menos dos isotipos GAD con peso molecular de 65 y 67 kD respectivamente. El GAD-65 predomina en los islotes (15).

Se han reportado autoanticuerpos contra proinsulina, glucagon, receptores de insulina, y otros sitios celulares como tubulina, actina, DNA y RNA, sin embargo su significado permanece obscuro (16).

## **PREDICCIÓN DE LA DIABETES TIPO 1**

El mejor entendimiento de la historia natural de la diabetes, ha permitido identificar como sujetos de alto riesgo a los familiares de pacientes con diabetes tipo 1, contra un menor riesgo de la población general. Esto ha sido posible a través de la deducción de la patogénesis, al conocer las bases inmunológicas, genéticas y metabólicas de la enfermedad (11).

A la fecha, los ICA son los predictores más sencillos del estado prediabético, aunque el uso de marcadores adicionales mejora dicho valor predictivo. En un estudio longitudinal de 10 años en 4800 familiares inicialmente no diabéticos de pacientes con dicha enfermedad, los ICA estuvieron presentes en 68% de aquellos sujetos que desarrollaron diabetes tipo 1. La presencia en el estudio de pacientes con altos títulos de ICA, con edad menor a 10 años al momento del estudio inicial, con familiares en primer grado con diabetes tipo 1 y con gemelos diabéticos en la familia, confirmó un alto riesgo (independientemente de los títulos de ICA) de desarrollar subsecuentemente diabetes tipo 1 (13). En otro estudio realizado en 1996 por Sabbah y cols. (17), en Helsinki, se encontraron los ICA e IAA más frecuentemente en niñas menores de 5 años, y en casos heterocigotos con DR3/4. Se observó que aquellos que progresaron a diabetes tipo 1 clínicamente se caracterizaron por una rápida y progresiva destrucción autoinmune específica para células beta, con asociación importante de presencia de anticuerpos, además de haber mediación genética con DR3/4. Esta asociación incrementa dramáticamente el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1.

Bingley y col. (18) han reportado que el análisis combinado de autoanticuerpos mejora la predicción de diabetes tipo 1. También se ha descrito (19) que la combinación de GAD65 con altos títulos de ICA incrementa el valor predictivo positivo para la enfermedad de 66 a 75% en familiares en primer grado.

En reportes previos se mencionaba la presencia de estos anticuerpos en 80% de los familiares de pacientes diabéticos. Recientemente se ha encontrado que tanto los ICA como los GAD65 se encuentran en 79 y 71% respectivamente, en familiares prediabéticos, lo cual fue similar a lo encontrado en pacientes de reciente diagnóstico (12). En familiares no diabéticos, la presencia de los autoanticuerpos GAD65 permite predecir de forma importante el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, sugerido por la presencia de ICA o IAA por separado. Sin embargo el valor predictivo de GAD65 es mínimo si existe la presencia simultánea de ICA e IAA (20).



La mayoría de los modelos de la historia natural de prediabetes han propuesto que el proceso destructivo autoinmune que envuelve a los islotes es progresivo y lineal. Sin embargo, algunos sujetos no diabéticos con ICA, IAA y 64 KA positivos, nunca desarrollan diabetes tipo 1 (20). Las fluctuaciones en los ICA e IAA, y probablemente del 64-KA y la función de las células T ayudadoras reflejan un proceso con remisiones y exacerbaciones. Es por ello que los parámetros metabólicos que reflejan tanto la función de las células beta como la acción periférica de la insulina deben perfeccionarse.

Se ha estimado que los familiares no diabéticos cuyos marcadores inmunológicos son persistentemente elevados, en títulos altos o en combinación con otros autoanticuerpos, y en quienes la función de las células beta es muy baja, la posibilidad de desarrollar clínicamente diabetes mellitus tipo 1 dentro de los 3 años siguientes se aproxima al 90%. (20)

### **PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA INTRAVENOSA**

La prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, la cual mide la secreción estimulada de insulina, es la mejor forma de medir la función de las células beta de los islotes (20). Esta prueba se efectúa al aplicar una infusión rápida de glucosa seguida de mediciones seriadas de la misma, para determinar el índice de desaparición de glucosa por minuto. El índice de desaparición refleja la capacidad del paciente para eliminar una carga de glucosa. Quizás su uso actual más difundido sea seleccionar familiares en riesgo de presentar diabetes tipo 1 para determinar si la destrucción autoinmunitaria de las células beta ha reducido el máximo temprano de respuesta de insulina (de 1 a 5 minutos después de la carga de glucosa) a valores inferiores al límite normal bajo de 40 microunidades/ml.(23)

Para la realización de la prueba, se requiere que a fin de optimizar la secreción y efectividad de la insulina, en especial en pacientes que han estado en dieta baja en carbohidratos, se incluyan un mínimo de 150 a 200 g de carbohidratos por día en la dieta, durante tres días antes de la prueba. El paciente no deberá comer nada después de la media noche antes del día de la prueba. El día de la prueba se administra al paciente una dosis única total de 50 g de glucosa por 1.7 m<sup>2</sup> de área corporal (0.5 g/Kg de peso ideal) como solución al 25% o 50%, en 2 a 3 minutos. Se toma el tiempo al aplicar la inyección y se toman muestras para determinación de glucosa plasmática a los 0, 10, 15, 20 y 30 minutos. Se calcula el índice de caída de glucosa sanguínea en por ciento por minuto, al determinar el tiempo necesario para que la concentración de glucosa caiga a la mitad; el valor promedio para un paciente no diabético es de 1.72% por minuto; este valor declina con la edad pero permanece por arriba de 1.3% por minuto. Los pacientes no diabéticos casi siempre tienen un valor menor de 1% por minuto. (23)

La determinación de autoanticuerpos puede identificar gente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 y aunque aun no se pueden ofrecer medidas que prevengan o retrasen el inicio de la enfermedad este es un campo de investigación muy activo y por ejemplo en la actualidad se ha sugerido que el empleo de dosis bajas de insulina podría retardar la aparición de la enfermedad.

## **II. JUSTIFICACION**

La detección de alteraciones inmunológicas y metabólicas en hermanos de pacientes diabéticos con factores de riesgo para desarrollar diabetes, permite predecir la predisposición para el desarrollo de diabetes tipo 1.

## **III. OBJETIVOS**

1. Detectar algunas alteraciones inmunológicas y metabólicas de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 1 en hermanos de pacientes diabéticos tipo 1, que acudieron al departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo comprendido de octubre a diciembre de 1996.
  - 1.1 Detectar alteraciones en el índice de caída de secreción de insulina en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa (CTIVG) como manifestación de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.
  - 1.2 Detectar la presencia de autoanticuerpos GAD65 en el suero de hermanos de pacientes diabéticos tipo 1.

## **IV. HIPOTESIS**

Los hermanos no diabéticos de pacientes con diabetes tipo 1 presentan mayores alteraciones inmunológicas y metabólicas que los niños sin antecedentes de diabetes tipo 1.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, transversal, prospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Se estudiaron a los hermanos clínicamente sanos de los pacientes con diabetes tipo 1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

## **II. JUSTIFICACION**

La detección de alteraciones inmunológicas y metabólicas en hermanos de pacientes diabéticos con factores de riesgo para desarrollar diabetes, permite predecir la predisposición para el desarrollo de diabetes tipo 1.

## **III. OBJETIVOS**

1. Detectar algunas alteraciones inmunológicas y metabólicas de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 1 en hermanos de pacientes diabéticos tipo 1, que acudieron al departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo comprendido de octubre a diciembre de 1996.
  - 1.1 Detectar alteraciones en el índice de carga de secreción de insulina en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa (CTIVG) como manifestación de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.
  - 1.2 Detectar la presencia de autoanticuerpos GAD65 en el suero de hermanos de pacientes diabéticos tipo 1.

## **IV. HIPOTESIS**

Los hermanos no diabéticos de pacientes con diabetes tipo 1 presentan mayores alteraciones inmunológicas y metabólicas que los niños sin antecedentes de diabetes tipo 1.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, transversal, prospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Se estudiaron a los hermanos clínicamente sanos de los pacientes con diabetes tipo 1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

## CRITERIOS DE INCLUSION

Ser hermano de paciente con diabetes tipo 1

- Sano
- Edad entre 6 y 16 años
- De ambos sexos
- Glucemia en ayuno menor a 110mg/dl

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Obesidad
- Que se niegue a participar en el estudio.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- No completar la curva de tolerancia a la glucosa
- No completar determinación de anticuerpos
- Que se retire del estudio.

## **VI. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

### VARIABLE INDEPENDIENTE:

#### I. Hermano sano de paciente diabético tipo 1.

*Definición Operacional:* Familiares en primer grado (hermano o hermana) de pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados en el Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", que cumplieron los criterios de inclusión en este estudio.

*Tipo de Variable:* Cualitativa

*Escala de Medición:* Nominal

### VARIABLES DEPENDIENTES:

#### I. Índice de caída de secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa.

*Definición operacional:* Se analizará la fase tardía de secreción de insulina en la CTIVG, la cual se hará de acuerdo a los estándares de realización establecidos. El Índice de caída de la secreción de insulina será calculado mediante la siguiente fórmula:

$$K(\text{glucosa}) = (0.693 - (t \frac{1}{2})) \times 100$$

## CRITERIOS DE INCLUSION

Ser hermano de paciente con diabetes tipo 1

- Sano
- Edad entre 6 y 16 años
- De ambos sexos
- Glucemia en ayuno menor a 110mg/dl

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Obesidad
- Que se niegue a participar en el estudio.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- No completar la curva de tolerancia a la glucosa
- No completar determinación de anticuerpos
- Que se retire del estudio.

## **VI. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

### VARIABLE INDEPENDIENTE:

#### I. Hermano sano de paciente diabético tipo 1.

*Definición Operacional:* Familiares en primer grado (hermano o hermana) de pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados en el Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", que cumplieron los criterios de inclusión en este estudio.

*Tipo de Variable:* Cualitativa

*Escala de Medición:* Nominal

### VARIABLES DEPENDIENTES:

#### I. Índice de caída de secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa.

*Definición operacional:* Se analizará la fase tardía de secreción de insulina en la CTIVG, la cual se hará de acuerdo a los estándares de realización establecidos. El índice de caída de la secreción de insulina será calculado mediante la siguiente fórmula:

$$K(\text{glucosa}) = (0.693 - (t \frac{1}{2})) \times 100$$

en donde K es una constante que refleja el índice de disminución de la glucosa en porcentaje por minuto, determinando el tiempo necesario para que disminuya a la mitad de la concentración de glucosa ( $T \frac{1}{2}$ ). El valor promedio de K en un sujeto no diabético siempre será superior a 1.3% por minuto.

## II. Anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)

*Definición operacional:* Presencia de anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico

*Tipo de variable:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Unidades relativas (RU)

## VII. METODOLOGIA

1) Se analizó el índice de caída de la secreción de insulina en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa (CITVG) de acuerdo a la estandarización recomendada por Bingley y cols.(24), con las siguientes recomendaciones:

- Preparación previa al estudio: Ingesta calórica de dieta alta en carbohidratos (150g mínimo) 3 días previos, con ayuno de 12hrs. previo a la misma. Todas las curvas iniciaron entre las 8 y 10 hrs.
- Infusión de glucosa: Dosis de 0.5g/kg de peso corporal, sin dosis máxima establecida, con una concentración máxima del 12.5% en vía periférica con una duración de 3 minutos.
- Se consideró tiempo cero cuando finalizó la infusión de glucosa.
- Se tomaron muestras sanguíneas por vía periférica diferente a la de la infusión en tiempo basal (previo a la infusión de glucosa), a los 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, para determinación de índice glucosa-insulina.
- La caída de la curva de insulina se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{INCREMENTO DE INSULINA SOBRE INSULINA BASAL AL MINUTO 10}}{\text{INSULINA BASAL}} \times 100$$

3) La determinación de anticuerpos anti-GAD se realizó por el método de radioinmunoanálisis con el equipo comercial del laboratorio Alva-Nuclear.

en donde K es una constante que refleja el índice de disminución de la glucosa en porcentaje por minuto, determinando el tiempo necesario para que disminuya a la mitad de la concentración de glucosa ( $T \frac{1}{2}$ ). El valor promedio de K en un sujeto no diabético siempre será superior a 1.3% por minuto.

## II. Anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)

*Definición operacional:* Presencia de anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico

*Tipo de variable:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Unidades relativas (RU)

## VII. METODOLOGÍA

1) Se analizó el índice de caída de la secreción de insulina en la curva de tolerancia intravenosa a la glucosa (CITVG) de acuerdo a la estandarización recomendada por Bingley y cols.(24), con las siguientes recomendaciones:

- Preparación previa al estudio: Ingesta calórica de dieta alta en carbohidratos (150g mínimo) 3 días previos, con ayuno de 12hrs. previo a la misma. Todas las curvas iniciaron entre las 8 y 10 hrs.
- Infusión de glucosa: Dosis de 0.5g/kg de peso corporal, sin dosis máxima establecida, con una concentración máxima del 12.5% en vía periférica con una duración de 3 minutos.
- Se consideró tiempo cero cuando finalizó la infusión de glucosa.
- Se tomaron muestras sanguíneas por vía periférica diferente a la de la infusión en tiempo basal (previo a la infusión de glucosa), a los 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, para determinación de índice glucosa-insulina.
- La caída de la curva de insulina se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{INCREMENTO DE INSULINA SOBRE INSULINA BASAL AL MINUTO 10}}{\text{INSULINA BASAL}} \times 100$$

3) La determinación de anticuerpos anti-GAD se realizó por el método de radioinmunoanálisis con el equipo comercial del laboratorio Alva-Nuclear.



**VIII. RESULTADOS:**

TABLA 1

***DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO***

MASCULINO	FEMENINO
7	8

TABLA 2

***DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD Y SEXO***

EDAD EN AÑOS	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
6	0	1	1
7	1	2	3
8	1	0	1
9	0	0	0
10	0	0	0
11	2	0	2
12	1	2	3
13	0	0	0
14	1	1	2
15	0	0	0
16	1	2	3
TOTAL	7	8	15

TABLA 3

**DETERMINACIONES DE INSULINA Y DE GLUCOSA EN LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA INTRAVENOSA**

No. de Paciente	INSULINA microunidades/ml							GLUCOSA mg/dl						
	BASAL	10	15	20	30	45	60	BASAL	10	15	20	30	45	60
1	7.90	25.10	20.82	16.45	9.25	7.85	7.31	63	101	77	73	61	74	77
2	11.16	43.73	27.32	27.57	16.38	8.72	8.63	73	124	154	144	99	89	78
3	8.96	100.2	62.80	64.33	43.11	20.92	21.38	71	201	228	198	151	139	121
4	10.43	26.96	21.65	17.77	12.76	8.73	7.89	74	147	156	137	106	91	85
5	6.75	6.12	6.66	10.55	8.58	9.39	8.60	89	88	99	86	90	89	88
6	9.40	84.53	75.34	64.96	60.93	51.91	33.35	76	227	200	183	150	119	96
7	20.39	57.94	56.73	54.31	54.79	40.84	24.56	107	242	213	189	147	107	80
8	11.47	45.45	40.97	31.50	17.06	11.07	8.77	85	206	172	136	100	87	75
9	6.10	21.04	12.61	13.67	14.95	16.68	15.80	83	225	200	183	179	163	142
10	4.14	20.20	17.53	21.52	15.86	19.97	10.35	96	229	220	196	175	150	100
11	2.35	37.06	22.92	21.73	16.33	9.89	4.97	97	262	206	192	131	104	89
12	4.12	26.58	24.46	19.42	20.96	20.39	11.65	86	292	237	211	198	151	120
13	11.67	59.86	48.93	45.19	38.09	29.58	22.54	78	235	214	194	169	136	120
14	10.19	28.39	24.28	20.66	19.54	10.91	7.19	82	227	186	169	124	91	86
15	9.33	29.26	6.60	5.07	5.37	3.64	3.40	76	144	83	60	71	74	74

TABLA 4

*RESPUESTA AGUDA DE INSULINA*

NO.DE PACIENTE	RESPUESTA DE INSULINA MICROUNIDADES/ML
1	217.2
2	291.84
3	1018.30
4	158.48
5	-9.33
6	799.25
7	184.15
8	296.25
9	244.91
10	387.92
11	1477.02
12	545.14
13	404.46
14	178.60
15	213.61

TABLA 5

*VELOCIDAD DE DESAPARICION DE GLUCOSA ENTRE EL MINUTO 10 Y EL  
30*

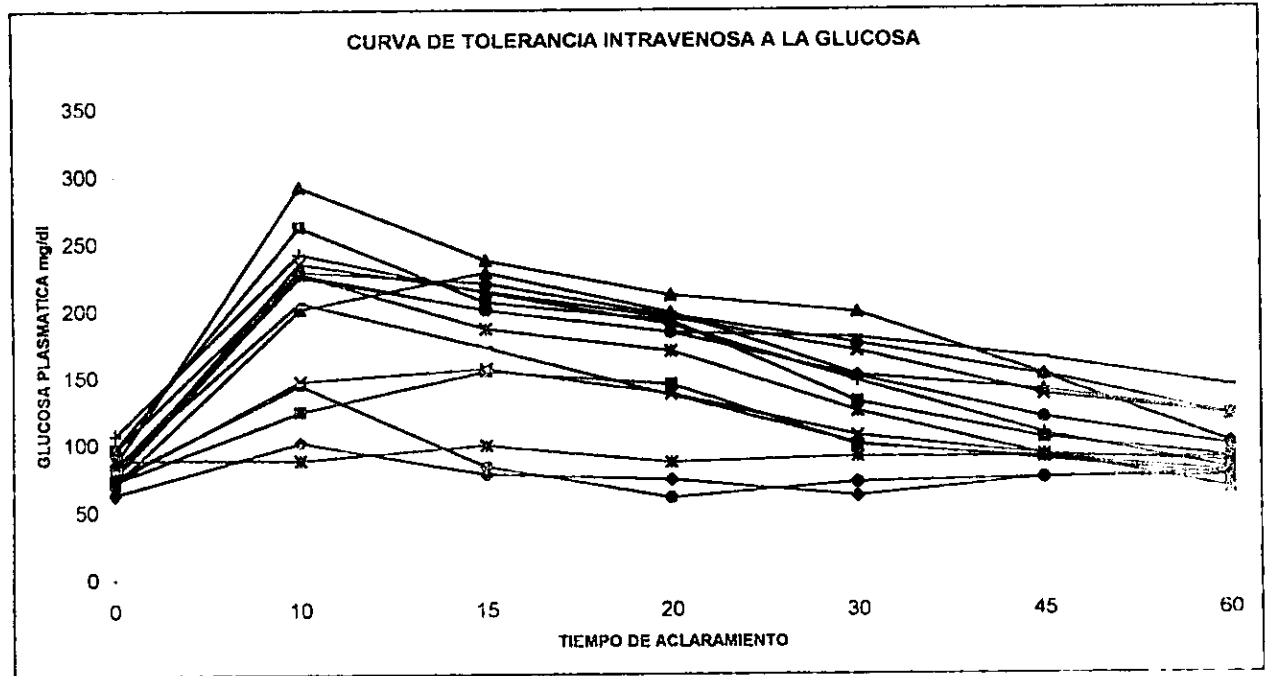
NO. DE PACIENTE	VELOCIDAD EN % POR MINUTO
1	6.33
2	1.27
3	1.96
4	2.02
5	-
6	4.19
7	6.75
8	6.05
9	1.85
10	2.37
11	8.87
12	4.68
13	3.41
14	5.57
15	13.6

TABLA 6

*DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-GAD 65*

NO. DE PACIENTE	ANTICUERPOS U/ML
1	0.01
2	0.22
3	0.32
4	0.01
5	0.01
6	0.45
7	0.01
8	0.01
9	0.48
10	0.01
11	0.01
12	0.01
13	0.09
14	0.024
15	0.02

GRAFICO 1



## IX. ANALISIS DE RESULTADOS:

Se estudiaron 15 pacientes, hermanos aparentemente sanos de niños con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados y tratados en la Clínica de Atención al Niño Diabético Insulinodependiente del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Del grupo de 15 niños estudiados, 7 correspondieron al sexo masculino y 8 al sexo femenino. Las edades variaban entre 6 y 16 años, con una edad promedio de 11 años. Ninguno de nuestros pacientes presentaba datos clínicos, o alteraciones en los niveles de glucosa basal sugestivos de diabetes mellitus.

### CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA INTRAVENOSA

Al examinar los resultados obtenidos de haber efectuado la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa, se encontró que el nivel basal correspondió a 82.4 +/- 11.05 con un rango o variación que fue de 63 mg/dl hasta un máximo de 107 mg/dl. Por lo tanto, todos se encontraron dentro de límites considerados como normales (60 a 110 mg/dl).

Excepto en un caso, se observó un incremento rápido en los niveles de glucemia, y a los 10 minutos de administrada la infusión de glucosa, el rango de valores se encontró de 101 a 292 mg/dl, con un promedio de 196.6 +/- 58.96. A los 15 minutos, excepto en 3 casos que continuaron incrementando sus niveles de glucosa, se observó un descenso rápido de la glucosa plasmática que se mantuvo en forma consistente, de manera que a los 60 minutos, 14 de los 15 pacientes alcanzaron niveles iguales o inferiores a 120 mg/dl, y 8 de ellos volvieron al nivel basal.

Al estudiar la velocidad de desaparición de la glucosa (K) observada entre los minutos 10 y 30, para los cuales se espera en personas normales un valor de 1.72% +/- 0.96% por minuto, se encontró que el paciente 2 presentó un valor cercano al 1%, en tanto que el resto mostró un porcentaje de una velocidad de desaparición en % por minuto igual o superior al 1.72% por minuto.

En cuanto a la respuesta relativa de insulina que se determinó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Incremento de insulina sobre insulina basal al minuto } 10 \times 100}{\text{Insulina basal}}$$

en la que se esperan valores superiores a 200 microunidades/ml como normal, se encontró que los pacientes 4, 7 y 14, presentaron respectivamente valores de 158, 184 y 178, que se consideran anormales. Cabe mencionar que los pacientes 3 y 11 presentaron valores superiores a 1000 microunidades/ml (1018

y 1477) sin embargo en ninguno de ellos se encontraron datos de hiperinsulinismo ni se rebasó la cifra de 100 microunidades/ml por determinación. Se observó también que 8 pacientes se encontraron con niveles a los 10 minutos por debajo del límite normal bajo (40 microunidades/ml) sin embargo desconocemos la caída de insulina a los 5 minutos por lo cual no consideramos esto significativo. Se eliminó el paciente 5, ya que no se obtuvo incremento en los niveles de glucemia e insulina; probablemente la realización de la prueba no fue adecuada.

#### ANTICUERPOS ANTI-GAD

La determinación de anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico por medio de radioinmunoanálisis mostró títulos en un rango de 0.01 a 0.48 U/ml, que de acuerdo a los valores establecidos deben ser menores a 1.0 U/ml para considerarse normales. En todos los pacientes se encontraron valores negativos, por lo cual se consideraron no significativos.

## X. CONCLUSIONES:

La diabetes tipo 1 ocurre en varios miembros de la familia en 15% de los casos, y es más común en gemelos idénticos; se ha observado relación con los antígenos HLA tipo II DR3 y DR4, además los alelos DR1, DR16 y DR8 también predisponen a la enfermedad. La penetrancia de la diabetes tipo 1 en los hijos de diabéticos es alta cuando el padre es el afectado, y se ha observado también que son los haplotipos DR4 los que se transmiten principalmente.

Con lo anterior debemos considerar la posibilidad de que los parientes en primer grado de pacientes diabéticos tienen mayor riesgo que el resto de la población para desarrollar la enfermedad, y es por ello que se han realizado diversos estudios con el fin de encontrar métodos que nos permitan predecir el riesgo de desarrollar la enfermedad. Para ello se ha utilizado la búsqueda de auto-anticuerpos y la detección temprana de alteraciones en el metabolismo de la glucosa por medio de la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa, así como la caída en la curva de insulina. La determinación de anticuerpos puede identificar gente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 y aunque no se puede aún ofrecer medidas que prevengan o retrasen el inicio de la enfermedad, en la actualidad se ha sugerido que el empleo de dosis bajas de insulina podría retardar la aparición de la enfermedad.

En el presente estudio se utilizó una población de 15 pacientes en los cuales no encontramos diferencias significativas de los resultados en cuanto al sexo ni la edad. Considerando que la edad de aparición promedio de la diabetes tipo 1 en los niños es de 8 a 12 años, es importante mencionar que los hallazgos fueron en pacientes de 11 a 16 años (en cuanto a las alteraciones en la caída de insulina), y en un caso en un paciente de 7 años. Lo anterior puede explicarse ya que en la pubertad la secreción de insulina puede variar, debido a los cambios hormonales.

En cuanto a los niveles de glucosa en la curva de tolerancia podemos decir que se mantuvieron dentro de límites normales y solo en un paciente la velocidad de desaparición mostró disminución anormal; sin embargo hasta el momento no hay datos clínicos sugestivos de diabetes en este paciente.

La utilidad de determinar la caída de insulina en una curva de tolerancia radica en que la pérdida importante de la secreción de insulina puede preceder la aparición de la diabetes por años, incluso en un estudio realizado en 1991 por Vardi (24), se refiere que esta determinación precedió por 656 días la aparición de la enfermedad en un paciente. La afección principalmente de la primera fase de secreción de insulina, la cual se registra dentro de los minutos 1, 3 y 5 a partir de un tiempo cero, precede la aparición de diabetes, aunque está descrito que no únicamente la diabetes tipo 1, sino también la tipo 2 y la diabetes secundaria a pancreatometomía parcial. En nuestro estudio determinamos la respuesta a los



10 minutos, encontrando 3 pacientes con niveles por debajo de 200 microunidades/ml, que se considera el límite normal, pero no encontramos alteraciones en la glucemia, lo cual sugiere una respuesta relativamente baja a la estimulación aguda con glucosa. Es importante considerar de acuerdo a lo referido en la literatura en la actualidad, que es necesario realizar las determinaciones en la fase temprana para tener un reflejo más exacto de la caída de insulina, que permita predecir el riesgo de desarrollar diabetes.

La destrucción autoinmune de las células beta del páncreas causa la aparición de anticuerpos circulantes, los cuales pueden detectarse por radioinmunoensayo; en niños y adolescentes la sensibilidad diagnóstica para predecir diabetes de los ICA está entre 70 y 90%; 75-95% para los GAD65 y 50-70% para los IAA. (25) Es sin embargo importante mencionar que es en combinación cuando el valor predictivo de los anticuerpos se incrementa. El valor predictivo de los anti-GAD65 es de 6-7% en la población en general, debido a su relativamente baja prevalencia. En nuestro estudio los anticuerpos anti-GAD fueron negativos.

Consideramos en nuestro estudio es necesario dar seguimiento a estos pacientes, con fines predictivos, por lo que será necesario realizar nuevas determinaciones de glucosa e insulina sobre todo en aquellos que presentaron alteraciones, aun cuando fueron sutiles, además de realizar determinaciones de los principales anticuerpos, como son ICA, IAA y anti-GAD. En México casi no se han realizado estudios al respecto, por lo que sería bueno también ampliar el grupo de estudio finalmente el objetivo de predecir el riesgo de desarrollar diabetes consiste en tratar de retrasar su aparición o de ser posible en un futuro encontrar la forma de prevenirla.

**BIBLIOGRAFIA**

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-95.
2. Plotnick L. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Ped in Rev* 1994; 15:137-148.
3. Malone J. Understanding diabetes in children. *Adv Ped* 1994; 41:33-53.
4. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Eng J Med* 1994; 331:1428-1436.
5. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvingssson J, Lenmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982; 298:167-9.
6. Christie MR, Tun RY, Lo SS y col. Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM: studies with identical twins. *Diabetes* 1992; 41:782-7.
7. Schott M, Schatz D, Atkinson M y col. GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmunity* 1994; 7:865-72.
8. Myers MA, Rabin DU, Rowley MJ. Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1995; 44:1290-5.
9. Huang W, Connor E, DelaRosa T y col. Although DR3-DQB1 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB110302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1-5
10. Hoekelman RA. Juvenile diabetes, prevention, control and cure. *Ped Annals*, 1994;23:278-80.
11. Muir A, Schatz D, Maclaren N; The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992;21:199-219.
12. Schatz D, Winter W; Recent advances in the immunopathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Current Opinion in Ped*, 1995, 7:459-65.

13. Riley WJ, Schatz DA, Krischer J. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1990;323:1167-72.
14. Bonifacio E, Bingley PJ, Dean BM y col. Quantification of islet cell antibodies and prediction of insulin dependent diabetes. *Lancet* 1990; 335:147-9.
15. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S y col. Identification of the 64K autoantigen of insulin dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid descarboxylase. *Nature* 1990; 347:151-6.
16. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987:132-43.
17. Sabbah E, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf, Akerblom H. Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Journal of Clin Endocrinol and Metabolism*, 1996;81:2455-9.
18. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E y col. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 19994; 43:1304-10.
19. Thivolet CH, Tappaza M, Durand A y col. Glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies are additional markers of type 1 diabetes mellitus in high risk individuals. *Diabetologia* 1992; 37:917-24.
20. Palmer J, McCulloch y col. Prediction and Prevention of IDDM-1991. *Diabetes*, 1991;40:943-7.
21. Cantor A, Krischer J, Cuthbertson D, Schatz D, Riley Internet, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren N. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *Journal of Endocrinol and Metab*, 1995;80:3739-43.
22. 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;46:1701-10.
23. Greenspan, Francis, etal. *Endocrinología básica y clínica. México, 1994, Manual Moderno. pags 686-7.*
24. Vardi, P. Crisa, L. Jackson A. and coauthors. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater than the first

percentile in islet cell antibody positive relatives of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991. 34:93-102.

25.Laron Zvi. Childhood diabetes towards the 21<sup>st</sup> century. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 1998. 11(3):387-402.