

## Prevalencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos y del anticuerpo antiinsulina en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten a la red de diabetes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET).

Julio C. González M<sup>1</sup>, Neri B. Garcia<sup>1</sup>, Luz C. Lopez H<sup>1</sup>, Nabija de Escalante<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis.. <sup>2</sup> Unidad de Diabetes CHET. Telefax: 0241-8254818.

e-mail [Labrefgm@telcel.net.ve](mailto:Labrefgm@telcel.net.ve)

---

### RESUMEN.

Alrededor del 10% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 poseen uno o más tipos de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra los antígenos de las células de los islotes pancreáticos, similares a los que se presentan en la diabetes tipo 1. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y los niveles de los anticuerpos antiinsulina (AAI) y anticitoplasmático de los islotes pancreáticos (ICA) en 90 pacientes diabéticos tipo 2, utilizando los métodos de Radioinmunoensayo e Inmunofluorescencia Indirecta. Resultados: 48 pacientes (53,3%) fueron positivos para el AAI, 15 (16,6%) para el ICA, 7 (7,7%) para ambos anticuerpos. Los sujetos con anticuerpos positivos presentaron niveles más elevados de glicemia e insulina (185,7mg/dL y 19,3  $\mu$ IU/mL respectivamente) en comparación a las concentraciones de los pacientes negativos (175,7mg/dL y 16,4  $\mu$ IU/mL), Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa por el método de Mann – Whitney ( $p < 0,05$ ). El rango de concentración para el AAI fue de 7 – 15,9% con un promedio de 8,7%; mientras que para el ICA fue de 10,0 – 80,0 unidades JDF con un promedio 25,3 unidades JDF. Conclusión: el anticuerpo detectado con mayor frecuencia fue el AAI y en menor proporción el ICA. La predisposición a presentar estos anticuerpos fue independiente del sexo y su prevalencia fue mayor entre los 45 y 54 años de edad. No se observó correlación entre los niveles de anticuerpos y los niveles de glicemia e insulina.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus, Anticuerpo antiinsulina (AAI), Anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos (ICA).Autoanticuerpos.

### ABSTRACT

Prevalence of the pancreatic islands' anticytoplasmic antibody and of the antiinsulin antibody in type 2 diabetic patients attending the diabetes support group of the Hospital City “Dr. Enrique Tejera” (CHET) in Valencia, Venezuela.

Around 10% of patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus presents one or more types of circulating autoantibodies directed against the antigens of pancreatic island cells, similar to those present in type 1 diabetes. The objective of this study was to determine the prevalence and levels of antiinsulin antibodies (AAI) and pancreatic islands' anticytoplasmic antibodies (ICA) in 90 type 2 diabetic patients, by radioimmunoassay and indirect immunofluorescence methods. Results: 48 patients (53.3%) were positive for AAI, 15 (16.6%) for ICA, and 7 (7.7%) for both antibodies. Subjects with positive antibodies had higher glycemia and insulin levels

(185.7mg/dl and 19.3 $\mu$ IU/ml, respectively) as compared with the concentrations of negative patients (175.7mg/dL and 16.4 $\mu$ IU/mL). However, such difference was not statistically significant for Mann-Whitney method ( $p < 0.05$ ). The concentration range for AAI was 7-15.9% with an average of 8.7%, while for ICA it was 10.0-80.0 JDF units with an average of 25.3 JDF units. Conclusion: AAI was the most frequently detected antibody, and ICA was also frequent in a smaller proportion. The tendency to present these antibodies was independent of sex and their prevalence was higher between 45 and 54 years of age. No correlation was observed between the levels of antibodies and blood glucose and insulin levels.

**Keywords:** Antiinsulin Antibody (AAI), Pancreatic Islands' Anticytoplasmic Antibody (ICA). Autoantibodies.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas sin distinguir edades o niveles socioeconómicos, la cual representa un problema de salud pública de enormes proporciones; su prevalencia se sitúa entre el 2 y el 6% de la población mundial. En las últimas décadas se ha producido un extraordinario incremento de los casos de diabetes mellitus en el mundo entero, de hecho, se estima que cada quince años se está duplicando la población de diabéticos. En los países latinoamericanos se ubica entre las 10 primeras causas de mortalidad; específicamente en Venezuela, afecta alrededor de un millón de personas, de las cuales la mitad se encuentra sin diagnóstico (1).

La diabetes mellitus es un estado de hiperglicemia crónica causado por la disminución de la producción de la insulina o por un defecto de su acción como consecuencia de numerosos factores entre los cuales se destacan: los genéticos, ambientales, inmunológicos y relacionados con el estilo de vida, que afectan el metabolismo de los nutrientes. Esta alteración del metabolismo glucídico se acompaña de alteraciones del metabolismo lipídico y proteico, que finalmente pueden desencadenar: lesiones vasculares, de los grandes y pequeños vasos, retinopatías, nefropatías, etc. Numerosos autores han intentado clasificar a la Diabetes Mellitus, de acuerdo a la presencia o ausencia de insulino-dependencia y/o de su carácter autoinmunitario.

La Diabetes Mellitus tipo 1, frecuentemente denominada diabetes insulino-dependiente, se caracteriza clínicamente por un inicio abrupto de los síntomas; en estos pacientes existe una destrucción progresiva de las células Beta del páncreas, lo cual trae como consecuencia la disminución subsecuente de la secreción de insulina, en la mayoría de los casos este tipo de diabetes se inicia en edades tempranas de la vida. En cuanto a la etiología, se ha aceptado su naturaleza autoinmune, atribuyéndose a ciertos factores ambientales como toxinas o virus con predilección de los islotes pancreáticos como desencadenantes del proceso en un individuo genéticamente susceptible.

La Diabetes Mellitus tipo 2, clínicamente caracterizada por un inicio insidioso de los síntomas, generalmente evidencia pocas manifestaciones clínicas al comienzo, que inclusive pueden pasar desapercibidas. Los mecanismos etiopatogénicos de este tipo de diabetes no están claros, ya que la mayoría de los pacientes no presentan un déficit en la secreción de insulina, al contrario, lo que se observa con frecuencia es una hiperinsulinemia y una falta de respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la hormona, denominado: resistencia periférica a la insulina. No se sabe cual de estas alteraciones es la primordial (2). Generalmente, se inicia después de los 40 años de edad, son pacientes no

insulinodependientes, pero pueden requerir insulina en determinadas circunstancias; son resistentes a la cetoacidosis aunque pueden presentarla ante una situación de estrés.

En estudios realizados (3) en pacientes con diabetes tipo 2 se argumenta que durante la evolución de la enfermedad en individuos mayores de 65 años se puede presentar una alteración en el sistema inmune innato del individuo, afectándose a sí mismo y llevándolos a la insulinodependencia. En condiciones normales el sistema inmune del organismo es capaz de distinguir lo propio de lo extraño, pero en ciertas enfermedades de naturaleza autoinmune como sucede en la diabetes tipo 1, se producen sustancias proteicas que afectan el curso normal de la enfermedad aumentando los riesgos del individuo; estas sustancias se denominan autoanticuerpos, entre los cuales se destacan: los anticuerpos anticitoplasmático de los islotes pancreáticos (ICA) y los anticuerpos antinsulina (AAI).

Según Brooks – Worrell y Col., 1999 (4), en un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 2, mayores de 35 años, se evidenciaron autoanticuerpos similares a los que presentan los diabéticos tipo 1; este subgrupo de pacientes comprende del 10 al 30% de la población caucásica con diabetes tipo 2. Aparentemente existe una correlación entre la deficiencia de la secreción de insulina y la presencia de los autoanticuerpos anteriormente mencionados.

Otra publicación (5), señala que alrededor del 10% de los pacientes diabéticos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 poseen uno o más tipos de autoanticuerpos circulantes. Este grupo ha sido enmarcado dentro del cuadro de diabetes de autoinmunidad latente en adultos (LADA) incluido en la nueva clasificación de diabetes propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), (diabetes tipo 1 de progresión lenta).

La autoinmunidad en los pacientes diabéticos tipo 2 es similar a la de diabetes tipo 1; en ambas se evidencian los anticuerpos AAI e ICA, pero en cantidades diferentes. No parece haber dudas de que el sistema inmunitario sirve de mediador para destruir a las células Beta del páncreas, pero aún así se desconoce el mecanismo de fondo que conduce esta destrucción. Se presumen como factores desencadenantes ciertos agentes exógenos, tales como: virus, toxinas o alimentos, que quizás actúan por diversos mecanismos. La destrucción directa de las células Beta por un virus o una toxina puede desencadenar una respuesta inmunitaria.

Otras veces, los virus podrían liberar citocinas destructivas que afectan a las células Beta, induciendo una apoptosis o provocando la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en el páncreas (donde no las hay normalmente), convirtiendo a las células de dicho órgano en células presentadoras de antígeno; como consecuencia dicha célula presentará sus propios antígenos al sistema inmune, induciendo la activación de los linfocitos T ayudadores, los cuales cooperan con los linfocitos B para que estos produzcan anticuerpos; por otra parte, esta expresión anormal en las células Beta activa los linfocitos T citotóxicos.

En la destrucción inmunitaria de las células Beta intervienen mecanismos de inmunidad humoral y celular, siendo estos últimos los más importantes. Los anticuerpos contra las células de los islotes son varios, entre ellos se encuentran el AAI (anticuerpo de tipo IgG contra la insulina) y el ICA (anticuerpo de tipo IgG dirigido contra células de los islotes pancreáticos), que quizás éste sea una proteínofosfatasa. Estos anticuerpos se han correlacionado con la deficiencia de la secreción de insulina y la producción de otras variaciones fisiológicas como lo son: alteración a la tolerancia de la glucosa, aumento en los niveles de fibrinógeno, proteína C reactiva, entre otros. La presencia de éstos quizás tengan un valor de predicción moderado para determinar el desarrollo posterior de diabetes mellitus insulinodependiente.

Tomando en consideración los nuevos parámetros que definen a la diabetes mellitus anteriormente expuestos, se considera importante realizar una investigación que permitiera reconocer la existencia de autoinmunidad en los pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la Red de Diabetes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET), con la finalidad de aportar información que permita subclasificarlos de acuerdo a la presencia o ausencia de autoanticuerpos, de manera de ofrecerles un diagnóstico más preciso, que permita individualizar los tratamientos y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## **METODOLOGÍA.**

### **Población**

La población estuvo constituida por 90 pacientes diabéticos tipo 2, que acudieron a la Red de Diabetes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET), ubicada en Valencia, Edo. Carabobo, durante el período comprendido entre abril y julio del año 2002.

### **Muestra**

Estuvo conformada por el 100% de la población de pacientes diabéticos tipo 2 de ambos sexos, que asistieron a la Red de Diabetes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el período comprendido entre abril y julio del año 2002.

El grupo control estuvo representado por 20 pacientes no diabéticos, sin enfermedad autoinmune, que asistieron a la consulta de triaje de medicina interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) ubicada en Valencia, Estado Carabobo.

### **Toma de Muestra.**

La toma de muestra se realizó a través de la previa cita de los pacientes seleccionados, los cuales asistieron a la consulta en condiciones de ayuno. A cada paciente se le tomó una muestra de 10 cc de sangre venosa, que fue centrifugada a 2.500 r.p.m. durante 10 minutos para la obtención del suero. Una vez obtenido se almacenó en alícuotas, debidamente rotuladas con el nombre y el código del paciente y congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

### **Métodos de Determinación:**

#### **1. Glicemia por el método de Glucosa – oxidasa.**

La determinación cuantitativa de glucosa en suero se realizó por el método de Glucosa 6 - oxidasa (método GOD – PAD) del estuche comercial Bioscience; en el proceso la enzima glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de la glucosa formando gluconolactona y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), el peróxido es desdoblado en agua y oxígeno por acción de la enzima peroxidasa, este último es captado por un aceptor cromogénico originando un compuesto de color rosa, cuya intensidad es proporcional a la concentración de la glucosa.

Valores de Referencia: 70 – 110 mg/dL.

#### **2. Insulina por el método de ELISA.**

La determinación cuantitativa de la insulina en suero, se realizó a través de el ensayo inmunoenzimático (ELISA) suministrado por la casa comercial DRG Instruments GMBH Germany. Esta técnica se fundamenta en un ELISA directo (tipo sándwich), en la cual un anticuerpo monoclonal antiinsulina esta adherido a la fase sólida, seguidamente se incubaba con la muestra a analizar para que ocurra la captura del antígeno formando el inmunocomplejo, el cual es revelado mediante la adición del anticuerpo marcado y posteriormente el sustrato enzimático, observándose así el desarrollo de color, que es directamente proporcional a la concentración de antígeno en la muestra.

Valores de Referencia: 2 – 25  $\mu$ U/mL.

### **3. Anticuerpo Antinsulina (AAI) por el método RIA.**

Para la determinación del AAI se empleó el kit comercial de la marca CIS bio international, el cual utiliza insulina humana marcada ( $I^{125}$ -Tyr-A 14) como antígeno. Es un inmunoensayo por competición por un anticuerpo antiinsulina, luego de la incubación se precipita la unión con polietilen glicol., se procede a decantar el sobrenadante y se lee la radiactividad en un contador gamma. Los resultados se calculan utilizando una curva con patrones.

Los valores de referencia para esta técnica se encuentran entre  $4,8\% \pm 0,7$  De; por lo cual se consideró positivo aquellos pacientes cuyos valores superaron 3 De ( $\bullet$  7%).

### **4. Anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos por Inmunofluorescencia.**

El análisis del ICA fue determinado por el método de inmunofluorescencia indirecta, utilizando el kit IFA de la casa comercial InmunoGlo, para la detección y semi-cuantificación de anticuerpos anti – ICA en suero humano. Fundamento: Se incubaba el suero (anticuerpos) con las células de páncreas fijadas en láminas portaobjeto. Luego de lavado se añade anti-IgG-Fluoresceína. La presencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos se demostró mediante una fluorescencia de color verde manzana en el citoplasma de los islotes de Langerhans. Se consideraron positivos aquellos pacientes cuyos valores superen las 5 unidades JDF.

Para la semi-cuantificación de los anticuerpos, se realizaron diluciones seriadas de los pacientes positivos 1:5, 1:10, 1:20 y 1:40, y simultáneamente se realizaron diluciones seriadas 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16 del control positivo. El título correspondió al recíproco de la mayor dilución cuya reacción fue positiva.

### **Análisis Estadístico.**

Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis descriptivo, en este sentido se calculó la media y desviación estándar para todas las variables en estudio. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann – Whitney y se realizó un análisis de varianza por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis One-Way AOV. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para relacionar la presencia de los anticuerpos con las variables en estudio y se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) para establecer la asociación entre la presencia de anticuerpos y el sexo, para realizar estos procedimientos se utilizó el programa Statistics.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el presente trabajo fueron evaluados 90 pacientes diabéticos tipo 2, con edades comprendidas entre los 38 y 77 años, con una edad promedio de  $57,2 \pm 8,8$ ; de los cuales 50 de ellos pertenecían al sexo femenino (55,5%) y 40 (44,5%) al sexo masculino.

Además se analizaron 20 sujetos no diabéticos, sin antecedentes de enfermedades inmunológicas, de ambos sexo y en el mismo rango de edades; con valores de glicemia e insulina dentro de los valores de referencia para los métodos utilizados (glicemia de 70 – 110 mg/dL e insulina de 2 – 25  $\mu$ U/mL), por lo cual, fueron empleados como grupo control.

En la tabla 1 se observa que de 90 pacientes analizados, 56 (62,2%) se les detectó la presencia de anticuerpos y 34 (37,8%) resultaron negativos.

Los valores obtenidos en esta investigación son similares a un estudio realizado por Brooks – Worrell (4), en el cual el 55% de los pacientes diabéticos tipo 2 analizados resultaron positivos a la presencia de anticuerpos y el 45% restante resultaron negativos. De igual manera, se observa en el trabajo de Juneja (6), que el 54,4% de los sujetos fueron positivos a los anticuerpos y 45,6% fueron negativos.

Según Pietropaolo (3), los pacientes diabéticos tipo 2 que presentan signos de una respuesta inmunitaria están asociados a un descontrol en sus niveles de glucosa y a requerimientos de insulina.

**Tabla 1. Distribución de frecuencia de los pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo a la presencia de anticuerpos.**

	Ac Positivo	Ac Negativo
<b>Control n = 20</b>	0	20 (100%)
<b>Pacientes n = 90</b>	56 (62,2%)	34 (37,8%)

*Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.*

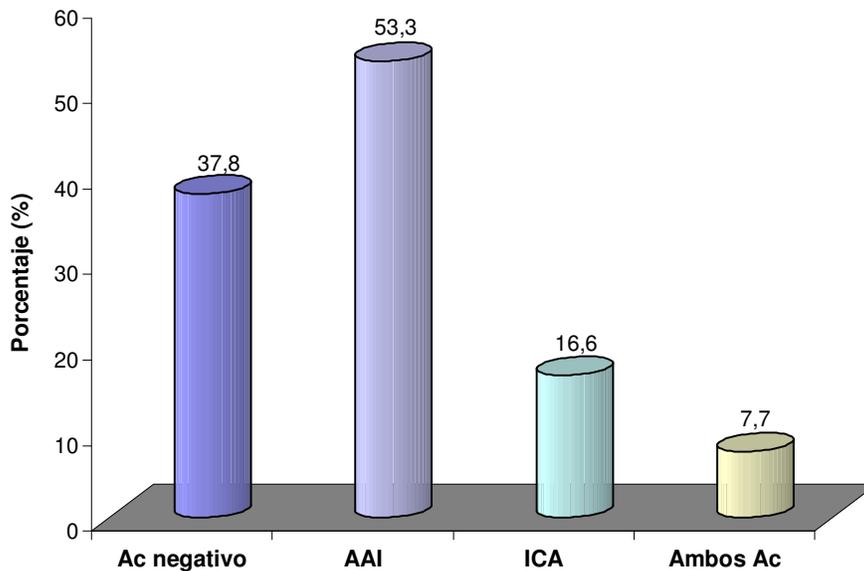
En la tabla N° 2 se presentan el  $\bar{X} \pm DS$  del tiempo de evolución de la enfermedad, de los niveles séricos de glicemia e insulina de los sujetos con y sin la presencia de anticuerpos. En cuanto al tiempo de evolución, se observa que los sujetos con anticuerpos, tenían menor tiempo con la enfermedad  $7,2 \text{ años} \pm 5,9$  en relación a aquellos que carecían de ellos  $10,2 \text{ años} \pm 8,2$  ( $p = 0,0413$ ). Estos resultados se compararon con los del trabajo realizado por Tuomi y cols. (7), quienes en un grupo de diabéticos tipo 2 encontraron que los pacientes con anticuerpos tenían  $6,5 \text{ años} \pm 5,8$  con la enfermedad; mientras que, los pacientes que no los poseían tenían  $8,6 \text{ años} \pm 5,0$ . De igual manera se observa en la investigación de Cabrera – Rode (8), que los pacientes con anticuerpos positivos tenían una duración de la diabetes de  $6,0 \text{ años} \pm 8,6$  en comparación con los pacientes negativos ( $9,7 \text{ años} \pm 8,9$ ).

A su vez, los pacientes con anticuerpos positivos presentaron niveles más elevados de glicemia e insulina (185,7mg/dL y 19,3 $\mu$ IU/mL, respectivamente) en comparación a las

concentraciones de los pacientes negativos (175,7mg/dL y 16,4μIU/mL); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa por el método de Mann – Whitney ( $p < 0,05$ ).

Estos resultados coinciden con los reportados por Pietropaolo y cols. (3), quienes observaron, que el grupo de pacientes con anticuerpos presentaron niveles de glicemia más elevados (168,5 mg/dL) en relación con aquellos que no los presentaron (glicemia = 140 mg/dL). Igualmente sus resultados no mostraron diferencias significativas. Estos investigadores señalaron que la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 con anticuerpos positivos, tienen una tendencia a usar en mayor proporción hipoglicemiantes orales, en comparación con aquellos que no poseen signos de una respuesta inmunológica, por lo cual, su tratamiento debe ser más intensivo para reducir los riesgos y complicaciones de una hiperglicemia. Además sugieren subclasificarlos en un grupo de diabéticos con autoinmunidad latente en adultos (LADA). De los 56 pacientes positivos 48 (53,3%) presentaron el AAI, 15 (16,6%) el ICA y solo 7 (7,7%) ambos anticuerpos (Figura 1).

**Figura 1**  
**Prevalencia de los autoanticuerpos ICA y AAI en los pacientes diabéticos tipo 2.**



**Tabla 2. Características de los pacientes diabéticos tipo 2 estudiados con anticuerpos AAI e ICA y sin ellos.**

	<b>Ac Positivo n = 56</b>	<b>Ac Negativo n = 34</b>	<b>Valor de p (Ac+ vs. Ac-)</b>
<b>T. evolución (años)</b>	7,2 ± 5,9	10,2 ± 8,2	0,0413 *
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	185,7 ± 78,9	175,7 ± 76,1	0,5029
<b>Insulina (μU/mL)</b>	19,3 ± 20,4	16,4 ± 17,3	0,6410

Fuente: Datos obtenidos durante la Investigación. \* Significativo  $p < 0,05$ .

Algunas publicaciones se han referido a la prevalencia del anticuerpo antiinsulina (AAI) en los diabéticos tipo 2, difiriendo entre ellas en el porcentaje de personas que lo presentan. Al comparar estos resultados con los de Hathout y Col.(9) , se encontró que en esta investigación hubo un menor porcentaje de sujetos positivos para el AAI (37,5%). Otra investigación realizada por Cédola y Col., (10) indicó que el 25,7% de los diabéticos tipo 2 presentaron el AAI, este grupo de pacientes requirió tratamiento con insulina luego de 10 años del diagnóstico. Según un trabajo realizado por Kim y Col.(11), la presencia de anticuerpos antiinsulina (AAI) en los diabéticos tipo 2 se debe a un tratamiento previo con insulina o a una exposición a la hidracina.

En cuanto a la prevalencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos (ICA), se encontró que el 16,6% de los individuos en estudio presentaron este anticuerpo, muy similar al porcentaje señalado en la investigación realizada por Tuomi y Col.(7), en donde, el 17,6% de los sujetos analizados fueron positivos al ICA. Ellos correlacionaron la presencia de este anticuerpo con una progresión a la insulino – dependencia, en un grupo de pacientes adultos que presentaron inicialmente diabetes mellitus no insulino dependiente. Un porcentaje más elevado (25,6%) fue reportado por Juneja y Col.(6)

Por otra parte, en la investigación realizada por Cabrera – Rode y Col.(8), reportaron que el 3,4% de los diabéticos tipo 2 fueron positivos al ICA, ellos sugieren que la baja frecuencia encontrada en su estudio pueda deberse a desigualdades raciales que existen entre las poblaciones o a la rigurosidad de su determinación.

Varios grupos de investigadores (3)(6) y (8) en base a su experiencia con este tipo de pacientes, sugieren que la presencia del ICA debería ser considerado como un buen marcador para predecir la diabetes insulino dependiente de progresión lenta (LADA).

**Tabla 3. Niveles de glicemia e insulina de acuerdo a la presencia de AAI, ICA o ambos.**

	Ac – pos ICA n = 15	Ac - pos AAI n = 48	AC - pos (ICA - AAI) n = 7	Valor de p
<b>T. Evolución (años)</b>	6,5 ± 6,1	8,1 ± 5,4	6,9 ± 6,3	0,4890
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	205,9 ± 78	181,2 ± 75,8	197,6 ± 65,4	0.4854
<b>Insulina (µU/mL)</b>	17,3 ± 20	19,3 ± 19,4	15,1 ± 6	0.9098

Fuente: Datos obtenidos durante la Investigación. Análisis de varianza por el test de Kruskal – Wallis One – Way AOV ( $p < 0,05$ ).

En la tabla 3 se demuestra que no hay diferencia significativa entre el tiempo de evolución, los valores promedios de glicemia e insulina y la presencia de los anticuerpos en los pacientes diabéticos tipo 2 analizados.

**Tabla 4. Valores promedios ( $\bar{X} \pm DS$ ) de la concentración de los anticuerpos AAI e ICA.**

	Concentración	
	AAI (%)	ICA (unidades JDF)
$\bar{X} \pm DS$	8,7 ± 2	25,3 ± 23,6
<b>Rango</b>	7 – 15,9	10,0 – 80,0

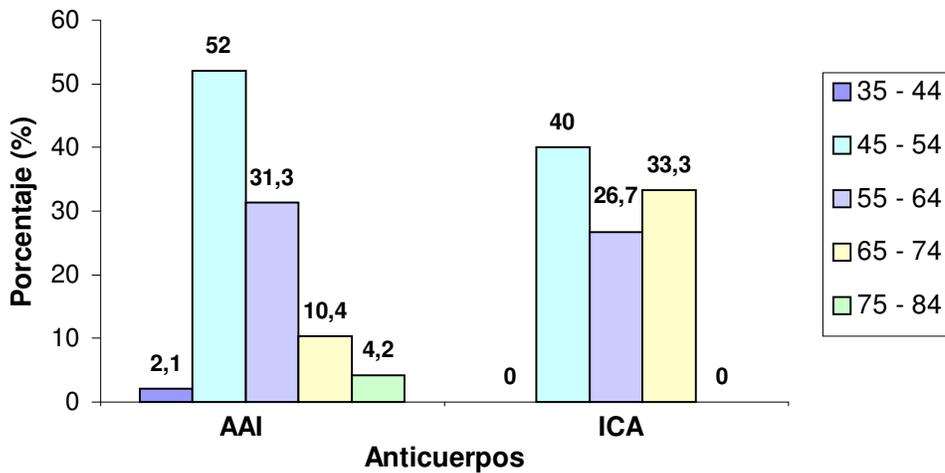
Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

En la tabla 4 se observa que el rango de concentración para el AAI fue de 7 – 15,9% con un promedio de 8,7% ± 2. Se consideraron positivos aquellos pacientes con valores superiores a 7%, (valor referido por la técnica empleada).

El rango de concentración para el ICA fue de 10,0 – 80,0 unidades JDF con un promedio 25,3 unidades JDF ± 23,6 (se consideraron positivos aquellos pacientes que superaron 5 unidades JDF). En la investigación realizada por Cabrera – Rode y Col.(8), se determinaron valores que sobrepasaron las 80 unidades JDF. Por otra parte, en el trabajo realizado por Brooks – Worrell y Col.(4), obtuvieron un rango de 6 – 18 unidades JDF con un promedio de 12,4 unidades JDF ± 5,6. De la comparación de los resultados obtenidos con los

otros investigadores, se observa que se han reportado valores mayores y menores a los encontrados en este estudio. La diferencia en los métodos utilizados podría explicar esta divergencia. Por ello es recomendable la estandarización de la técnica a fin de facilitar la discusión en relación a estos valores.

**Figura 2**  
**Frecuencia de los anticuerpos AAI e ICA**  
**por grupo etario**



La figura 2 muestra la distribución de los pacientes positivos tanto para ICA como AAI de acuerdo a su edad, en el se observa que el 52% de los pacientes positivos para el AAI tenían edades comprendidas entre los 45 – 54 años; en este mismo rango de edad se ubicaron la mayoría (40%) de los pacientes positivos para el ICA.

En las tablas 5 y 6 se encuentra representada la asociación entre el sexo y la presencia o ausencia de los anticuerpos AAI e ICA, respectivamente. En la tabla 5 se observa que de 50 mujeres analizadas 24 (48%) resultaron positivas para el AAI, mientras que de 40 hombres analizados 24 (60%) fueron positivos para este anticuerpo.

En la tabla 6 se muestra que de 50 mujeres analizadas 11 (22%) tenían el ICA y de los 40 hombres analizados 4 (10%) lo presentaron.

En estas tablas se demuestra que la predisposición de presentar los anticuerpos AAI e ICA es independiente del sexo del paciente diabético, esta afirmación es compartida por Di Mario y Col.(12), y Juneja y Col.(6), los cuales expresan que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la presencia de los anticuerpos.

**Tabla 5. Asociación entre el sexo y la presencia o ausencia del AAI**

Anticuerpo AAI	Hombres	Mujeres	Total
	f	f	
<b>Negativos</b>	16 (40%)	26 (52%)	42
<b>Positivos</b>	24 (60%)	24 (48%)	48
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>90</b>

Fuente: Datos obtenidos durante la Investigación.  $X^2 = 1,29$  ( $p = 0,2568$ )

**Tabla 6**  
**Tabla 6. Asociación entre el sexo y la presencia o ausencia del ICA**

Anticuerpo ICA	Hombres	Mujeres	Total
	f	f	
<b>Negativos</b>	36 (90%)	39 (78%)	75
<b>Positivos</b>	4 (10%)	11 (22%)	15
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>90</b>

Fuente: Datos obtenidos durante la Investigación.  $X^2 = 2,30$  ( $p = 0,1290$ )

Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) a las variables en estudio (Tabla 7), se encontró una correlación negativa débil entre los valores de insulina y la presencia de los anticuerpos AAI o ICA ( $r = -0,1409$  y  $r = -0,2488$ , respectivamente); esto sugiere que hay tendencia muy baja a que los niveles de insulina disminuyan con la presencia de los anticuerpos. Con respecto a los valores de glicemia de los pacientes con ICA se observó una correlación positiva débil ( $r = 0,1617$ ); es decir, que aquellos sujetos que presentan el ICA tienen una baja tendencia a tener valores altos de glicemia. Por último, se obtuvo un coeficiente de correlación media entre el tiempo de evolución de la enfermedad y aquellos pacientes que presentaron el ICA ( $r = 0,4975$ ), lo cual parece indicar que los pacientes que tienen más tiempo con la enfermedad, tienen tendencia a presentar los anticuerpos anticitoplasmáticos de los islotes pancreáticos (ICA); mientras que los pacientes con AAI obtuvieron una correlación negativa débil ( $r = -0,1753$ ), lo que sugiere que a menor tiempo de evolución, existirá una ligera predisposición a presentar los anticuerpos antiinsulina (AAI).

**Tabla 7. Coeficiente de correlación de Pearson para las variables estudiadas en diabéticos tipo 2 con anticuerpos AAI o ICA.**

Variables	AAI	ICA
<b>Edad</b>	r = 0,1140 p = 0,4403	R = 0,0835 p = 0,7674
<b>T. evolución</b>	r = -0,1753 p = 0,2333	R = 0,4975 p = 0,0591
<b>Glicemia</b>	r = 0,0843 p = 0,5689	R = 0,1617 p = 0,5648
<b>Insulina</b>	r = -0,1409 p = 0,3392	r = -0,2488 p = 0,3711

*Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.*

Tomando en consideración los hallazgos encontrados en esta investigación y los diversos estudios realizados acerca de este tópico, se recomienda continuar estudiando un mayor número de pacientes, por un tiempo más prolongado, es decir, realizar una investigación de tipo longitudinal. Igualmente se sugiere realizar la determinación de otro tipo de anticuerpos como por ejemplo el GAD- 65 (descarboxilasa del ácido glutámico), que es otro de los autoanticuerpos encontrados con mayor frecuencia en los diabéticos tipo 2.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Chacín L, Castro R. (1998). Prevención y Medicina Interna. Publicado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Impreso en LITOPAR, C.A. de Artes Gráficas. Caracas – Venezuela: 19, 25 y 37.
2. Harrison. (1998). **Principios de Medicina Interna**. 14<sup>a</sup>. Edición. Editorial Mc. Graw Hill: 2341 – 2342.
3. Pietropaolo M, Barinas – Mitchell E, Pietropaolo S, Kuller L and Trucco M. (2000). Evidence of Islet Cell Autoimmunity in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. **49**: 32 – 38.
4. Brooks – Worrel B, Junega R, Minokadeh A, Greenbaum C, and Palmer J. (1999). Cellular Immune Responses to Human Islet Proteins in Antibody-Positive Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* **48**: 983 – 987.
5. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L and Tuomi T. (2000). Insulin and glucagons secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*; **85**: 76 – 80.

6. Juneja R, Hirsch I, Naik R, Brooks-Worrell B, Greenbaum C and Palmer J. (2001). Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1 ½ diabetes in patients presenting with type 2 diabetes *Metabolism*; **50** (9): 1008 – 1013.
7. Tuomi T, Groop L, Zimmet P, Rowley M, Knowles W and Mackay I. (1993). Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non – insulin – dependent onset of disease. *Diabetes* **42**: 359 – 62.
8. Cabrera – Rode E, Perich P, Díaz O, Molina G, Fonseca L, Tiberti C, Arranz C, Licea M, Piug M, D' Leiva A y Di Mario U. (2001). Diabetes autoinmune del adulto en diabético tipo 2. Frecuencia y características. *Rev Cubana Endocrinol*; **12** (1): 22 – 34.
9. Hathout E, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F and Mace J. (2001). Diabetic autoinmune marker in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics*; **107** (6).
10. Cédola N, Cardoso L, Iacono R, Sica M, Valdez S, Villanueva L, Villalba A, Refi C y Poskus E. (1999). Prevalencia de diabetes mediada por autoinmunidad en pacientes diabéticos adultos. Facultad de Farmacia y Bioquímica e IDEHU (UBA – CONICET). Junín 956 (1113) Capital Federal, Perú.
11. Kim MR, Séller LR, Mansharamani N, Haug MT, Faiman C and Gupta MK. (1997). Insulin antibodies and hypoglycemia in diabetic patients. Can a quantitative análisis of antibody binding predict the risk of hypoglycemia? *Endocrine*; **6** (3): 285 – 91.
12. Di Mario U, Irvine WJ, Guy K, Borse DQ, Iavicoli M and Ventriglia L. (1983). Circulating immune complexes in diabetics: the influence of sex, age, duration of disease and type of treatment. *J Clin Lab Immunol*; **11** (1): 17 – 20.