

Instituto Nacional de Endocrinología

## DIABETES AUTOINMUNE DEL ADULTO EN DIABÉTICOS TIPO 2: FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

Lic. Eduardo Cabrera-Rode,<sup>1</sup> Dr. Pedro Perich Amador,<sup>2</sup> Lic. Oscar Díaz Horta,<sup>3</sup> Lic. Gisela Molina Matos,<sup>4</sup> Dr. Leonel Suárez Fonseca,<sup>5</sup> Lic. Claudio Tiberti,<sup>6</sup> Lic. Celeste Arranz Calzado,<sup>7</sup> Dr. Manuel Licea Puig,<sup>8</sup> Dr. Manuel Puig Domingo,<sup>9</sup> Dr. Alberto de Leiva<sup>10</sup> y Dr. Umberto Di Mario<sup>11</sup>

### RESUMEN

Se realizó este trabajo para conocer frecuencia, características clínico-bioquímicas, inmunológicas y genéticas de la diabetes autoinmune en adultos (LADA) en 1 000 diabéticos tipo 2 con edades  $\geq 35$  años con distintos tiempos de duración de la diabetes. Se les determinó glucemia, anticuerpos antiisletos pancreáticos (ICA), anti-GAD65, anti-ICA512bdc/IA2, antimicrosomales tiroideos (AMT), antigástricos parietales (AGP), antinucleares (AN), microalbuminuria y péptido C en ayunas. Se encuestaron y se registraron algunas características clínicas. Se dividieron en 2 grupos según la presencia de ICA. Todos los diabéticos tipo 2 + para autoanticuerpos antiisletos (ICA y/o anti-GAD65) fueron identificados como LADA. Se detectó el 3,4 % de diabético tipo 2 con ICA +, en los diabéticos tipo 2 ICA- el 22,0 % presentó anticuerpos anti-GAD65. Se encontró que los diabéticos tipo 2 ICA+ eran más jóvenes, la duración de su diabetes era menor, presentaron menor IMC, disminución de los niveles de péptido C en

- <sup>1</sup> Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>2</sup> Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>3</sup> Licenciado en Bioquímica. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>4</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Aspirante. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>5</sup> Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>6</sup> Licenciado en Biología. Policlínico Umberto I. Clínica Médica 2. Universidad de Roma "La Sapienza" Italia.
- <sup>7</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>8</sup> Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.
- <sup>9</sup> Doctor en Medicina. Profesor Asociado en Endocrinología. Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- <sup>10</sup> Catedrático en Medicina. Director del Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- <sup>11</sup> Profesor Primario en Endocrinología. Policlínico Umberto I. Clínica Médica 2. Universidad de Roma "La Sapienza" Italia.

ayunas, menos antecedentes familiares (padres) de DM2, valores menores en las tensiones arteriales diastólicas y sistólicas, mayor presencia de anticuerpos anti-GAD65, AMT y AGP en comparación con los diabéticos tipo 2 ICA-. Se observó que los diabéticos tipo 2 ICA+ (LADA) tienen características específicas que los asemejan a los diabéticos tipo 1, esto implicaría variaciones importantes en su tratamiento y evolución con respecto a los diabéticos tipo 2 ICA-. Se observó una baja frecuencia de ICA y alta de GAD en los diabéticos tipo 2 cubanos, las cuales fueron diferentes a la encontrada en poblaciones caucásicas. Los anticuerpos anti-GAD65 fueron superiores a los ICA para detectar los LADA. Las características clínicas e inmunológicas de estos pacientes muestran la lenta progresión de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  con implicaciones terapéuticas.

DeCS: DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE/genética;  
DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE/inmunología; ADULTO;  
ISLOTES DE LANGERHANS.

---

La clasificación de la diabetes mellitus, atendiendo o no a la dependencia del uso de insulina, no se ajusta de forma precisa a la patogenia del síndrome. La diabetes tipo 1 (DMI) y la tipo 2 (DM2) presentan diferencias genotípicas y clínicas, así como de sus patrones de secreción insulínica, muy bien definidas.

Existe un número no despreciable de pacientes diabéticos, que originalmente mantiene un buen control metabólico con dieta y/o hipoglucemiantes orales (COH) y que evolutivamente requiere insulina para su control.

Según los actuales conceptos, la DMI se desarrolla en sujetos genéticamente predispuestos, por un proceso combinado de daños causados por agentes del medio ambiente (virus, agentes químicos, entre otros) y reacciones autoinmunes, que lleva a la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>1</sup> En lo que respecta a la DM2, generalmente se acepta que la autoinmunidad no desempeña una función patogénica fundamental. Sin embargo, algunos autores<sup>2-12</sup> han descrito la presencia de anticuerpos antiisletos pancreáticos (ICA) en el 2,2 al 22 % de los diabéticos clasificados como tipo 2 y correlacionados con el necesario paso a la terapia insulínica que sufren algunos de estos diabéticos. Por

otra parte, se ha demostrado que la presencia de ICA está asociada con un progresivo deterioro en la función de las células  $\beta$  en estos pacientes.<sup>5-8</sup>

La susceptibilidad a desarrollar DMI es elevada en sujetos con los HLA-DR3, DR4 o la forma heterocigótica DR3/DR4 y disminuida en pacientes con HLA-DR2 cuando se compara con controles no diabéticos.<sup>13</sup> Los pacientes DM2 con ICA muestran un incremento de la frecuencia de HLA-DR3 y DR3/DR4.<sup>14</sup>

*Groop* y otros<sup>15</sup> consideraron que padecían de diabetes autoinmune de adultos (AIDA o LADA) aquellos pacientes clasificados como “diabéticos tipo 2” en los cuales la enfermedad comenzaba después de los 35 años de edad y que, usualmente, con posterioridad necesitaban insulino-terapia, tenían además, mayor asociación con la producción de anticuerpos antiisletos pancreáticos, microsomales tiroideos y antigástricos parietales.

En 1993, diferentes investigadores encontraron que la presencia y los niveles de anticuerpos anti-GAD65 en diabéticos clasificados como “diabéticos tipo 2” recién diagnosticados, están asociados con un alto riesgo a la dependencia insulínica tardía y a la progresiva disfunción de las células  $\beta$ . *Tuomi* y *Zimmet*, demostraron que la

determinación de anticuerpos anti-GAD es superior a la del ICA, lo que distingue a los diabéticos LADA.<sup>16,17</sup>

Todo esto nos sugiere que la diabetes en el adulto es una condición heterogénea que incluye un tipo clínico de diabetes con una deficiencia de insulina, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos (ICA y/o GAD), y antígenos HLA-DR con una progresiva pérdida de la función de las células  $\beta$ .

La necesidad de una temprana y correcta identificación de los LADA, teniendo en cuenta aspectos clínico-bioquímicos e inmunológicos antes del inicio del tratamiento, es imprescindible para una selección correcta de su terapéutica.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: conocer la proporción de individuos diabéticos tipo 2 ICA+ en un grupo de diabéticos cubanos tipo 2, relacionar la función de las células  $\beta$  (péptido C en ayunas), con la presencia de otros autoanticuerpos, genes HLA-DR, así como, algunas características clínicas de los diabéticos tipo 2 ICA+ en comparación con los diabéticos tipo 2 ICA-.

## MÉTODOS

Se estudiaron 1 000 pacientes clasificados como diabéticos tipo 2 mayores de 34 años, ingresados en el Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología en un período de 2 años. La presencia de ICA y anticuerpos anti-GAD identifican a los diabéticos con autoinmunidad en el adulto (LADA). Se denominó como diabético con autoinmunidad latente en el adulto (LADA) por ICA, a aquellos diabéticos tipo 2 positivos para los anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA) en 2 ocasiones consecutivas. Los LADA también son denominados como diabéticos tipo 1 de lenta progresión.

A los 1 000 diabéticos tipo 2 se les determinó glucemia en ayunas, ICA, microalbuminuria y se les tomaron las características clínicas de las historias. De acuerdo con la presencia de ICA, los pacientes fueron divididos en diabéticos tipo 2 ICA+ e ICA-. Las determinaciones de los anticuerpos: anti-GAD65, ICA512 bdc/IA2, AMT, AGP y AN, así como del péptido C y tipaje HLA -DR de los sujetos ICA-, se realizaron a un grupo de sujetos de forma aleatoria tomados de una lista que contenía 800 números aleatorios.

La evaluación clínica fue realizada por un mismo endocrinólogo. A cada paciente se le confeccionó una historia clínica completa. Las variables de sexo, raza, edad al inicio, duración de la diabetes, tipo de tratamiento, unidades de insulina, frecuencia cardíaca (lat/min), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg), fumadores, ejercicio, peso (kg), talla (cm) y antecedentes familiares de DM1 y DM2, así como de enfermedades autoinmunes fueron obtenidas de cada uno de los pacientes. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado: peso (kg)/[talla (m<sup>2</sup>)].

A todos se les realizó glucemia en ayunas por el método de glucosa oxidasa<sup>18</sup> y microalbuminuria con orina de 24 h, para ello se empleó un método radioinmunológico para albúmina humana de alta sensibilidad y especificidad desarrollado en nuestro instituto. El límite máximo tolerable de microalbuminuria fue de 25 mg/L.<sup>19</sup>

Las restantes características clínicas como: presencia de cetosis, retinopatía (no proliferativa y proliferativa), insuficiencia arterial periférica y ECG coronario fueron tomadas directamente de la historia clínica personal.

## FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$ PANCREÁTICAS

Los niveles de péptido C en ayunas se determinaron por la técnica de radioinmuno-

ensayo en fase sólida, se utilizó un kit comercial de la CIS *bio international* (Francia). Los valores normales oscilan entre 0,28 y 1,32 pmol/mL.

#### ANTICUERPOS ANTIISLOTES PANCREÁTICOS (ICA)

Los ICA se determinaron por el método de inmunofluorescencia indirecta con incubación prolongada (18 h) a 4 °C<sup>20</sup> en presencia de un inhibidor de proteasas (Inhprot I) (400 UI/mL de proteína, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba), se emplearon secciones de páncreas humano sobre láminas previamente gelatinadas. Las muestras de suero fueron diluidas seriadamente en PBS- Inhprot I (PBS-I, pH 7,4). Para el revelado se utilizó anti-IgG humano (Fab 2) obtenido en cabra, marcada con fluoresceína (1:64, Kallestad, Austin, Tx, USA). Los títulos de ICA se expresaron en unidades JDF, se comparó la dilución final de cada suero positivo con una curva estándar de dilución de un suero de referencia suministrado por el Taller Internacional de Inmunología de la Diabetes. Los títulos de ICA iguales o mayores de 10 unidades JDF fueron considerados positivos. Nuestro laboratorio muestra una validez del 100 %, sensibilidad del 75 % y especificidad del 75 % en los talleres internacionales de mejoramiento del ICA.

#### ANTICUERPOS ANTIÁCIDO GLUTÁMICO DESCARBOXILASA (GAD65)

Los autoanticuerpos contra la isoforma 65 KD del ácido glutámico descarboxilasa fueron detectados por un ensayo de radioinmunoprecipitación cuantitativo,<sup>21</sup> se usó<sup>35</sup> S-metionina GAD65 humana, marcada y sintetizada *in vitro*, y 50 % de proteína A-

Sefarosa para separar la GAD65 libre marcada de la unida a los anticuerpos. Los resultados fueron expresados como un índice (índice=cpm de la muestra no conocida-cpm del control estándar negativo/cpm del control estándar positivo-cpm del control estándar negativo). Un índice de anticuerpos anti-GAD65 de 0,35 fue considerado como límite de posibilidad. En el Primer Taller Internacional de Diabetes para el Programa de Mejoramiento de la Determinación de los Anticuerpos anti-GAD65, nuestro laboratorio obtuvo una sensibilidad y una especificidad del 100 %.

#### ANTICUERPOS ANTITIROSIDINA FOSFATASA (ICA512bdc/IA2)

Los anticuerpos anti-ICA512bdc/IA2 (contra los residuos de aminoácidos 256-979 de la molécula IA2) fueron detectados mediante la misma técnica que para los anticuerpos anti-GAD65, pero con la transcripción y traducción *in vitro* de la ICA512bdc en reticulocitos de conejo.<sup>21</sup> Los valores de anticuerpos anti-ICA512bdc/IA2 superiores al índice de 0,072 fueron considerados como positivos.

#### ANTICUERPOS ANTIMICROSOMALES TIROIDEOS Y ANTIGÁSTRICOS PARIETALES

Los anticuerpos microsomales tiroideos (AMT) y antigástrico parietales (AGP) se realizaron por la misma técnica de inmunofluorescencia indirecta con sustrato de tiroides congelados provenientes de tiroidectomías, de grupo sanguíneo O y estómago de ratas Wistar, respectivamente.<sup>22</sup> Se consideraron sujetos positivos para AMT y AGP cuando presentaron posibilidad a partir de las diluciones 1:4 y 1:10 de los sueros, respectivamente.

## ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Los anticuerpos antinucleares (AN) se determinaron por la técnica de inmunofluorescencia indirecta con sustrato de hígado congelado de ratas Wistar.<sup>22</sup> Se consideraron sujetos positivos para AN cuando presentaron positividad a partir de la dilución 1:10 del suero.

## TIPAJE HLA-DR

El tipaje HLA-DR se realizó por el método de microtoxicidad<sup>23</sup> y se utilizaron 45 antisueros que definen las 10 especificidades de antígenos HLA-DR en nuestro estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los parámetros cualitativos (inmunológicos, clínicos y algunos de los datos generales) se realizó comparando las frecuencias de los sujetos diabéticos tipo 2 ICA+ e ICA-, mediante la prueba de chi cuadrado y la probabilidad exacta de Fisher. Por otro lado, para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la prueba t-Student y la no paramétrica U Mann-Whitney para muestras independientes. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### ANTICUERPOS ANTIISLOTES PANCREÁTICOS (ICA)

Al analizar la frecuencia de ICA en los pacientes clasificados como diabéticos tipo/ 2, encontramos que el 3,4 % (34/1 000)

fue ICA positivo (tabla 1). Los títulos de ICA  $\geq 80$  uJDF y fijadores de complemento (CF-ICA) estaban presentes en el 62,0 % (21/34) y 65,0 % (22/34), respectivamente, de los pacientes ICA+.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-METABÓLICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ICA+

Los pacientes diabéticos tipo 2 ICA+ se caracterizaron por tener edad, duración de la diabetes, IMC y niveles de péptido C en ayunas menores, menos antecedentes familiares (padres) de DM2, mayor frecuencia de sujetos con tratamiento insulínico y valores menores en las tensiones arteriales diastólicas y sistólicas en comparación con los diabéticos tipo 2 ICA- (tablas 1-3).

### FRECUENCIA DE AUTOANTICUERPOS ANTI GAD65, ICA 512 bdc/IA2, MICROSOMALES TIROIDEOS, GÁSTRICOS PARIETALES Y NUCLEARES EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ICA+

Se observó mayor presencia de anticuerpos anti-GAD65, microsomales tiroideos (AMT) y gástricos parietales (AGP) en los diabéticos tipo 2 ICA+ en comparación con los diabéticos tipo 2 ICA- (tablas 4 y 5).

## TIPAJE HLA-DR

Los pacientes ICA+ presentaron alta frecuencia de los antígenos HLA-DRA. En cambio, en los sujetos ICA- hubo una presencia elevada de los antígenos HLA-DR10 en relación con los controles (tabla 6).

TABLA 1. Características clínicas y metabólicas de los "diabéticos tipo 2" con anticuerpos contra las células de los islotes (ICA) y sin ellos

Características	ICA+	ICA-
n (F/M)	34 (21/13)	966 (631/335)
Raza (B/N/A//M)%	65/26/0/9	60/23/0/16
Edad (años)	53,6 ± 11,6a	57,5 ± 9,9
Edad al diagnóstico (años)	47,6 ± 12,2	47,8 ± 10,4
Duración de diabetes (años)	6,0 ± 8,6 b	9,7 ± 8,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 ± 4,3c	27,3 ± 5,6
Fumadores (%)	12 (35,3)	266 (27,5)
Ejercicios (%)	9 (26,5)	223 (23,1)
Tratamiento (%)		
Dieta	1 (2,9)	47 (4,9)
Sulfonilurea	10 (29,4)	384 (39,8)
Sulfonilurea + biguanida	0 (0,0)	9 (0,9)
Insulina + sulfonilurea	14 (41,2)	398 (41,2)
Insulina	9 (26,5) d	127 (13,1)
Unidades de insulina	34,5 ± 18,8	27,2 ± 26,7
Glucemia en ayunas (mmol)		
Lunes	10,7 ± 3,9	8,9 ± 3,9
Miércoles	8,5 ± 3,5	8,2 ± 3,3
Viernes	10,1 ± 2,3e	7,6 ± 3,0
Péptido C en ayunas (pmol/mL)	0,36 ± 0,31f	0,62 ± 0,39
Cetosis (%)	2 (5,9)	12 (1,2)

ap=0,024vs. ICA-

dp=0,048vs. ICA-

bp=0,016vs. ICA-

ep=0,026vs. ICA-

cp=0,011 vs. ICA-

fp=0,002 vs. ICA-

Las glucemias fueron realizadas en 3d de la semana del ingreso ambulatorio de los diabéticos.

TABLA 2. Otras características clínicas de los "diabéticos tipo 2", según la presencia de ICA

Características	ICA+ n=34	ICA- N=966
Tensión arterial sistólica (mmHg)	124,1 ± 20,5a	132,4 ± 21,1
Tensión arterial diastólica (mmHg)	77,3 ± 9,9b	82,1 ± 11,6
Frecuencia cardíaca (lat/min)	79,2 ± 6,6	80,3 ± 7,7
Retinopatía (%)		
No proliferativa	3 (8,8)	202 (20,9)
Proliferativa	0(0)	40 (4,1)
Nefropatía (%)	5 (14,7)	179 (18,5)
Microalbuminuria (mg/L)	28,7 ± 59,3	23,7 ± 45,4
Insuficiencia arterial periférica (%)	2 (6,5)	120 (12,4)
ECG coronario (%)	6 (54,5)	113 (25,6)
	n=11	n=442

ap=0,033vs. ICA-

bp=0,016vs. ICA-

TABLA 3. Historia familiar de diabetes tipo 1, tipo 2 y enfermedades autoinmunes en "diabéticos tipo 2" con ICA y sin ellos

Antecedentes familiares	ICA+ n=34 N (%)	ICA- n=966 N (%)
<b>DMI</b>		
Padres	1 (3)	11 (1,1)
Hermanos/hijos	2 (6)	23 (2,4)
Tíos	1 (3)	6 (0,6)
Abuelos	0 (0)	2 (0,2)
<b>DM2</b>		
Padres	7 (21) a	402 (41,6)
Hermanos/hijos	10 (29)	352 (36,4)
Tíos	5 (15)	298 (30,8)
Abuelos	5 (15)	135 (14,0)
<b>Enfermedad autoinmune</b>		
Padres	2 (6)	43 (4,5)
Hermanos/hijos	3 (9)	99 (10,2)
Tíos	1 (3)	23 (2,4)
Abuelos	0 (0)	7 (0,7)

N: número de sujetos ap= 0,023vs. ICA-

TABLA 4. Frecuencia de otros autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1 en "diabéticos tipo 2" con ICA y sin ellos

Anticuerpos	ICA+ +/n (%)	ICA- +/n (%)
Anti-GAD65	31/34 (91)a	70/318 (22)
Anti-IA2 bdc	6/29 (20)	8/80 (10)

ap<0,001 vs. ICA-

En la tabla 7 se muestran las frecuencias de ICA y anticuerpos anti-GAD en diferentes estudios realizados en diabéticos tipo 2 de distintas poblaciones europeas y asiáticas.

## DISCUSIÓN

Se ha sugerido que la presencia de ICA en pacientes clasificados como diabéticos tipo 2 implica un alto riesgo a la insulino deficiencia y se ha demostrado que estos enfermos secretan menos insulina en respuesta a la glucosa oral en comparación con aquellos que no los presentan.<sup>8,10</sup>

La frecuencia de ICA (títulos y CF-ICA) en nuestro estudio está dentro del rango (2-27 %) encontrado en los diabéticos tipo 2<sup>2-12,16,24-26</sup> (tabla 7), aunque esta se acerca más a las encontradas en Japón (2,0-3,0 %) y Singapore (4,8 %) donde la incidencia de diabetes tipo 1 es también baja.<sup>6</sup> La baja frecuencia de ICA (3,4 %) encontrada en nuestro estudio difiere de las encontradas en los países europeos donde la incidencia de diabetes tipo 1 es elevada<sup>2,8,11,16,17,25</sup> por lo que estas diferencias pueden deberse a la desigualdad racial que existe entre las poblaciones y también, a la rigurosidad de nuestra determinación, ya que se consideraron como positivos solo aquellos sujetos con una persistencia de los ICA. El 2,9 % (29/1 000) de los diabéticos tipo 2 presentaron fluctuaciones de ICA, por lo que si se analizan estos pacientes junto a los ICA persistentes, la frecuencia de ICA pudiera elevarse hasta el 6,3 % (63/1 000), lo que

Tabla 5. Frecuencia de otros anticuerpos en relación con la presencia de ICA en "diabéticos tipo 2"

Anticuerpos	ICA+ +/n (%)	ICA- +/n (%)
Antimicrosomal tiroideo (AMT)	14/34 (41)a	45/554 (8,1)
Anticélulas gástricas parietales (AGP)	8/34 (23)b	38/390 (9,7)
Anti-nucleares (ANA)	1/34 (3)	10/446 (2,2)
AMT/AGP	20/34 (59) a	77/358 (21,5)

ap < 0,001 vs. ICA-

bp=0,028 vs. ICA-

haría que la frecuencia de ICA en diabéticos tipo 2 fuera similar a la de los países europeos y más alta a la de los países asiáticos, por lo cual pensamos que estas diferencias sean realmente por las

diferencias raciales, ya que la frecuencia de ICA en diabéticos cubanos tipo 1 de reciente diagnóstico fue mucho más alta (88,4 %, 38/43) en relación con las encontradas en los países asiáticos [50 % (48/96) en Japón].<sup>6</sup>

TABLA 6. Frecuencia de los antígenos HLA-DR según la presencia de ICA en "diabéticos tipo 2"

HLA	ICA+ n=9	ICA- n=38	CONTROLES n=133
DR1	3 (33,3 %)	3 (8,1 %)	21 (18,6 %)
DR2	0 (0,0 %)	9 (24,3 %)	28 (24,8 %)
DR3	4 (44,4 %)	9 (24,3 %)	28 (24,8 %)
DR4	5 (55,5 %) <sup>a</sup>	11 (29,7 %)	18 (15,0 %)
DR5	2 (22,2 %)	9 (24,3 %)	32 (28,3 %)
DR6	2 (22,2 %)	8 (21,6 %)	19 (16,8 %)
DR7	0 (0,0 %)	6 (16,2 %)	23 (20,4 %)
DR8	1 (11,1 %)	6 (16,2 %)	17 (15,0 %)
DR9	0 (0,0 %)	3 (8,1 %)	5 (4,4 %)
DR10	1 (11,1 %)	10 (27,0 %) <sup>b</sup>	10 (8,8 %)

ap=0,0045 vs. controles.

bp=0,0038 vs. controles.

TABLA 7. Frecuencia de anticuerpos antiisletos (ICA) y antiglutámico ácido descarboxilasa (AGAD) en "diabéticos tipo 2"

Tipo de diabetes	Autoanticuerpos				País	Bibliografía
	ICA +/n (%)	AGAD +/n (%)				
DM2 FS	12/53	22,6	-	-	Finlandia	<i>Groop</i> y otros, 1986 <sup>11</sup>
DM2	36/295	12,2	-	-	Finlandia	<i>Groop</i> y otros, 1988 <sup>5</sup>
DM2 ID	12/33	36,3	25/33	76,0	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1993 <sup>16</sup>
DM2 NID	9/69	13,0	8/69	12,0	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1993 <sup>16</sup>
DM2	16/203	8,0	17/203	8,0	Suecia	<i>Wroblewski</i> y otros, 1998 <sup>24</sup>
DM2	17/106	16,0	-	-	UK	<i>DiMario</i> y otros, 1983 <sup>3</sup>
DM2	99/1926	5,1	175/1926	9,0	UK	<i>Turnery</i> y otros, 1997 <sup>25</sup>
DM2	220/3672	6,0	367/3672	10,0	Australia	<i>Zimmet</i> y otros, 1999 <sup>17</sup>
DM2	-	-	104/1122	9,3	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1999 <sup>43</sup>
DM2	31/373	8,3	-	-	Italia	<i>Del Prete</i> y otros, 1977 <sup>2</sup>
DM2	-	-	11/127	8,6	Eslovenia	<i>Martinka</i> y otros, 1998 <sup>46</sup>
DM2	41/320	13,0	55/320	17,1	Hungría	<i>Panczcel</i> y otros, 1999 <sup>44</sup>
DM2	-	9,9	-	5,5	India	<i>Mohan</i> y otros, 1998 <sup>37</sup>
DM2	8/168	4,8	27/168	16,1	Singapur	<i>Thai</i> y otros, 1997 <sup>26</sup>
DM2 FS	-	-	29/420	9,3	Japón	<i>Fukui</i> y otros, 1997 <sup>38</sup>
DM2	-	-	12/392	3,1	Japón	<i>Fukui</i> y otros, 1997 <sup>38</sup>
DM2	-	-	9/106	8,4	Japón	<i>Ohta</i> y otros, 1996 <sup>39</sup>
DM2	18/593	3,0	-	-	Japón	<i>Kobayashi</i> y otros, 1987 <sup>47</sup>
DM2 CD	-	-	5/58	10,4	Japón	<i>Kasuga</i> y otros, 1996 <sup>40</sup>
DM2 LD	-	-	5/158	3,2	Japón	<i>Kasuga</i> y otros, 1996 <sup>40</sup>
DM2 CD	20/359	5,6	-	-	Cuba	<i>Cabrera-Rode</i> y otros, 2000
DM2 LD	14/641	2,2	-	-	Cuba	<i>Cabrera-Rode</i> y otros, 2000
DM2	34/1000	3,4	70/318	22,0	Cuba	<i>Cabrera-Rode</i> y otros, 2000
DM2 FS	-	-	10/40	25,0	Tailandia	<i>Rattarasan</i> y otros, 1997 <sup>41</sup>
DM2	-	-	2/121	1,7	Corea	<i>Park</i> y otros, 1996 <sup>42</sup>

DM2: Diabéticos tipo 2. FS: Fallo secundario a agentes hipoglucemiantes orales. CD: Corta duración de la diabetes (menos de 5 años de diagnóstico). LD: Larga duración de la diabetes. ID: Insulino deficientes NID: No-insulino deficientes

La hipótesis de que los pacientes diabéticos tipo 2 ICA+ representan un tipo de diabetes tipo 1 autoinmune con lenta progresión a una insulino deficiencia es sustentada por la observación de que estos pacientes presentan características clínicas, bioquímicas y genéticas similares a las de los diabéticos tipo 1.<sup>48</sup> Nuestro estudio ayuda a sustentar dicha hipótesis porque se encontraron diferencias significativas entre los diabéticos tipo 2 ICA+ e ICA-. Los diabéticos tipo 2 ICA+ mostraron ser más jóvenes, presentaron menor duración de la enfermedad, menor IMC, el 52,9 % (18/34) de ellos tienen una insulino deficiencia reflejada en los bajos niveles de péptido C, una mayor frecuencia de tratamiento solo con insulina, menos antecedentes familiares (padres) de diabetes tipo 2, alta frecuencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos y antigástricos parietales, así como de haplotipos HLA-DR4 en comparación con los diabéticos tipo 2 ICA-. Diversos investigadores han reportado similares resultados en relación con la alta presencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos y antigástricos (AMT y AGP) en los diabéticos tipo 2 ICA+.<sup>6,8,14,15</sup> Esto sugiere una mayor asociación de alteraciones de la función tiroidea y gástrica en estos pacientes.<sup>5,8,22,27,28</sup> Un incremento de la frecuencia de anticuerpos microsomaes tiroideos también se observan en los pacientes con diabetes tipo 1.<sup>29</sup>

La presencia del aumento de los antígenos HLA-DR4 en los diabéticos tipo 2 ICA+ nos indica que la diabetes autoinmune del adulto presenta algunos de los marcadores genéticos de la diabetes tipo 1 clásica, lo que concuerda con los resultados encontrados en este tipo de diabetes por diversos investigadores en poblaciones de origen europeo.<sup>4-6,13,14</sup>

*Scionti*<sup>30</sup> plantea que la disminución del IMC, los altos niveles de glucemia en

ayunas, así como la disminución de los niveles de péptido C en ayunas pudieran proporcionar una indicación útil para poder discriminar a diabéticos con un verdadero fallo a los hipoglucemiantes orales. Este criterio, compartido por nuestro grupo, tendría mayor fuerza de contarse con las determinaciones de ICA y anticuerpos anti-GAD e IA2, para poder seleccionar a los diabéticos tipo 2 con una autoinmunidad pancreática en aquellos pacientes con un fallo a los hipoglucemiantes orales.<sup>11</sup>

Es interesante observar que se encontraron diferencias en cuanto al tratamiento sólo con insulina en los diabéticos tipo 2 ICA+ en relación con los ICA-, lo que pudiera ser por la disminución de los niveles de péptido C presentes en los pacientes ICA+. Otros investigadores han encontrado diferencias al analizar a los diabéticos tipo 2 en relación con los requerimientos de terapia insulínica y han sugerido que estos sujetos presentan una mayor frecuencia de ICA que aquellos que no requieren tratamiento insulínico.<sup>3,5,9,11,24</sup> Sin embargo, en nuestra serie no observamos diferencias en cuanto a los requerimientos insulínicos en los grupos estudiados [4,1% de ICA+ (23/548) en diabéticos con requerimientos insulínicos vs. 2,4% de ICA+ (11/452) en diabéticos sin estos requerimientos].

Los pacientes diabéticos tipo 2 ICA- presentaron mayor IMC y valores superiores de péptido C, lo cual podría explicarse por la insulinoresistencia presente en estos pacientes,<sup>31,32</sup> además del incremento de padres con una diabetes tipo 2, lo que demuestra la importancia de la genética en este tipo de diabetes.<sup>32</sup> En estos mismos pacientes encontramos un aumento de las tensiones sistólicas y diastólicas lo que pudiera ser fundamentado por encontrarse en este grupo pacientes más obesos e insulinoresistentes.

La alta frecuencia de anticuerpos anti-GAD65 22,0 % (70/318) e ICA512bdc/IA2 10 % (8/80) en un pequeño grupo de pacientes diabéticos tipo 2 ICA- en relación con el 3,4 % encontrado solo por ICA, sugiere que la determinación combinada de estos anticuerpos quizás nos ayudaría a incrementar la detección de diabéticos tipo 2 con una incipiente autoinmunidad pancreática. Estos pacientes con positividad para GAD presentaron también una disminución del IMC y niveles de péptido C en ayunas (33,3 %, 8/24), mayor frecuencia de sujetos con tratamiento insulínico solo o con terapia combinada (glibenclamida), valores menores en las tensiones arteriales diastólicas y sistólicas, además de una mayor presencia de anticuerpos antimicrosomales similar, a los diabéticos tipo 2 ICA+. Nuestro trabajo concuerda con los resultados encontrados por diversos autores sobre las características de los diabéticos tipo 2 GAD+.<sup>16,17</sup>

Además, en este trabajo encontramos anticuerpos anti-GAD65 en el 91 % (31/34) de los pacientes diabéticos tipo 2 ICA+, lo que coincide con los resultados de otros investigadores.<sup>16</sup> Distintos autores señalan que la presencia de anticuerpos anti-GAD es superior a los ICA en los pacientes con LADA.<sup>16,17</sup> Sin embargo, los estudios sobre la presencia de anticuerpos anti-IA2 en la diabetes tipo 2 son escasos<sup>33-35</sup> y específicamente contra la fracción bdc de la proteína tirosina fosfatasa ICA512/IA2, existen pocas publicaciones.<sup>36</sup>

La frecuencia de diabéticos tipo 2 GADAb+ en nuestro estudio (tabla 7) fue superior a las encontradas en los países europeos y semejante a la de algunos países asiáticos,<sup>16,24-26,37-43</sup> con la excepción de Hungría, que presenta una elevada frecuencia tanto para los GADAb+ como para los ICA.<sup>44</sup> No podemos argumentar que las diferencias en la frecuencia de anticuerpos anti-GAD en los diabéticos tipo 2

se deban a diferencias raciales; quizás pudieran deberse a la utilización de distintos métodos en la medición de estos anticuerpos, por lo que sería interesante realizar estudios entre las distintas poblaciones estudiadas con una misma metodología con el fin de dilucidar si realmente existen diferencias.

Estudios de pesquijaje para ICA y anticuerpos anti-GAD65 entre los diabéticos tipo 2 son necesarios para poder utilizar en las etapas más tempranas la terapia insulínica y preservar, prevenir, disminuir y/o retardar la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas.

Esto tiene una gran importancia clínica porque la frecuencia de ICA y anticuerpos anti-GAD en la "DM2" oscila entre el 2,2 y el 25 %<sup>2-12,16,24-26,36-42</sup> y muchos de estos diabéticos con frecuencia son tratados con sulfonilureas.

Nuestros resultados indican que la DM2 con autoinmunidad pancreática es un tipo de diabetes con características clínicas y bioquímicas que la asemejan a la diabetes tipo 1, es por eso que en la actualidad la denominan diabetes tipo 1 de lenta progresión, lo que implicaría variaciones importantes en el tratamiento y evolución de estos pacientes con respecto a los diabéticos tipo 2 sin autoinmunidad pancreática, además de las implicaciones de estos datos en la correcta clasificación de la diabetes mellitus. La determinación de anticuerpos anti-GAD65 es más útil y efectiva que la del ICA, para la detección de los diabéticos tipo 2 con autoinmunidad pancreática. La diabetes tipo 1 de lenta progresión (LADA) en la actualidad es una candidata importante para los ensayos de prevención del proceso autoinmune.<sup>36,45</sup>

En conclusión, la proporción de diabéticos tipo 2 ICA+ cubanos fue menor que la encontrada en poblaciones caucásicas y similar a las asiáticas. Sin embargo, se encontró una alta frecuencia

de diabéticos tipo 2 ICA- y GAD+. Los diabéticos tipo 2 ICA+ presentan características clínicas, bioquímicas, inmunológicas y genéticas que los diferencian de los diabéticos tipo 2 ICA- y se asemejan a los diabéticos tipo 1, lo que implicaría variaciones importantes en el tratamiento y evolución de estos pacientes. La determinación de autoanticuerpos anti-GAD65 es más útil y efectiva que la del ICA, para la detección de la diabetes autoinmune del adulto (LADA).

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento por la asistencia brindada a los técnicos de laboratorio *Lucía Chapel, Susana García, Ángela Guerrero, Ayde Valverde y Marisol Hernández*, así como, a todo el staff del Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto Nacional de Endocrinología, Laboratorio del CAD y al doctor *Manuel Ayra*. Agradecemos también la colaboración brindada para la elaboración y realización de este trabajo a los institutos y hospitales que participaron en esta investigación.

## SUMMARY

---

This paper was aimed at knowing the frequency, clinico-biochemical, immunologic and genetic characteristics of autoimmune diabetes in adults (LADA) in 1 000 type 2 diabetic patients aged 35 or over with different times of duration of diabetes. Glycemia, anti-pancreatic islet cell antibodies (ICA), anti-GAD65 antibodies, anti-ICA512bdc/IA2 antibodies, anti-microsomal thyroid antibodies (AMT), anti-gastric parietal antibodies (AGP), antinuclear antibodies (AN), microalbuminuria and peptide C during fasting were determined. These patients were surveyed and some clinical characteristics were registered. They were divided into 2 groups according to the presence of ICA. All the type 2 + diabetics for anti-islet cell autoantibodies (ICA and/or antiGAD65) were identified as LADA. 3.4 % of type 2 ICA + were detected. 22.0 % of type 2 ICA - diabetics had anti-GAD65 antibodies. It was found that type 2 ICA + diabetics were younger, that their diabetes was shorter, that they had lower BMI, reduced levels of fasting peptide C, less DM2 history family (parents), lower values of diastolic and systolic arterial pressure, higher presence of anti-GAD65 antibodies, AMT and AGP in comparison with type 2 ICA - diabetics. It was observed that type 2 ICA+ diabetics (LADA) have specific characteristics that make them similar to type 1 diabetics, which would lead to important variations in their treatment and evolution as regards type 2 ICA - diabetics. Among the Cuban type 2 diabetics it was detected a low frequency of ICA and a high frequency of GAD, which were different to those found in the Caucasian populations. The anti-GAD65 antibodies were higher than ICA to detect LADA. The clinical and immunological characteristics of these patients show the slow progression of the autoimmune destruction of  $\beta$ -cells with therapeutic implications.

*Subject headings:* DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT/genetics; DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN DEPENDENT/immunology; ADULT; ISLETS OF LANGERHANS.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Einsenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360-8.
2. Del Prete GF, Betterle C, Padovan D. Incidence and significance of islet cell antibodies in different types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26:909-15.
3. DiMario U, Irvine WJ, Borsley DQ, Kyner JL, Weston J, Galfo C. Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia* 1983;25:392-5.
4. Groop LC, Groop PH, Koskimies S. Relationship between  $\beta$ -cell function and HLA antigens in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:757-60.
5. Groop LC, Miettinen A, Groop PH, Meri S, Koskimies S, Bottazzo GF. Organ-specific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for  $\beta$ -cell destruction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1988;37:99-103.
6. Lipton R, LaPorte R. Epidemiology of islet cell antibodies. *Epidemiol Rev* 1989;11:182-203.
7. Gottsater A, Landin-Olson M, Feglund P, Lemmark A, Sundkvist G.  $\beta$ -cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:902-10.
8. Groop L, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-41.
9. Gottsater A, Samuelsson U, Nilsson S, Lemmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting plasma C-peptide during the first 10 yr after diagnosis in patients with diabetes mellitus diagnosed in adult age. *Diab Nutr Metab* 1992;5:243-8.
10. Groop L, Bottazzo GF. Islet cell antibodies identify pseudotype 2 diabetes in patients with maturity onset diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1984;106(Suppl 263):33.
11. Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:129-33.
12. Cabrera-Rode E, Díaz-Horta O, Rendón A, Molina G, Vera M, Licea M, et al. Prevalence of Islet Cell Antibodies (ICA) in diabetes mellitus and other diseases in Cubans. *Autoimmunity* 1997;26:7-10.
13. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1983;24:224-30.
14. Gleichmann H, Zorchev B, Greulich B, Gries FA, Henrichs HR, Bertrams J, et al. Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 1984;27:90-2.
15. Groop LC, Eriksson J, Ekstrand A, Franssila-Kallunki A, Saloranta C, Miettinen A. Metabolic characteristic of autoimmune diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 1991;34:46-51.
16. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359.
17. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Med* 1994;11:299-303.
18. Trinder P. Determination of glucose oxidase with one alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24-7.
19. Arranz CC, González RM, Deas M. Radioinmunoensayo de albúmina humana en orina. *Rev Cub Invest Biomed* 1986;5:397-400.
20. Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Morales J, Balsells M, de Leiva A. Islet cell antibodies and beta-cell function in gestational diabetes women: Comparison to first-degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetic Med* 1995;12:1009-14.
21. Grubin CE, Daniels T, Toivola B, Landin-Olsson M, Hagobian WA, Li L, et al. A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of iso-form specific glutamic acid decarboxylase in a childhood population. *Diabetologia* 1994;37:344-50.
22. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2:1279-92.
23. DeJelo CL, Mojer J, Zachary AA. DRW typing. En: Zachary AA, Graun WE, eds. *AACTH Laboratory manual*. New York: The Cleveland Clinical Foundation, 1981; t 2:3.
24. Wroblewski M, Gottsater A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years. *Diabetes Care* 1998;21:250-5.

25. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-93.
26. Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah J. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. *S. Diabetologia* 1997;40:1425-30.
27. Corti F, Lera M, Meniconi RM, Lucarini P, Gustinucci R. Gastric and hematologic changes in patients with gastric parietal cell autoantibodies and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1992;10:597-600.
28. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994;27:15-25.
29. Betterle C, Zanette F, Pedini B, Presotto F, Rapp LB, Monciotti CM, et al. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 1984;26:431-6.
30. Scionti L, Misericordia P, Santucci A, Santeusanto F, Brunetti P. A simple clinical approach to discriminate between "true" and "pseudo" secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Acta Diabetol* 1992;29:20-4.
31. DeFronzo RA, Ferrannini E. The pathogenesis of non-insulin dependent diabetes: an update. *Medicine* 1982;61:125-39.
32. Elbein SC. The genetics of human non insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Nutr* 1997;127:1891S-6S.
33. Yamada K, Yuan X, Inada C, Hayashi H, Koyama K, Ichikawa F, et al. Combined measurements of GAD65 and ICA512 antibodies in acute onset and slowly progressive IDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35:91-8.
34. Elbein SC, Wegner K, Miles C, Yu L, Eisenbarth GS. The role of late-onset autoimmune diabetes in white familial NIDDM pedigrees. *Diabetes Care* 1997;20:1248-51.
35. Whittingham S, Byron SL, Tuomilehto J, Zimmet PZ, Myers MA, Vidgren G, et al. Autoantibodies associated with presymptomatic insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Diabet Med* 1997;14:678-85.
36. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;40:32-8.
37. Mohan V, Deepa R, Bhatia E, Singh AK, Hitman GA, Zimmet PZ, et al. Antibodies to pancreatic islet cell antigens in diabetes seen in Southern India with particular reference to fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabet Med* 1998;15:156-9.
38. Fukui M, Nakano K, Maruya E, Saji H, Ohta K, Ohta M, et al. Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:182-6.
39. Ohta M, Obayashi H, Takahashi K, Kitagawa Y, Nakano K, Matsuo S, et al. Radioimmunoprecipitation assay for glutamic acid decarboxylase antibodies evaluated clinically with sera from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chem* 1996;42:1975-8.
40. Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falomi A, Lemmark A, et al. Antibody to the M(r) 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. *J Autoimmun* 1996;9:105-11.
41. Rattarasarn C, Aguilar Diosdado M, Soonthopun S. Glutamic acid decarboxylase antibodies in non-insulin-dependent diabetes patients with secondary sulfonylurea failure in Thailand. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;37:193-7.
42. Park Y, Lee H, Koh CS, Min H, Rowley M, Mackay IR, et al. The low prevalence of immunogenetic markers in Korean adult-onset IDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:241-5.
43. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-7.
44. Panczel P, Kulkey O, Luczay A, Bornemiza B, Illeyes G, Halmos T, et al. Detection of antibodies against pancreatic islet cells in clinical practice. *Orv Hetil* 1999;140:2695-701.
45. Naik RG, Palmer JP. Preservation of  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Rev* 1999;7:154-82.

Recibido: 15 de diciembre de 2000. Aprobado: 27 de julio de 2001.

Lic. *Eduardo Cabrera-Rode*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.