



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"CARACTERISTICAS CLINICAS, BIOQUIMICAS, GENETICAS E
INMUNOLOGICAS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1
DE RECIENTE INICIO"**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO MORALES PEREZ

ASESORES

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

DRA. LORENA LIZARRAGA PAULIN

DRA. RITA ANGELICA GOMEZ DIAZ

Facultad de Medicina



México D. F.

Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **26/02/2014**

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, GENÉTICAS E INMUNOLÓGICAS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 DE RECIENTE INICIO.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|-------------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2014-3502-31 |

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. PATRICIA MONTERO GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA
ASESOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. LORENA LIZARRAGA PAULIN
ASESOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. RITA ANGELICA GOMEZ DIAZ
ASESOR DE TESIS
INVESTIGADOR ASOCIADO "D"
UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

DRA. MARCO ANTONIO MORALES PEREZ
MEDICO RESIDENTE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera
Endocrinología Pediátrica
MEDICO ADSCRITO

UMAЕ Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"
Matricula 5998476

Dirección: Av. Jacarandas esq. Vallejo S/N, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, CP 02990
Teléfono: 57821088, Ext. 23499
Correo electrónico: nesba@prodigy.net.mx

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Lorena Lizárraga Paulín
Endocrinología Pediátrica
JEFE DE SERVICIO

UMAЕ Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"
Matricula 99365829

Dirección: Av. Jacarandas esq. Vallejo S/N, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, CP 02990
Teléfono: 57821088, Ext. 23499
Correo electrónico: lorena.lizarragap@imss.gob.mx

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Rita Angélica Gómez Díaz
Departamento de Investigación en Endocrinología
INVESTIGADOR ASOCIADO "D"

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Matricula 7256477

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720
Teléfono: 56276900, Ext. 21481
Correo electrónico: ritagomezdiaz@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Marco Antonio Morales Pérez
Endocrinología Pediátrica
MEDICO RESIDENTE

UMAЕ Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"
Matricula 99318797

Dirección: Av. Jacarandas esq. Vallejo S/N, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, CP 02990
Teléfono: 57821088, Ext. 23499
Correo electrónico: marco_st@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y mis hermanos, como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por mi existencia, valores morales y formación profesional. Porque sin escatimar esfuerzo alguno, sacrificaron gran parte de su vida para formarme. Porque nunca podré pagar todos sus desvelos, ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por lo que soy y por todo el tiempo que les robé pensando en mí, gracias.

A la Dra. Blanca E. Aguilar Herrera, que desde el primer momento compartió conmigo enseñanzas, experiencias y amistad, porque gracias a su apoyo incondicional, valiosa asesoría y tiempo es posible ver materializado este trabajo. Sabe el cariño que le tengo y siempre estaré en deuda con usted.

A la Dra. Rita A. Gómez Díaz, quien sin conocerme, depositó su confianza en mí para trabajar a su lado. Admiro su dedicación, y le agradezco por todas las veces que estuvo presente cuando necesitaba su guía y consejo. Sin usted este trabajo no hubiera sido posible.

A la Dra. Patricia Montero González, a quien respeto y aprecio infinitamente. Gracias por compartir su tiempo, experiencia y por llevarme de la mano en el mundo de la endocrinología pediátrica. Siempre estaré agradecido con la vida por haberme permitido conocerla y aprender de usted. Le tengo en un lugar muy especial en mi corazón.

A las Dras. Lorena Lizárraga Paulín y Mayra Torres Castañeda, en quienes siempre encontré apoyo y respuesta a mis dudas. Por las veces en que sin importar el estrés, encontramos razones para reír y recordar que no todo gira en torno al trabajo. Gracias por compartir esos momentos.

A las Dras. Luz E. Bravo Ríos, Cecilia Gutiérrez Ávila, y al Dr. Agustín Guzmán Blanno de quienes aprendí lo hermoso de la endocrinología. Compartí gratas experiencias a su lado, las cuales valoro y me han ayudado a crecer como persona y profesionista. Gracias por permitirme ser parte de su familia.

A Miguel Ángel, por sus sabios consejos y palabras de inspiración que siempre me han impulsado a seguir adelante y no desfallecer. No de sangre, pero siempre serás mi familia.

A todos ustedes, mi más profundo agradecimiento.

Marco Antonio Morales Pérez

INDICE

| | |
|---------------------------|-----------|
| RESUMEN | 8 |
| ANTECEDENTES | 9 |
| MATERIAL Y METODOS | 12 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSION | 22 |
| CONCLUSIONES | 28 |
| BLIBLIOGRAFIA | 29 |
| ANEXOS | 33 |

RESUMEN

TITULO: “Características clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas de pacientes con diabetes tipo 1 de reciente inicio”

INTRODUCCION: En la diabetes tipo 1 (DT1) se expresan alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) que le confieren riesgo o protección; el haplotipo de protección descrito en población mestiza mexicana es DR5/DQ6 (DRB1*0501, DQA1*0102, DQB1*0602), y de riesgo DR4/DQ8 (DRB1*0405, DQA1*0301, DQB1*0302). Los pacientes presentan auto-anticuerpos específicos contra auto-antígenos de los islotes pancreáticos, contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), anti-tirosina (anti-IA2) o transportador de Zinc (ZnT8) y anti-insulina. Dada la ausencia de datos en el servicio de endocrinopediatría, es de interés caracterizar a nuestra población para implementar estrategias de manejo y detección temprana de los familiares en riesgo.

OBJETIVO: Identificar las características, clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas de pacientes con DT1 de reciente inicio y sus familiares de primer grado.

MATERIAL Y METODOS: Diseño del estudio: Transversal analítico. Se invitó a participar a pacientes del servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” con DT1 de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (ADA), con inicio de la enfermedad <3 meses, y a sus familiares de primer grado en el periodo de noviembre 2013 a junio 2014. Tanto el paciente como los padres dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio. Se registró el tiempo de evolución de la diabetes, dosis diaria de insulina, edad, peso, talla, TA, cintura y cadera. Se calculó el IMC de acuerdo con el índice de Quetelet (peso/talla²). Se determinó HbA1c, glucosa, perfil de lípidos, péptido C, insulina, anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y los haplotipos del HLA clase II. Los resultados cuantitativos están expresados como promedio y desviación estándar, los datos cualitativos se expresan como porcentaje. Para el análisis de los datos se utilizó t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS: Se incluyeron 23 pacientes, el 56.5% (n=13) mujeres; sus familiares (23 madres/21 padres de 38.2 ± 7.4 años) y 32 hermanos, 18 (56%) del sexo masculino con 12.2 ± 6.1 años. El promedio de la edad de los pacientes fue de 9.3 ± 3.6 años, con 45.2 ± 20.6 días desde el inicio de la diabetes, peso al nacimiento 3199 ± 537 gr, lactancia materna 7.7 ± 2.8 meses y la dosis de insulina de 0.63 ± 0.22 UI/kg/día. El 27.3% (n=12) de los padres y 3.1% (n=1) de los hermanos presentó síndrome metabólico. El 56.6% (n=13) de los pacientes, 4.5% (n=2) de los padres y 6.3% (n=2) de los hermanos presentaron anticuerpos anti-GAD positivos; el 78.2% (n=18) de los pacientes, 45.5% (n=20) de los padres y 31.3% (n=10) de los hermanos tuvieron anti-IA2. El 82.6% (n=16) de los pacientes, 75% (n=33) de los padres y 87.5% (n=28) de los hermanos mostraron haplotipo DR4/DQ8. El haplotipo DR5/DQ6 se presentó en el 19.6% (n=11) de los pacientes, 31.8% (n=14) de padres y 46.9% (n=15) de los hermanos.

DISCUSION: En esta población de estudio, el 69.6% presentó descontrol metabólico (HbA1c >7.5%) sin diferencias significativas bioquímicas cuando se compara con los pacientes con buen control. No se identificó ningún caso con síndrome metabólico, pero si en un bajo porcentaje de los padres, quienes presentan el patrón clásico de dislipidemia. Tanto los pacientes, padres y hermanos muestran al menos un alelo del haplotipo DR4-DQ8 que confiere riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Encontramos mayor porcentaje de positividad para anti-IA2 en pacientes con DT1 al inicio de la enfermedad que de anti-GAD; así como en padres y hermanos predominaron los anti-IA2. La presencia de haplotipos de riesgo DR4-DQ8 parece estar en relación con la positividad de los anticuerpos, con la combinación anti-GAD/anti-IA2.

CONCLUSION: Nuestros hallazgos sugieren que en población pediátrica mexicana con diabetes tipo 1 predomina la presencia de anti-IA2 más que de anti-GAD, contrario a lo reportado en la literatura. Probablemente esto esté en relación al haplotipo de riesgo DR4-DQ8.

ANTECEDENTES

La diabetes tipo 1 ha sido considerada como una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas secretoras de insulina. La patogenia es multifactorial y causada por la interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que conducen a la producción de anticuerpos a temprana edad que promueven inflamación pancreática crónica y pérdida gradual de la capacidad de secreción de insulina¹. En los últimos 10 años se han aportado nuevos conocimientos, tanto en la patogenia y tratamiento de ésta enfermedad.

En nuestro país no contamos con estadísticas sobre la prevalencia de diabetes tipo 1 en población pediátrica y aunque la incidencia es baja comparada con otros países, los estudios epidemiológicos realizados demuestran que se ha incrementado en los últimos años. El reporte de diversas instituciones del Valle de México por el grupo Ciudad de México, informó una incidencia en 1984 de 0.43 y en 1988 de 0.47 casos por cada 100,000 habitantes², en 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 0.6/100,000 habitantes en México³. En el año 2012, la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), demostró un incremento sustancial en la incidencia de diabetes tipo 1 de 3.4 a 6.2/100,000 derechohabientes menores a 19 años de edad durante el periodo comprendido entre los años 2000 a 2010⁴. En el servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, que pertenece a la delegación 2 Noreste, la diabetes es uno de los principales problemas de atención médica de tipo endocrinológico, atendiendo en promedio 49 casos anuales de primera vez.

La diabetes tipo 1 es considerada como una enfermedad autoinmune órgano-específica, en la que participan factores etiológicos de tipo inmunológico, genético y ambiental. Se han implicado algunos virus⁵ (Coxsackie B, parotiditis⁶ y rubéola⁷) como posibles iniciadores, aceleradores, o precipitantes de la enfermedad.

Entre los factores genéticos postulados, dos regiones han sido bien caracterizadas: el antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6p21 (IDDM1)^{8, 9} y la región de la insulina en el cromosoma 11p15.5 (IDDM2)¹⁰⁻¹³. Muchos otros loci de susceptibilidad se han propuesto después del escaneo del genoma (IDDM3-15). También ha sido asociado el gen de la PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), pero los genes específicos del todo responsables aún no se han establecido¹⁴⁻¹⁶. Algunos otros genes de susceptibilidad no HLA incluyen al CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein A)

localizado en el gen 2q33 y los genes para la cadena alfa del receptor de interleucina 2 (IL2RA) así como el dominio C helicasa inducido por interferón (IFIH1) ¹⁷⁻¹⁹.

La participación del componente autoinmune proviene de tres tipos de evidencia: a) La presencia de un infiltrado inflamatorio (insulinitis) en los islotes de Langerhans. El daño primario es debido a una respuesta inmune mediada por células, donde las células Th1 (CD4+) colaboran durante la activación de células específicas in situ Tc (CD8+) y dirigidas contra la célula beta; b) Estos pacientes expresan alelos del HLA que le confieren riesgo o protección, así, en población México-americana DRB1*0302 es un alelo de riesgo, mientras que el protector es el DRB1*1402, en cambio para los mestizos mexicanos el haplotipo de protección es DR5/DQ6 (DRB1*0501, DQA1*0102, DQB1*0602) y de riesgo es DR4/DQ8 (DRB1*0405, DQA1*0301, DQB1*0302)²⁰⁻²², sin embargo, el hecho de que el 38% de la población sea DR3 ó DR4 indica que debe haber otros factores. Efectivamente se ha visto que el 95% de los DR4 que tenían un alelo DQB1*0302 eran diabéticos, mientras que los DR4/DQB1*0301 no lo eran. Estos datos sugieren que son más importantes las moléculas HLA DQ en la susceptibilidad a la diabetes y la asociación con DR se debía al desequilibrio de ligamiento (asociación entre alelos) existente entre los genes HLA DR y HLA DQ^{23, 24}. Por otra parte, el proyecto DIAMOND de la Organización Mundial de la Salud (OMS) probó la hipótesis de que la variación en la expresión de algunos genes de susceptibilidad para diabetes tipo 1 influyó la incidencia de la enfermedad de acuerdo al país participante (mayormente los alelos DQA1 y DQB1 con códigos de secuencia para arginina en la posición 52 de la cadena alfa de DQ y otro amino ácido distinto al ácido aspártico en la posición 57 en la cadena beta de DQ, respectivamente). México se incluyó dentro de los países que reportaron una baja incidencia en el momento del estudio siendo DQA1*0301 el único alelo consistentemente asociado con diabetes tipo 1²⁵, y c) Secundariamente se producen auto-anticuerpos específicos contra auto-antígenos de los islotes pancreáticos. La cuantificación de los anticuerpos contra auto-antígenos, ha sido útil para conocer la actividad de la enfermedad, determinar su grado de progresión y contribuir a clasificar y predecir el estado clínico de los pacientes. Del 60% al 80% de los pacientes recién diagnosticados presenta anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), un porcentaje semejante (60 al 70%) muestra anti-tirosina (anti-IA2) del catión transportador de Zinc (ZnT8) y solamente entre un 30% al 50% presenta anticuerpos anti-insulina²⁶⁻²⁹.

Giralt Muiña et al, entre los años 1997-2000, realizaron un estudio genético en el que se determinó los haplotipos HLA DR y DQ a 48 pacientes con DM1 que al debut eran menores de 16 años, de ellos 27 hombres y 21 mujeres; solamente en 28 casos (58%) observaron concordancia entre el DR y el DQ. En cuanto a los alelos diabetogénicos: de 10 pacientes DQA1*0501,0301/DQB1*0201,0302 sólo 5 fueron tipados por serología como DR3/DR4. De

19 pacientes DQA1*0501/DQB1*0201, 12 eran del grupo DR3. En 14 pacientes DQA1*0301/DQB1*0302, 7 eran DR4. El resto de los pacientes mostraron otros haplotipos DR y DQ que no confieren susceptibilidad para DM1³⁰.

A la fecha no se han identificado con precisión las características genéticas e inmunológicas específicas para nuestra población, si bien hay estudios preliminares que orientan hacia los alelos HLA de riesgo y la proporción de positividad de anticuerpos anti-GAD, IA2 e insulina, aún se requiere un estudio a largo plazo con muestras mayores que las reportadas hasta el momento para definir dichas características y la proporción de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue identificar las características, clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas de estos pacientes y sus familiares de primer grado

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Transversal analítico. Se invitó a participar a pacientes del servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” con DT1 con inicio de la enfermedad <3 meses, de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (ADA)³¹ y a sus familiares de primer grado de noviembre 2013 a junio 2014. Tanto el paciente como los padres dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio.

Se registró el tiempo de evolución, dosis diaria de insulina, edad y antropometría la cual incluyó peso, talla, tensión arterial, cintura y cadera. Se calculó el IMC de acuerdo con el índice de Quetelet (peso/talla²). Se obtuvo la talla con estadímetro calibrado en metros y centímetros, con el sujeto de estudio en posición de pie, descalzo, con talones juntos, brazos en posición natural, con la cabeza en el plano de Frankfurt, los talones, glúteos, espalda y parte posterior de la cabeza se mantuvieron en contacto con el soporte vertical del estadímetro, deslizándose la parte móvil hasta ponerla en contacto con la cabeza y presionando ligeramente para desplazar el cabello y no afectar la lectura. La medición se expresó en centímetros. El peso se midió en una báscula marca Bamer calibrada en kilogramos y gramos, la cual se colocó en una superficie plana para evitar variaciones, posteriormente se situó al paciente sobre la misma, con ropa ligera, descalzo con los talones juntos y puntas ligeramente separadas, el resultado se expresó en kilogramos. Se midió tensión arterial de acuerdo a la técnica estandarizada con esfigmomanómetro neumático marca MedStar CE0145, reportándose el resultado en milímetros de mercurio; el perímetro de cintura se tomó en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, registrándose el valor en centímetros y obteniéndose las percentilas en base a las tablas de Fernández y cols.(anexo 7); y el perímetro de cadera a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, coincidente con la sínfisis pubiana. Ambas mediciones con cinta métrica marca Seca. Para el peso, talla, IMC se obtuvo la percentila en base a las tablas del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades CDC (anexos 3-6), las percentilas de tensión arterial se obtuvieron de las tablas del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión en Niños y Adolescentes (NHBPEP)³². Todos los datos fueron registrados en la hoja de recolección.

Previo ayuno de 8-12 horas, se tomó entre 8 y 9 de la mañana, muestras sanguíneas de 10 a 15 ml con una jeringa estéril para la determinación de HbA1c, glucosa, perfil de lípidos, péptido c, insulina, anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y HLA clase II. La determinación de HbA1c se realizó por inmunoturbidimetría, la glucosa por método enzimático-colorimétrico, el perfil de lípidos por espectrofotometría y el péptido C e insulina por radioinmunoanálisis. Los

anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 se determinaron por ELISA y los haplotipos del HLA clase II mediante PCR-SSP. El procesamiento de muestras se efectuó en el laboratorio central de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional “La Raza”. Los familiares de primer grado fueron agrupados de acuerdo al nivel de hemoglobina glucosilada de acuerdo a lo referido en la guía de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA)³¹, y los pacientes con diabetes tipo 1 clasificados de acuerdo a control metabólico recomendado en la Declaración de Postura por la ADA³³. El colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, LDL y no HDL fueron interpretados en base a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)³⁴ y el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP)³⁵.

Los resultados cuantitativos están expresados como promedio y desviación estándar, los datos cualitativos se expresan como porcentaje. Para el análisis de los datos se utilizó t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis de acuerdo al tipo y distribución de la variable (Kolmogorov-Smirnov). Se elaboró base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 20.0 en español. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características clínicas y antropométricas de los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

Fueron 23 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el 56.5% (n=13) mujeres, con edad de 9.3 ± 3.6 años. El promedio del tiempo de evolución transcurrido entre el inicio de la sintomatología y momento de la inclusión en el estudio fue de 45.2 ± 20.6 (21-86) días. Se encontró peso al nacimiento de 3199 ± 537 gramos, y un tiempo de lactancia materna en 7.7 ± 2.8 meses. La dosis promedio de insulina subcutánea fue de 0.63 ± 0.22 UI/kg/día. El 100% de los pacientes curso con sintomatología clásica y desarrollo cetoacidosis diabética previo al diagnóstico.

Se incluyeron a los familiares de primer grado. Fueron 44 padres, 23 (52.3%) madres, 21 (47.7%) padres, con una edad promedio de 38.2 ± 7.4 años. Los hermanos fueron 32, 14 (43.8%) mujeres y 18 (56.2%) hombres, con una edad promedio de 12.2 ± 6.1 años.

Con respecto a las características antropométricas, al efectuar comparación entre los 3 grupos, hubo diferencias estadísticamente significativas para el peso, la talla, índice de masa corporal, tensión arterial tanto sistólica como diastólica, perímetro de cintura y cadera (Tabla 1).

| Tabla 1. Características antropométricas de pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado. | | | | |
|---|--|---|---|------------------|
| Variable | Pacientes DT1 n=23 $\bar{x}\pm DS$ (min-max) | Padres n=44 $\bar{x}\pm DS$ (min-max) | Hermanos n=32 $\bar{x}\pm DS$ (min-max) | Valor de p* |
| Peso (kg)*** (sz) | 31.83 ± 15.3 (15-62) -0.33 | 72.5 ± 15.3 (48-111) 0.51 | 42.16 ± 22.9 (14-112) -0.13 | <0.001 |
| Talla (cm)*** (sz) | 131.3 ± 19.3 (98-162) -0.63 | 161.9 ± 9.8 (143-183) -1.04 | 141.2 ± 22.9 (94-173) -0.49 | <0.001 |
| IMC (kg/m²sc)** (sz) | 17.5 ± 2.9 (14-24.5) -0.78 | 27.4 ± 4.3 (19.7-37.8) 0.75 | 19.5 ± 6.1 (13.7-41.9) -0.47 | <0.001 |
| TAS (mmHg)*** (sz) | 87.8 ± 9 (70-110) -0.68 | 107.3 ± 12.1 (72-130) 0.66 | 91.5 ± 12.2 (60-130) -0.42 | <0.001 |
| TAD (mmHg)*** (sz) | 58.7 ± 9.1 (40-80) -0.53 | 71.7 ± 11.7 (40-90) 0.94 | 61.1 ± 11.4 (40-95) -0.33 | <0.001 |
| Cintura (cm)** | 62.1 ± 10 (45-81) | 90.2 ± 11.9 (71-120) | 68.1 ± 15.2 (49-119) | <0.001 |
| Cadera (cm)** | 70.3 ± 12.1 (51-95) | 99.5 ± 8.4 (83-118) | 78.99 ± 16.45 (51-118) | <0.001 |

*Se considera significativa $p < 0.05$ *** Prueba Kruskal-Wallis

Del grupo de pacientes, ninguno mostró obesidad ni por perímetro de cintura ni índice de masa corporal. De los padres, 17 (38.6%) mostraron sobrepeso y 12 (27.3%) obesidad por

IMC. Seis de los hermanos mostraron sobrepeso (18.8%) y dos (6.3%) presentaron obesidad. Al efectuar análisis por edad en este último grupo, los menores a 16 años (24/32) mostraron sobrepeso en 4.2% (1) y sin obesidad. Aquellos con más de 16 años de edad (8/32), cinco (62.5%) con sobrepeso y dos (25%) obesidad. Con respecto a la tensión arterial, solo dos (4.5%) de los padres mostraron hipertensión con cifras mayores a 130/85mmHg. No se encontraron alteraciones tensionales en pacientes ni hermanos.

Características bioquímicas de los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

Al efectuar la comparación de las características bioquímicas entre los tres grupos, se encontraron diferencias significativas como era de esperarse en los valores de glucosa, HbA1c, péptido C, creatinina, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol no HDL, colesterol-LDL y en la relación triglicéridos/colesterol HDL; y no así para insulina, HOMA-IR y HOMA-B entre el grupo de los padres y los hermanos (Tabla 2). Llama la atención que del grupo de pacientes con diabetes tipo 1 el 4.3% tiene hipertrigliceridemia, 13% con hipercolesterolemia, 13% con hipoalfalipoproteinemia y 21.7% tienen colesterol-LDL por arriba del valor óptimo (<100mg/dl) de acuerdo a lo recomendado por la ADA.

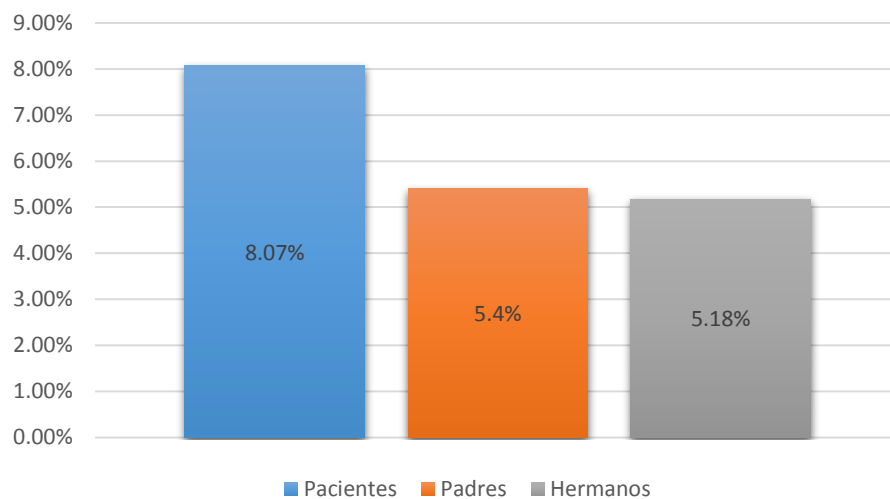
Tabla 2. Características bioquímicas de pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

| Variable | Pacientes DT1 n=23 $\bar{x}\pm DS(\text{min-max})$ | Padres n=44 $\bar{x}\pm DS(\text{min-max})$ | Hermanos n=32 $\bar{x}\pm DS(\text{min-max})$ | Valor de p* |
|----------------------------|--|---|---|-------------|
| Glucosa (mg/dL)*** | 110.3±35.4 (78-224) | 93.7±17.5 (71-182) | 87.1±8.7 (75-108) | <0.001 |
| HbA1c (%)*** | 8.07±1.7 (4.1-12.09) | 5.4±0.61 (4.01-6.68) | 5.18±0.68 (3.79-6.04) | <0.001 |
| Insulina (uUI/ml) + | --- | 15.07±9.8 (5.9-48.5) | 13.2±7.9 (4.9-35.1) | 0.463 |
| HOMA-IR+ | --- | 3.48±2.29 (1.26-10) | 2.85±1.7 (1-6.93) | 0.243 |
| HOMA-B+ | --- | 205.1±145.3 (26.32-831.4) | 216.3±52.6 (50.4-743.29) | 0.649 |
| Péptido C (ng/mL)** | 0.51±0.32 (0.081-1.3) | 1.91±0.8 (0.9-4.7) | 1.3±0.8 (0.29-3.86) | <0.001 |
| Creatinina (mg/dL)** | 0.57±0.16 (0.3-1) | 0.83±0.17 (0.5-1.2) | 0.61±0.2 (0.3 – 1.2) | <0.001 |
| Colesterol (mg/dL)** | 160±35.2 (104-234) | 175.8±34.2 (93-267) | 155±31.4 (107-250) | 0.023 |
| Triglicéridos (mg/dL)*** | 77.9±32.8 (43-178) | 163.1±149.2 (55-916) | 101.7±74.9 (43-376) | <0.001 |
| Colesterol HDL (mg/dL)** | 56.7±13 (26-84) | 47.6±13.1 (13-77) | 53.3±14 (18-85) | 0.023 |
| Colesterol no-HDL(mg/dL)** | 103.5±30.6 (64-195) | 128.2±31.6 (51-198) | 101.7±30.2 (44-179) | <0.001 |
| Colesterol LDL (mg/dL)** | 87.9±26.9 (49.4-159) | 99.1±29.3 (33.8-175) | 81.3±24.9 (28.6-153.4) | 0.021 |
| Triglicéridos/HDL-Col*** | 1.54±1.07 (0.72-4.56) | 5.15±10.7 (0.77-70.4) | 2.53±3.7 (0.63-18) | <0.001 |

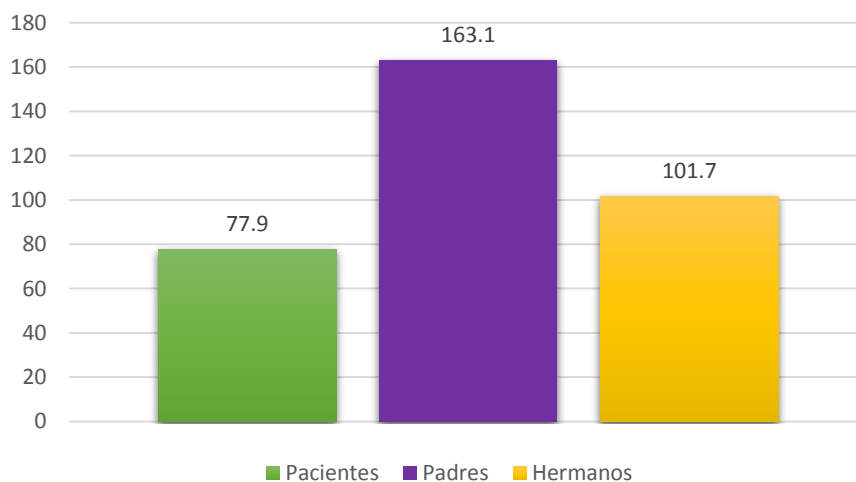
*Se considera significativa p<0.05 ** Prueba Anova *** Prueba Kruskal-Wallis + Prueba U de Mann Whitney

El promedio de HbA1c para el grupo de los pacientes DT1 fue significativamente mayor que para los padres y los hermanos con un valor de $8.07 \pm 1.7\%$ (Ver Gráfica 1). También se encontró un nivel de péptido C en 0.51 ± 0.32 ng/ml, en comparación con 1.91 ± 0.8 ng/ml y 1.3 ± 0.8 ng/ml en los padres y hermanos respectivamente. Los triglicéridos se encontraron normales excepto en el grupo de los padres en el que el valor promedio fue de 161.1 ± 149.2 mg/dl (Ver Gráfica 2). Si bien en ésta variable hay diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Kruskal-Wallis, en la prueba Post Hoc con Bonferroni esta diferencia dependió de los valores de los padres y los pacientes únicamente, al igual que en para el colesterol HDL y no HDL. Para el colesterol total, esta diferencia está dada por los valores entre padres y hermanos.

Gráfica 1. Nivel de HbA1c por grupo



Gráfica 2. Niveles de triglicéridos (mg/dl) por grupo



En el grupo de los pacientes DT1, al efectuarse el análisis por género de las características bioquímicas, encontramos lo siguiente: los hombres (n=10) con promedio de HbA1c en $7.88 \pm 2.19\%$, glucosa 105.7 ± 43.5 mg/dl, creatinina 0.55 ± 0.15 mg/dl, colesterol 165.6 ± 38.8 mg/dl, HDL-col 57.7 ± 16.1 mg/dl, LDL-col 90.4 ± 26.4 mg/dl, triglicéridos 84.8 ± 28.7 mg/dl, péptido C 0.41 ± 0.22 ng/ml y relación triglicéridos/HDL-col 1.7 ± 1.1 . Las mujeres (n=13) con promedio de HbA1c en $8.21 \pm 1.42\%$, glucosa 113.8 ± 29.1 mg/dl, creatinina 0.58 ± 0.17 mg/dl, colesterol 156.2 ± 33.2 mg/dl, HDL-col 56 ± 10.8 mg/dl, LDL-col 85.6 ± 28.1 mg/dl, triglicéridos 72.6 ± 35.9 mg/dl, péptido C 0.58 ± 0.35 ng/ml y relación triglicéridos/HDL-col 1.4 ± 1 . No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos géneros.

Se encontraron niveles de insulina en los padres en 15.07 ± 9.8 uUI/ml, con un HOMA-IR en 3.48 ± 2.29 , limítrofe para resistencia a la insulina, y un HOMA-B normal de 205.1 ± 145.3 . En el grupo de los hermanos con insulina de 13.2 ± 7.9 uUI/ml y un HOMA-B de 216.3 ± 52.6 , traduciendo función pancreática normal; el HOMA-IR se encontró normal (2.52 ± 1.23) en los <16 años, y en >16 años en 3.54 ± 2.3 compatible con resistencia a la insulina.

El 27.3% (12) de los padres y 3.1% (1) de los hermanos cumplieron criterios para diagnóstico de síndrome metabólico, mientras que solo uno (4.3%) de los pacientes, 11 (25%) de los padres y tres (9.3%) de los hermanos reunieron al menos 2 criterios de dicha entidad.

Se obtuvo la relación triglicéridos/HDL-col en los 3 grupos, tomándose como punto de cohorte la centila $75 \geq 2.74$, reportándose una relación normal para los pacientes con diabetes tipo 1 y hermanos, no así para los padres en los que el valor promedio fue de 5.15 ± 10.7 . Se comparó ésta relación con la resistencia a la insulina representada por el HOMA-IR, y la función pancreática por el HOMA-B en el grupo de los padres y hermanos, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Se efectuó la misma comparación de acuerdo a la función pancreática (HOMA-B) en ambos grupos, mostrando valores de $p < 0.001$ para HOMA-IR, que se encontró más bajo en el grupo con función disminuida que en aquellos pacientes con función pancreática normal, cursando estos últimos con resistencia a la insulina en 48.6% (18) de los casos. Se observó glucosa de 96.1 ± 17.6 mg/dl en el grupo con HOMA-B bajo, mientras que en el grupo con función pancreática normal fue ligeramente menor en 85.5 ± 8.1 mg/dl. Se encontró 25.6% (10) de casos de glucosa anormal en ayuno con HOMA-B bajo y únicamente 8.1% (3) con HOMA-B normal. El péptido C fue de 1.51 ± 0.43 ng/ml en el grupo con HOMA-B bajo vs 2.34 ± 0.89 ng/ml en aquellos con HOMA-B normal.

Características inmunológicas de los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

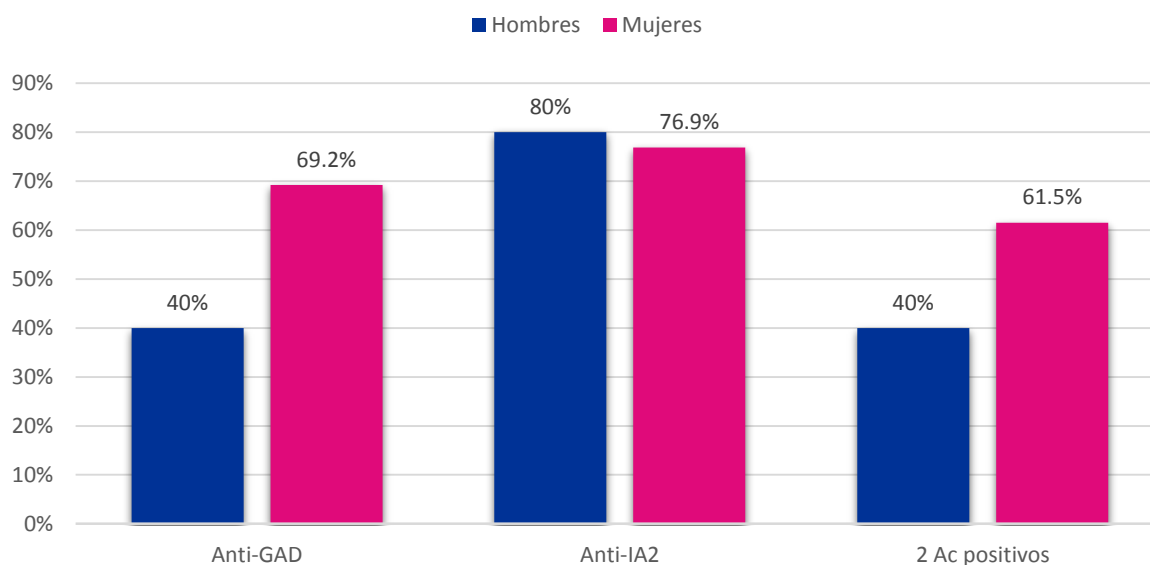
Con respecto a las características inmunológicas, el 56.6% de los pacientes DT1 mostró positividad para anti-GAD mientras que los padres y hermanos mostraron solo el 4.5% y 6.3% respectivamente; para anti-IA2 la positividad fue del 78.2% para los pacientes DT1, y de 45.5% y 31.3% para padres y hermanos, mostrando prevalencia sobre los anti-GAD. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos para positividad de anti-GAD y anti-IA2 con un valor de $p < 0.001$ y 0.002 respectivamente. El porcentaje de pacientes DT1 con ambos anticuerpos positivos fue significativamente mayor que lo encontrado en sus familiares de primer grado, que si bien mostraron una alta prevalencia de anticuerpos positivos, no tuvieron traducción clínica (Tabla 3 y Gráfica 3).

Tabla 3. Características inmunológicas de pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

| Variable | Pacientes DT1 n=23 $\bar{x} \pm DS$ (min-max) | Padres n=44 $\bar{x} \pm DS$ (min-max) | Hermanos n=32 $\bar{x} \pm DS$ (min-max) | Valor de p* |
|--|---|--|--|-------------|
| Anti-GAD(+) ^{***} | 13 (56.5%) | 2 (4.5%) | 2 (6.3%) | <0.001 |
| Anti-IA2 (+) ^{***} | 18 (78.3%) | 20 (45.5%) | 10 (31.3%) | 0.002 |
| Dos anticuerpos positivos ^{***} | 12 (52.2%) | 2 (4.5%) | 2 (6.3%) | <0.001 |

*Se considera significativa $p < 0.05$ *** Prueba Kruskal-Wallis Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico= anti-GAD, anticuerpos contra tirosina-fosfatasa= anti-IA2.

Gráfica 3. Positividad de anticuerpos por genero en pacientes DT1



Los valores de anticuerpos en los pacientes con diabetes tipo 1 de acuerdo al género fue la siguiente: en hombres anti-GAD 93.3 ± 137.5 ng/ml, anti-IA2 262.5 ± 316.8 ng/ml; en mujeres anti-GAD 184.4 ± 166.5 ng/ml y anti-IA2 288.3 ± 312 ng/ml ($p > 0.05$).

Características genéticas de los pacientes con diabetes tipo 1 y sus familiares de primer grado.

A nivel genético, se determinaron 46 alelos del HLA clase II en los 23 pacientes con diabetes tipo 1 (dos alelos por paciente), encontrándose que el HLA-DRB1*04 es el predominante con una frecuencia génica del 47.8%, seguido del alelo *01 con 32.6%. Con respecto al HLA-DQB1 el alelo *0302 fue el más frecuente con 43.4% seguido del homocigoto *03 con 17.3% (Tabla 4a). Se reportó también el HLA-DQA1 aunque en un menor número (13 pacientes, 26 alelos), siendo el alelo *0503 el más común en 46.1% de los casos (Tabla 4b).

| Tabla 4a. Frecuencias (g.f.) de HLA-DRB1 y -DQB1 en 23 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. | | | | | | Tabla 4b. Frecuencias (g.f.) de HLA-DQA1 en 13 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. | | |
|--|----|-------|----------|----|-------|--|----|-------|
| HLA-DRB1 | n | g.f | HLA-DQB1 | n | g.f | HLA-DQA1 | n | g.f |
| *04 | 22 | 0.478 | *0302 | 20 | 0.434 | *0503 | 12 | 0.461 |
| *01 | 15 | 0.326 | *03 | 8 | 0.173 | *03 | 4 | 0.153 |
| *03 | 3 | 0.065 | *02 | 6 | 0.130 | *0301 | 1 | 0.038 |
| *08 | 2 | 0.043 | *0201 | 6 | 0.130 | *0302 | 1 | 0.038 |
| *07 | 1 | 0.021 | *0301 | 4 | 0.086 | *0501 | 1 | 0.038 |
| *16 | 1 | 0.021 | *04 | 2 | 0.043 | | | |
| *13 | 1 | 0.021 | | | | | | |
| *14 | 1 | 0.021 | | | | | | |

En los pacientes DT1 el 82.6% cuenta con el haplotipo DR4/DQ8, que confiere riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 1, mientras que solo el 19.6% es portador del haplotipo de protección DR5/DQ6 (Gráfica 4).

En los padres ($n=44$) se determinaron 88 alelos del HLA clase II, encontrándose también el HLA-DRB1*04 como el más común con 39.7%, seguido del alelo *01 con 22.7%. Del HLA-DQB1 el alelo *0302 mostró la frecuencia génica más alta con 52.2% seguido del *0201 con 13.6%(Tabla 5a). Se realizó también HLA-DQA1 aunque en menor número (23 pacientes, 46 alelos), siendo *0503 el alelo más frecuente en 26% de los casos (Tabla 5b). El 75% ($n=33$) cuenta con el haplotipo de riesgo DR4/DQ8 del HLA de clase II, mientras que el 31.8% ($n=14$) es portador del haplotipo de protección DR5/DQ6 (Gráfica 4).

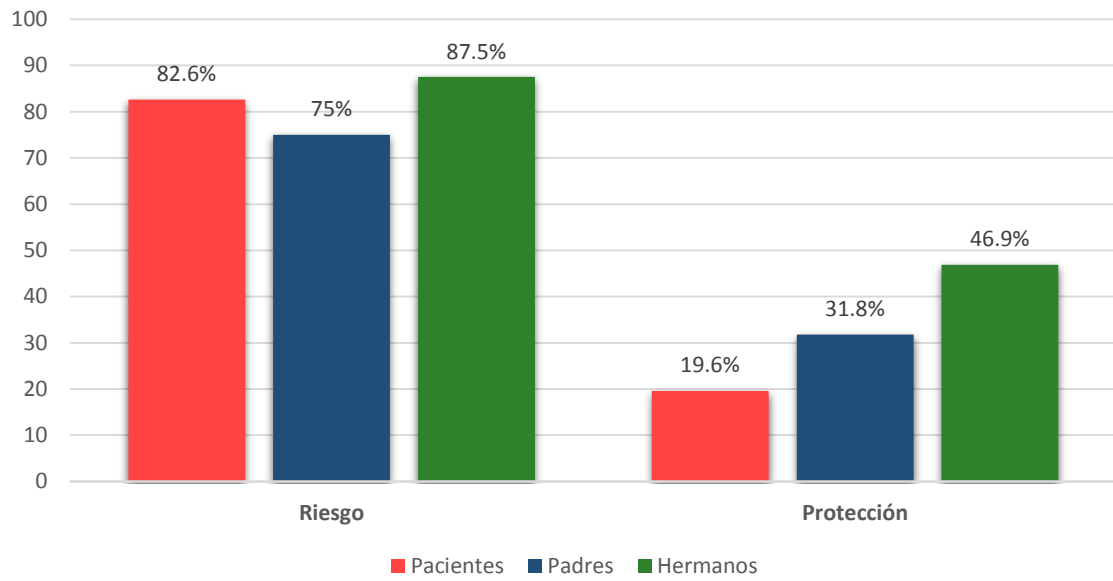
| Tabla 5a. Frecuencias (g.f.) de HLA-DRB1 y -DQB1 en 44 padres de pacientes con diabetes tipo 1. | | | | | | Tabla 5b. Frecuencias (g.f.) de HLA-DQA1 en 23 padres de pacientes con diabetes tipo 1. | | |
|---|----------|-------|----------|----------|-------|---|----------|-------|
| HLA-DRB1 | <i>n</i> | g.f | HLA-DQB1 | <i>n</i> | g.f | HLA-DQA1 | <i>n</i> | g.f |
| *04 | 35 | 0.397 | *0302 | 46 | 0.522 | *0503 | 12 | 0.260 |
| *01 | 20 | 0.227 | *0201 | 12 | 0.136 | *0301 | 8 | 0.173 |
| *11 | 6 | 0.068 | *0301 | 12 | 0.136 | *05 | 6 | 0.130 |
| *14 | 6 | 0.068 | *0403 | 4 | 0.045 | *0501,02,03 | 6 | 0.130 |
| *07 | 5 | 0.056 | *0502 | 4 | 0.045 | *03 | 4 | 0.086 |
| *13 | 5 | 0.056 | *03 | 4 | 0.045 | *0403 | 4 | 0.086 |
| *03 | 4 | 0.045 | *0402 | 2 | 0.022 | *0401 | 2 | 0.043 |
| *08 | 4 | 0.045 | *0503 | 2 | 0.022 | *0201 | 2 | 0.043 |
| *15 | 2 | 0.022 | | | | *1103 | 2 | 0.043 |
| *16 | 1 | 0.011 | | | | | | |

En los hermanos se determinaron 64 alelos del HLA clase II, encontrándose de igual modo que HLA-DRB1*04 como el más común con 45.3%. De HLA-DQB1 el alelo *0302 mostró la frecuencia génica más alta con 43.7%, seguido del *0301 en 21.8%(Tabla 6a). Para HLA-DQA1 realizado en 17 de los hermanos (34 alelos), el *03 con heterocigocidad *01, *02 y homocigocidad *03 fue más frecuente en 47% de los casos (Tabla 6b).

| Tabla 6a. Frecuencias (g.f.) de HLA-DRB1 y -DQB1 en 32 hermanos pacientes con diabetes tipo 1. | | | | | | Tabla 6b. Frecuencias (g.f.) de HLA-DQA1 en 17 hermanos de pacientes con diabetes tipo 1. | | |
|--|----------|-------|----------|----------|-------|---|----------|-------|
| HLA-DRB1 | <i>N</i> | g.f | HLA-DQB1 | <i>n</i> | g.f | HLA-DQA1 | <i>n</i> | g.f |
| *04 | 29 | 0.453 | *0302 | 28 | 0.437 | *0301,02, 03 | 16 | 0.470 |
| *01 | 12 | 0.193 | *0301 | 14 | 0.218 | *0503,04,05 | 14 | 0.411 |
| *14 | 6 | 0.093 | *03 | 8 | 0.125 | *0201 | 2 | 0.058 |
| *07 | 4 | 0.064 | *0201 | 6 | 0.093 | *0403 | 2 | 0.058 |
| *11 | 3 | 0.046 | *0403 | 4 | 0.058 | | | |
| *15 | 3 | 0.046 | *02 | 2 | 0.031 | | | |
| *13 | 2 | 0.031 | *01 | 2 | 0.031 | | | |
| *08 | 2 | 0.031 | | | | | | |
| *16 | 2 | 0.031 | | | | | | |
| *02 | 1 | 0.015 | | | | | | |

De los hermanos, el 87.5% cuenta con el haplotipo de riesgo DR4/DQ8 del HLA de clase II, mientras que el 46.9% es portador del haplotipo de protección DR5/DQ6 (Gráfica 4).

Gráfica 4. Haplotipos de riesgo y protección por grupo



Por último, se compararon los 3 grupos con prueba de Kruskal-Wallis entre la positividad de anticuerpos y los haplotipos del HLA de clase II tanto de riesgo ($p=0.509$) como de protección ($p=0.369$), sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos.

DISCUSION

La diabetes mellitus tipo 1 es consecuencia de la destrucción inmunológica de las células β pancreáticas, en individuos susceptibles de padecerla. Los individuos susceptibles pueden ser detectados por la presencia de diversos marcadores inmunológicos así como estudios que demuestran la pérdida progresiva de la capacidad secretoria de las células β ³⁶.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes con diabetes tipo 1, no se encontró diferencia en la incidencia por género, mostrando una relación Hombre/Mujer de 1:1.3. La totalidad de los pacientes incluidos mostró la sintomatología clásica de diabetes realizándose el diagnóstico tras cuadro de cetoacidosis diabética, siendo congruente con lo reportado a nivel internacional. De acuerdo a lo reportado por las madres al momento de la inclusión del estudio, el tiempo de duración de lactancia materna fue de 7.7 ± 2.8 meses. El vínculo de las fórmulas lácteas y la diabetes tipo 1 sugieren que la lactancia materna podría influir, retrasando o previniendo, el desarrollo de diabetes tanto en el producto como en la madre, incluso se cree que la proteína de la leche de vaca podría sensibilizar al sistema inmune en niños vulnerables, generando un aumento del riesgo para diabetes tipo 1³⁷. El estudio TRIGR (The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) continúa investigado esta hipótesis con la participación de más de 2000 bebés en 3 continentes, con el fin de identificar si hay una relación directa o no con el desarrollo de la enfermedad³⁸. No es posible obtener alguna conclusión válida con respecto a ello en el presente estudio, solo podemos establecer que en nuestros pacientes se efectuó destete temprano con introducción de sucedáneos de la leche materna los cuales primordialmente están fabricados a base de leche de vaca.

Al efectuar el análisis de las características antropométricas, solo uno de los pacientes mostró sobrepeso por IMC, sin correlacionar con el perímetro de cintura el cual se mantuvo por debajo de la percentila 90. Por otro lado, en los padres 38.6% mostraron sobrepeso y 27.3% obesidad por IMC. Los hermanos fueron clasificados en 2 subgrupos de acuerdo a la edad (16 años) encontrándose que en los <16 años el sobrepeso fue de 4.2% únicamente y sin reporte de obesidad, en contraste con los hermanos >16 años, donde la obesidad fue del 25% y el sobrepeso del 62.5%, prevalencias similares a lo reportado por ENSANUT 2012 donde se indica que la obesidad es del 32.4% y el sobrepeso en el 38.8% de la población adulta³⁹. También se refiere incremento en estas alteraciones en la población pediátrica, sin embargo en nuestro grupo de estudio no fue evidenciado.

De acuerdo a los hallazgos en relación al perfil bioquímico, se corrobora el perfil clásico que presenta el paciente con diabetes tipo 1, con triglicéridos y colesterol-HDL normales. Solo un bajo porcentaje (4.3%) presenta hipertrigliceridemia, 13% hipercolesterolemia, 21.7% tienen LDL por arriba del valor óptimo ($<100\text{mg/dl}$) de acuerdo a lo recomendado por la ADA y 13% con hipoalfalipoproteinemia. Ferreira y cols. caracterizaron en el 2012 a pacientes mexicanos con DT1 encontrando hipoalfalipoproteinemia en el 23% y 11% con hipertrigliceridemia lo cual difiere parcialmente de los resultados obtenidos en nuestro grupo⁴⁰, pero similar para colesterol-HDL a lo reportado por Chillarón y cols. donde se menciona hipoalfalipoproteinemia de 16.9%⁴¹. Se obtuvo en los pacientes la relación triglicéridos/HDL-col encontrándose una relación superior a 2.74 en 2 casos (8.7%) lo cual está dado por los pacientes que mostraron hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, condicionando la elevación de esta relación. No se integró en ninguno de los casos el diagnóstico de síndrome metabólico en contraposición con la tendencia de los últimos años. Szadkowska y cols. reportaron que hasta el 7.4% de los niños con diabetes tipo 1 cursa con síndrome metabólico, siendo más frecuente a mayor edad y tiempo de evolución de la enfermedad⁴², siendo probablemente ésta la causa del que en nuestra población de estudio no se hayan detectado casos de síndrome metabólico. El promedio de HbA1c fue de $8.07 \pm 1.7\%$ situándose por arriba del valor óptimo recomendado por la ADA³¹, sin embargo en relación directa con el tiempo de evolución de nuestros pacientes y que seguramente condiciona que aún no hayan alcanzado aún el control metabólico.

Se integró diagnóstico de síndrome metabólico en 12 de los padres (27.3%) y 11 más (25%) presentaron al menos 2 componentes del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina por HOMA-IR se presentó en proporción similar entre aquellos padres con y sin síndrome metabólico (43.8% vs 56.3%). Parlá y cols. encontraron en 2011, tras analizar a los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1, que el síndrome metabólico se encontraba en el 17.7% de los adultos, además resistencia a la insulina en pacientes tanto con síndrome metabólico como sin él, aunque sin diferencias significativas en el número de casos⁴³, siendo similar a los hallazgos en este estudio.

En los hermanos, de acuerdo al grupo de edad mostraron las siguientes alteraciones: En el grupo de <16 años, glucosa anormal en ayuno en 8.3% y con HbA1c en rango de prediabetes 33.3%, no se diagnosticó diabetes en ninguno de los hermanos. En este grupo no se integró síndrome metabólico, pero el 8.3% de los casos mostraron al menos 2 de sus componentes. En el grupo de >16 años, solo 1 paciente mostro glucosa anormal en ayuno, sin alteración en la HbA1c. Se hizo diagnóstico de síndrome metabólico en solo 12.5%, con el mismo porcentaje para aquellos con 2 componentes del síndrome metabólico. Parlá y cols,

en el mismo estudio reportaron una prevalencia baja del 3% de síndrome metabólico en adolescentes⁴³, semejante a lo encontrado en nuestra población.

La relación triglicéridos/HDL-col se ha relacionado con resistencia a la insulina en población adulta, en incluso con diferencias de acuerdo a lo reportado en población caucásica y negra, por lo que se ha sugerido que esta relación es etno-dependiente. Giannini y cols. reportaron una correlación fuerte entre resistencia a la insulina y la relación triglicéridos/HDL-col⁴⁴, sin embargo en nuestro grupo de pacientes, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ésta y la resistencia a la insulina.

Por otro lado, el HOMA-B se ha empleado recientemente para valorar la funcionalidad de la célula β pancreática, evaluando el balance entre la glucosa y la secreción de insulina. En un individuo sano, con IMC normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, se presume que el HOMA-B se situaría cercano al 100% (167-175) y el HOMA-IR estaría muy cercano a 1. Variaciones en los valores de ambos hablan de descontrol metabólico, por ejemplo un HOMA-IR alto y un HOMA-B bajo se asocian con un incremento en la prevalencia de estados prediabéticos⁴⁵. En el grupo de padres y hermanos con glucosa anormal en ayuno, el 6.5% tuvieron resistencia a la insulina y función pancreática baja, obteniéndose diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$) en comparación con aquellos con las mismas características pero con función pancreática normal ($p= 0.099$).

Los sujetos considerados como de alto riesgo para desarrollar diabetes pueden ser identificados a través de diversos estudios: 1) Determinación del antígeno leucocitario humano (HLA clase II); 2) Detección de anticuerpos contra la insulina (AAI); 3) Detección de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (Anti-GAD); 4) Detección de anticuerpos contra la tirosina fosfatasa (Anti-IA2) y 5) Detección de anticuerpos anti-islole (ICA).

Se reporta que hasta el 85 a 90% de los pacientes son positivos para uno o más anticuerpos al momento del diagnóstico, tal como se encuentra en nuestro estudio, donde el 52.2% presentó positividad para 2 anticuerpos (en este caso anti-GAD y anti-IA2) y 7 más (30.4%) para solo uno de ellos. Los anticuerpos anti-insulina son los más prevalentes al momento del diagnóstico en niños, sin embargo se ha demostrado la utilidad de los anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 como complemento en la determinación del riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 1⁴⁶.

Gorus y cols. reportaron en 1997 el análisis genético de 474 pacientes con diabetes tipo 1 de origen caucásico y 482 sujetos no diabéticos relacionados con los pacientes en primer grado, mostrando una prevalencia de anticuerpos anti-IA2 en 38-67% en los pacientes DT1, 4.4% para los padres y 2.9% para los hermanos. La prevalencia de anti-GAD fue reportada en 70-82% en pacientes DT1, mientras que para los padres fue de 6.3 a 11%, y 13% en los hermanos³⁶. En nuestro estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-IA2 en pacientes con DT1 fue del 78.3%, en los padres 45.5% y en los hermanos 31.3%, cifras mayores a lo reportado por Gorus y cols⁴⁷. Con respecto a anti-GAD, la positividad fue menor a lo descrito en el estudio ya mencionado, siendo del 56.5% para los pacientes con DT1, 4.5% para los padres y 6.3% para los hermanos. Llama la atención que una alta proporción de familiares muestra anti-IA2 positivos, por lo que se requiere un estudio más amplio para determinar si existen diferencias entre la población mexicana y otras poblaciones como el elaborado por Gorus y cols. en población caucásica.

Seissler J. y cols. reportan que hasta el 3% de los familiares de primer grado pueden mostrar combinaciones de anticuerpos para anti-IA2, anti-GAD e ICA⁴⁸. Nosotros encontramos en el grupo de padres y hermanos que el 5.2% mostró combinación entre ANTI-GAD e IA2, siendo una prevalencia mayor a lo descrito y tomando en cuenta que solo se efectuó la medición de estos 2 anticuerpos, por lo que existe una alta probabilidad para que la combinación de anticuerpos sea aún más alta al efectuar las determinaciones para IAA e ICA en la población mexicana.

La ausencia de anticuerpos al momento del diagnóstico está reportada entre 7.8 a 10%, siendo mayor en razas no caucásicas⁴⁹. En nuestro estudio el porcentaje fue ligeramente mayor en 17.3%, lo cual puede estar dado por algunos factores: 1) Que muestren positividad para ICA o IAA que no fueron medidos en el presente estudio; 2) la ausencia real de tales marcadores inmunológicos o; 3) la presencia de auto-anticuerpos que desconocemos y no son reconocidos por los métodos analíticos actuales. A medida que estos estudios mejoren y sean de más fácil acceso, disminuirá el porcentaje de pacientes que son negativos y, por tanto, incrementará la utilidad de los anticuerpos usados en el diagnóstico y predicción de riesgo.

Los mecanismos fisiopatogénicos de la influencia del HLA sobre el desarrollo de DM1 se basan en la participación de las moléculas HLA en la presentación de antígenos a las células T, siendo críticas en el desarrollo de la tolerancia a antígenos propios. Al momento, en población mexicana se ha descrito que el haplotipo de protección es DR5/DQ6

(DRB1*0501, DQA1*0102, DQB1*0602) y de riesgo es DR4/DQ8 (DRB1*0405, DQA1*0301, DQB1*0302), siendo hasta el momento el de mayor importancia el DQ más que DR²¹.

Barquera R. y col en el 2007 reportaron la frecuencia génica en un grupo de 191 familias mexicanas no relacionadas, de diversas regiones del país, efectuándose la tipificación de HLA de clase II, encontrando a DRB1*04 como alelo predominante en 25.7% seguido de *08 (12.2%) y *07 (9%). Con respecto a DQB1 el alelo predominante fue *0302 en 23.7% de los casos⁵⁰. En nuestro estudio se encuentra una proporción similar, siendo el alelo DRB1*04, DQB1*0302 los más frecuentes para los tres grupos. Con respecto al DQA1 el alelo *0503 predominó en los pacientes DT1 y los padres, siendo el *03 con heterocigocidad *01, *02 y homocigocidad *03 el más frecuente (tablas 4, 5 y 6).

En una serie de familiares relacionados a pacientes con DT1 se observó mayor prevalencia en la positividad de anticuerpos ICA e IAA relacionados a HLA DR4 que aquellos que solo tienen un anticuerpo positivo. En la misma serie, los hermanos portadores de al menos un alelo del haplotipo DQ8 fueron positivos para al menos dos auto-anticuerpos (IAA, ICA, anti-GAD e anti-IA2) que aquellos familiares sin el haplotipo mencionado⁵¹. En nuestros pacientes con diabetes tipo 1, el 82.6% mostró el haplotipo de riesgo DR4/DQ8, de estos, el 62.5% presentaron tanto anti-GAD como anti-IA2 positivos. El 4.5% de los padres y 6.3% de los hermanos mostraron combinación de los dos anticuerpos positivos, formando parte del grupo portador del haplotipo de riesgo. Si bien la incidencia del haplotipo de riesgo fue elevada en padres y hermanos (75% y 87.5% respectivamente), solo se observó positividad para un anticuerpo, que en este caso fue anti-IA2. Probablemente haya una mayor combinación de auto-anticuerpos en relación al HLA de clase II en la población mexicana, por lo que resulta conveniente realizar un estudio que incluya una mayor cantidad de anticuerpos para efectuar una caracterización completa.

La caracterización de los pacientes con diabetes tipo 1 de recientes inicio y sus familiares de primer grado, demuestra en primer lugar, una alta prevalencia de positividad para auto-anticuerpos, mayormente para anti-IA2. Si bien, este hecho es esperado en los portadores de la enfermedad, es relevante el hecho de que en los padres y hermanos ésta proporción esté aumentada. En el presente estudio solo se determinaron dos anticuerpos, sin embargo no se descarta la idea de que existan otros anticuerpos positivos en los familiares. Hasta el momento, aun cuando los haplotipos de HLA de clase II que confieren riesgo para diabetes tipo 1 están presentes en muchos de los individuos sanos, no se demostró una correlación con la positividad de un solo anticuerpo, por lo que es posible que al detectarse combinaciones de más de 2 de ellos, sea posible demostrar la relación entre ambas variables

en un estudio de seguimiento a largo plazo. Al incrementar el número de pacientes del estudio y extender la determinación de anticuerpos (ICA e IAA) será posible realizar la caracterización la población mexicana y establecer las bases para una herramienta útil en la predicción de riesgo para diabetes tipo 1.

CONCLUSIONES

- 1) Es alta la prevalencia de anticuerpos positivos en pacientes con diabetes tipo 1 en etapas tempranas de la enfermedad, predominando los anti-IA2 más que los anti-GAD.
- 2) Es alta la prevalencia de anticuerpos positivos anti-IA2 en los familiares de primer grado.
- 3) En ambos grupos, la presencia de haplotipos de riesgo parece estar en relación con la positividad de los anticuerpos, especialmente con la combinación anti-GAD/anti-IA2.
- 4) Tanto los pacientes, padres y hermanos muestran al menos un alelo de los haplotipos DR4-DQ8 que confieren riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- 5) En los padres con resistencia a la insulina y síndrome metabólico, se observó correlación con el índice triglicéridos/HDL-col y la funcionalidad pancreática medida a través del HOMA-B.
- 6) En nuestro estudio no se evidenció la asociación de diabetes tipo 1 con síndrome metabólico como se ha descrito por otros autores.
- 7) Se requiere un estudio más amplio con medición del resto de los auto-anticuerpos con el fin de establecer adecuadamente las características inmunológicas de nuestra población y establecer una herramienta útil en la predicción de riesgo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Herold KC, Vignali DAA, Cooke A, et al. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcome. *Immunol* 2013; 13:243-56.
- 2) Robles VC, Cornejo BJ, Dorantes AL, et al. Actualización del registro de diabetes mellitus tipo 1 Grupo Ciudad de México. *Memorias del XXIX Reunión Anual, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C. Acapulco, Gro. Nov 1989:19.*
- 3) Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, et al. For the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36:883-892.
- 4) Gómez-Díaz R, Pérez-Pérez G, Hernández-Cuesta IT, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: Data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care* 2012; 35:e77.
- 5) Von Herrath MG, Holz A, Homman D, et al. Role of viruses in type I diabetes. *Semin Immunol* 1998; 10:87-100.
- 6) Hyoty H, Hiltunen M, Reuraren A, et al. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children with a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia* 1993; 36:1308-1318.
- 7) McIntosh EDG, Menser M. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992;340:414-415.
- 8) Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ gene contributes to susceptibility and resistance of IDDM. *Nature* 1987; 329:599-604.
- 9) Undlien DE, Lie Ba, Thorsby E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet* 2001; 17:93-100.
- 10) Thomson G, Robinson W, Kunher M, et al. HLA and insulin gene associations with IDDM. *Genet Epidemiol* 1989; 6:155-160.
- 11) Bennet ST, Lucassen AM, Gough SCL, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995; 9:284-292.
- 12) Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33:176-183.
- 13) Todd JA, Farrall M. Panning for gold: genome-wide scanning for linkage in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 1995; 5:1443-1448.
- 14) Pugliese A, Miceli D. The insulin gene in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:13-25.

- 15) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371:130-136.
- 16) Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36:337-338.
- 17) Marron MP, Zeider A, Raffer LJ, et al. Genetic and physical mapping of type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM12) to a 100-kb phagemid artificial chromosome clone containing D2S72-CTLA4-D2S105 on chromosome 2q33. *Diabetes* 2000; 49:492-499.
- 18) Ueda H, Howson JMM, Esposito L, et al. Association of the T cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423:506-511.
- 19) Steck AK, Rewers M. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem* 2011; 57:176-185.
- 20) Erlich HA, Zeidler A, Chang J, et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet* 1993; 3:358-364.
- 21) Godoresky C, Olivares A, Debezo H, et al. MHC-dependent molecular mechanisms of susceptibility and protection in type 1 diabetes in Mexicans. *Gac Med Mex* 1995; 131:395-402.
- 22) Notkins AL. Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *J Biol Chem* 2002; 277:43545-43548.
- 23) Thorsby E, Gjertsen H, Lunden Kea, et al. Insulin dependent diabetes mellitus susceptibility or protection may be determined by certain HLA-DQ molecules. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991; 5:361-373.
- 24) Vicario JL, Martínez Laso J, Corell A, et al. Comparison between HLA-DRB and DQ DNA sequences and classic serological markers as Type 1 diabetes mellitus predictive risk markers in the Spanish population. *Diabetologia* 1992; 35:475-481.
- 25) Dorman JS, McCarthy B, McCanlies, et al. Molecular epidemiology sub-project group. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34:S107-116.
- 26) Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45:926-933.
- 27) Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17040-17045.
- 28) Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictor of disease. *J Clin Invest* 2001; 108:1417-1422.
- 29) Notkins AL and Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unsolved issues. *J Clin Invest* 2001; 108:1247-1252
- 30) Giralt P, Urra JM, Pérez MJ et al. Concordancia entre haplotipos HLA DR y HLA DQ en diabéticos tipo 1. *Av Diabetol* 2001; 18:79-83.

- 31) The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 1:11-66.
- 32) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114;555
- 33) Chiang JL, Kirkman MS, Laffer L, et al. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034-2054
- 34) Alberti G, Zimmet P, Kaufman F, et al. The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. International Diabetes Federation. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:299-306.
- 35) NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89:295-501.
- 36) Atkinson Ma, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69-82.
- 37) Cardwell C, Stene L, Ludvigsson J, et al. Breast-Feeding and childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:2215-2225.
- 38) The TRIGR Study Group. The trial to reduce IDDM in the genetically at risk (TRIGR) study: recruitment, intervention and follow-up. *Diabetologia* 2011; 54:627-633.
- 39) Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. *Salud Pública Mex* 2013; 55; supl.2.
- 40) Ferreria A, Vargas G, González G, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). *Gac Med Mex* 2012; 148:137-143.
- 41) Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, et al. Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: Prevalence and associated factors. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 423-429.
- 42) Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, et al. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 233-239.
- 43) Parlá J, Cabrera E, Marichal S, et al. Frecuencia y caracterización del síndrome metabólico según criterios de la Federación Internacional de Diabetes en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1. *Rev Cub Endocrinol* 2011; 22: 196-209.
- 44) Giannini C, Santoro N, Caprio S, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio. *Diabetes Care* 2011; 34: 1869-1874.
- 45) García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Tinahones FJ. Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas. *Av Diabetol* 2008; 24: 291.295.

- 46) Hawa M, Fava D, Medici F, et al. Antibodies to IA-2 and GAD65 in type 1 and type 2 diabetes. Isotype restriction and polyclonality. *Diabetes care* 2000; 23: 228-233.
- 47) Gorus FK, Goubert P, Semakula C, et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997; 40:95-99.
- 48) Seissler J, Morgenthaler NG, Achenbach P, et al. Combined screening for autoantibodies to IA-2 and antibodies to glutamic acid decarboxylase in first degree relatives of patients with IDDM. The DENIS Study Group. *Diabetologia* 1996; 39:1351-1356.
- 49) Tiberti C, Buzzeti R, Anastasi E, et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a Caucasian population: are these type 1b diabetes cases? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:8-14.
- 50) Barquera R, Zuñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* 2008; 45:1171-1178.
- 51) Gorus FK, Vanewalle CL, Dorchy H, et al. Influence of age on the associations among insulin autoantibodies, islet cell antibodies, and HLA DAQ1*0301-DQB1*0302 in siblings of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1172-1178.

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

NOMBRE: _____

NSS: _____ AGREGADO: _____

FECHA: _____ FOLIO: _____

PACIENTE: SI NO PARENTESCO: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES: _____

| VARIABLE | RESULTADO | VARIABLE | RESULTADO |
|----------------------------|---|--------------------------------|-----------|
| Fecha inicio síntomas | | Colesterol (mg/dl) | |
| Síntomas | Poliuria () Polidipsia () Polifagia () Pérdida peso () | LDL-col (mg/dl) | |
| Cetoacidosis | Sí () No () | HDL-col (mg/dl) | |
| Peso al nacer (gramos) | | Col no HDL (mg/dl) | |
| Lactancia materna (meses) | | Triglicéridos (mg/dl) | |
| Edad (años) | | Péptido C (ng/ml) | |
| Peso (kg) | | Insulina (mUI/ml) | |
| Talla (cm) | | HOMA-IR | |
| IMC (kg/m ² sc) | | HOMA-B | |
| Cintura (cm) | | Relación triglicéridos/HDL-col | |
| Cadera (cm) | | Anti GAD (ng/ml) | |
| TAS (mmHg) | | Anti IA2 (ng/ml) | |
| TAD (mmHg) | | HLA DRB1 | |
| Glucosa (mg/dl) | | HLA DQA1 | |
| HbA1c (%) | | HLA DQB1 | |

ANEXO 2. Consentimiento bajo información.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Mediante este documento, se solicita la autorización del Sr(a) _____ para integrarlo a usted y a su hijo(a) _____ el estudio titulado **“Características clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas de pacientes con diabetes tipo 1 de reciente inicio”** con número de autorización R-2014-3502-31.

Se justifica el propósito del estudio en base a ser mínimamente invasivo y en el hecho de que no modifica el desarrollo de la entidad nosológica, ya que la finalidad de la investigación es conocer las características de dichos pacientes así como aquellas características en los familiares de primer grado que pudieran exponerlos al desarrollo de la enfermedad.

Se respetará la dignidad, libertad y confidencialidad de la persona.

Dado que es un estudio descriptivo, no existe daño derivado de la investigación.

Los padres o representantes legales del paciente deben saber que:

- a) El objetivo es determinar las características clínicas, bioquímicas, genéticas e inmunológicas en todos los miembros de la familia y que éste no altera el tratamiento establecido en ninguno de los individuos.
- b) El procedimiento de toma de muestras hemáticas, se realiza con previo aseo con soluciones especiales en sitio de punción (pliegue de brazos, manos) utilizando jeringas y agujas estériles, extrayéndose 10-15 ml de sangre, al término de la toma se retiran todos los aditamentos utilizados manteniendo compresión del área por 5 minutos.
- c) Posibles inconvenientes, tanto para el paciente y sus familiares de primer grado que acepten participar será la venopunción para la toma de la muestra de sangre, el cual puede causar mínimo dolor, ardor o una discreta molestia y la posibilidad de formación de un hematoma.
- d) Beneficios, los hallazgos en este estudio permitirán ampliar el conocimiento sobre la prevalencia de anti-GAD y anti-IA2 así como la presencia de haplotipos de riesgo del complejo HLA para diabetes tipo 1 y su posible utilidad como herramienta para la identificación temprana de aquellos familiares en riesgo.
- e) Habrá disponibilidad para responder los cuestionamientos de los familiares respecto al proyecto de investigación.
- f) Habrá libertad de rechazar su integración al estudio o retirarse del mismo en el momento en el que lo desee.
- g) Se asegura confidencialidad.
- h) Habrá disponibilidad de información actualizada sobre el tema.

Este protocolo de investigación se apega y se documenta en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para los principios éticos aplicables a las investigaciones médicas que involucran seres humanos. Adaptada por la 52a Asamblea General, en Edimburgo en octubre 2000. Así como a la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley General de Salud de México.

Una vez que se me ha explicado, se ha leído cada punto de este consentimiento informado y he aclarado mis dudas respecto a este estudio, doy mi CONSENTIMIENTO para que yo y mi(s) hijo(a)(s) sea integrado a este estudio médico.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE(S) O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL
INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE Y FIRMA DEL
INVESTIGADOR ASOCIADO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO (1)

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO (2)

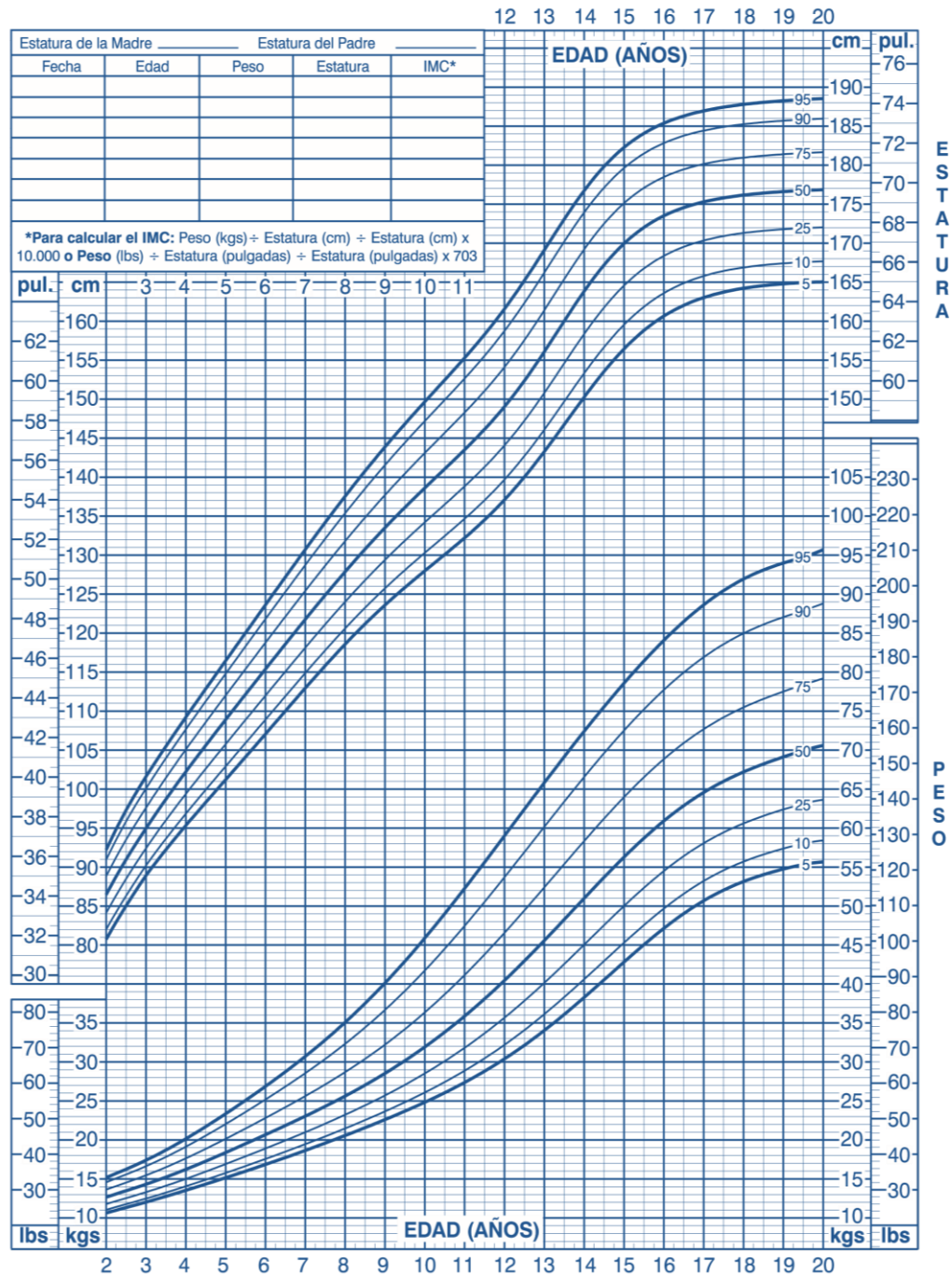
México, DF a _____ del mes _____ de 201__

ANEXO 3. Percentilas de estatura por edad y peso por edad para niños de 2 a 20 años.

2 a 20 años: Niños

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



ANEXO 4. Percentilas de estatura por edad y peso por edad para niñas de 2 a 20 años.

2 a 20 años: Niñas

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



ANEXO 7. Valores estimados para las percentilas de cintura para niños y adolescentes México-Americanos.

| Edad | Percentilas para niños | | | | | Percentilas para niñas | | | | |
|------|------------------------|------|------|------|-------|------------------------|------|------|------|-------|
| | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 2 | 44.4 | 45.6 | 47.6 | 49.8 | 53.2 | 44.5 | 45.7 | 48.0 | 50.0 | 53.5 |
| 3 | 46.1 | 47.5 | 49.8 | 52.5 | 56.7 | 46.0 | 47.4 | 50.1 | 52.6 | 56.7 |
| 4 | 47.8 | 49.4 | 52.0 | 55.3 | 60.2 | 47.5 | 49.2 | 52.2 | 55.2 | 59.9 |
| 5 | 49.5 | 51.3 | 54.2 | 58.0 | 63.6 | 49.0 | 51.0 | 54.2 | 57.8 | 63.0 |
| 6 | 51.2 | 53.2 | 56.3 | 60.7 | 67.1 | 50.5 | 52.7 | 56.3 | 60.4 | 66.2 |
| 7 | 52.9 | 55.1 | 58.5 | 63.4 | 70.6 | 52.0 | 54.5 | 58.4 | 63.0 | 69.4 |
| 8 | 54.6 | 57.0 | 60.7 | 66.2 | 74.1 | 53.5 | 56.3 | 60.4 | 65.6 | 72.6 |
| 9 | 56.3 | 58.9 | 62.9 | 68.9 | 77.6 | 55.0 | 58.0 | 62.5 | 68.2 | 75.8 |
| 10 | 58.0 | 60.8 | 65.1 | 71.6 | 81.0 | 56.5 | 59.8 | 64.6 | 70.8 | 79.8 |
| 11 | 59.7 | 62.7 | 67.2 | 74.4 | 84.5 | 58.1 | 61.6 | 66.6 | 73.4 | 82.1 |
| 12 | 61.4 | 64.6 | 69.4 | 77.1 | 88.0 | 59.6 | 63.4 | 68.7 | 76.0 | 85.3 |
| 13 | 63.1 | 66.5 | 71.6 | 79.8 | 91.5 | 61.1 | 65.1 | 70.8 | 78.6 | 88.5 |
| 14 | 64.8 | 68.4 | 73.8 | 82.6 | 95.0 | 62.6 | 66.9 | 72.9 | 81.2 | 91.7 |
| 15 | 66.5 | 70.3 | 76 | 85.3 | 98.4 | 64.1 | 68.7 | 74.9 | 83.8 | 94.8 |
| 16 | 68.2 | 72.2 | 78.1 | 88 | 101.9 | 65.6 | 70.4 | 77.0 | 86.4 | 98.0 |
| 17 | 69.9 | 74.1 | 80.3 | 90.7 | 105.4 | 67.1 | 72.2 | 79.1 | 89.0 | 101.2 |
| 18 | 71.6 | 76.0 | 82.5 | 93.5 | 108.9 | 68.6 | 74.0 | 81.1 | 91.6 | 104.4 |

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. J Pediatr 2004; 145:439-44.