

AUTOINMUNIDAD CONTRA LA CÉLULA BETA EN EL ADULTO MAYOR CON DIABETES TIPO 2: IMPACTO CLÍNICO, METABÓLICO Y TERAPÉUTICO

BETA CELL AUTOIMMUNITY IN ELDERLY WITH TYPE 2 DIABETES: CLINICAL, METABOLIC AND THERAPEUTIC IMPACT

Edgardo Ridner¹, Silvana Yohena¹, Facundo Alejandro Tornelli¹, Clara Muller¹, Silvina Díaz¹, Silvia Lovecchio¹, Natalia Inés Faccinetti², Alberto Penas Steinhard², Silvina Valdez², Luciano Guerra², Gustavo Frechtel¹

RESUMEN

Introducción: se estudiaron 111 pacientes con diabetes diagnosticada después de los 65 ó más años de edad no obesos (IMC < 30 kg/m²).

Materiales y métodos: se determinaron cuatro anticuerpos marcadores de autoinmunidad para células β pancreáticas: GADA, ZnT8, IA2A y PAA. Se midieron variables metabólicas, bioquímicas, antropométricas, clínicas y terapéuticas.

Resultados: el 32% de los pacientes presentó autoanticuerpos. El autoanticuerpo más hallado fue el PAA 58,3%, seguido del GADA 30,5%, el ZnT8 27,7% y el IA2A 5,5%. Los pacientes con anticuerpos presentaron mayor circunferencia de cintura, insulinoresistencia (HOMA-IR), secreción de insulina (HOMA-β) y complicaciones microangiopáticas. Entre ellos también fue más común que requirieran de insulina pero la diferencia no fue significativa.

Conclusiones: estos resultados son diferentes de los que se esperaría tanto en diabéticos 2 como en diabéticos LADA más jóvenes, lo que sugiere que esta población tendría rasgos fenotípicos particulares y merece ser analizada con mayor extensión y profundidad.

Proponemos la denominación LADE (*latent autoimmune diabetes in elderly*) para estos pacientes mayores de 65 años no obesos DM2 Au+.

Palabras clave: diabetes, autoinmune, adulto mayor, autoanticuerpos, ZnT8

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015; Vol. 49 (05-12)

ABSTRACT

Introduction: 111 non-obese patients with diabetes diagnosed after the age of 65 (BMI < 30,0 kg/m²), were studied.

Material and methods: GADA, ZnT8, IA2a and PAA, four antibody markers for pancreatic β cell autoimmunity were determined. Personal and familiar history of diabetes and autoimmune diseases were collected, and metabolic, biochemical, anthropometric, clinical and therapeutic variables were measured.

Results: 32% of patients had at least one antibody. The most frequent antibody was PAA (58,3%), followed by GADA (30,5%), ZnT8 (27,7%) and IA2A (5,5%). Patients with antibodies had greater waist circumference, greater insulin resistance and β cell function and higher prevalence of microangiopathic alterations. Insulin requirement was larger for patients with antibodies but differences were not significant.

Conclusions: these results are different from those that would be expected in both type 2 diabetes and LADA, suggesting that this population may have particular phenotype features; thus, the issue needs further analysis. We propose the name LADE (*Latent Autoimmune Diabetes in Elderly*) for these patients over 65 years non-obese DM2 Au+.

Key words: diabetes, autoimmune, elderly, autoantibodies, ZnT8.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015; Vol. 49 (05-12)

¹ Servicio de Nutrición y Diabetes. Hospital Sirio Libanés

² Cátedra de Inmunología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. IDEHU (UBA/CONICET)

Contacto del autor: Edgardo Ridner

E-mail: eridner@intramed.net

Correspondencia: Hospital Sirio Libanés, Campana 4658, (C1419AHN), CABA, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 09/02/15

Fecha de trabajo aceptado a revisión externa: 13/02/15

Fecha de trabajo aceptado final de evaluación externa: 01/04/15

INTRODUCCIÓN

La presencia de autoanticuerpos específicos contra la célula β del páncreas, principalmente anticuerpo anti glutamato decarboxilasa (GADA), se ha estudiado en diversos grupos de pacientes, especialmente en aquellos con diabetes de inicio en la edad adulta y se los ha relacionado con determinadas características fenotípicas tales como índice de masa corporal, reserva pancreática, presencia de complicaciones crónicas, asociación con comorbilidades y tratamiento instituido. En general se han comparado las personas con autoinmunidad positiva con quienes no presentaban autoanticuerpos.

Se ha debatido si la presencia de autoanticuerpos en pacientes adultos define un subtipo de diabetes, que a comienzos de la década de 1990, Tuomi y Zimmet denominaron diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, sus siglas en inglés) y que significó el advenimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Esta forma de diabetes autoinmune lentamente progresiva se podía inicialmente tratar con agentes orales para la diabetes antes que se requiera de insulina^{1,2}.

Aunque no hay evidencia clara de la mayor ventaja sobre la utilización de un tratamiento en particular en pacientes LADA, se ha considerado la posibilidad de una mayor pérdida de masa β celular por el uso de sulfonilureas. Los resultados de los estudios en general han demostrado que los pacientes diabéticos adultos con autoinmunidad positiva: 1) son más jóvenes que los diabéticos tipo 2 (DM2) con autoanticuerpos negativos; 2) presentan un menor índice de masa corporal; 3) tienen un deterioro más rápido de la masa β celular; 4) mayor presencia de otras enfermedades autoinmunes especialmente hipotiroidismo; 5) más elevada prevalencia de complicaciones microangiopáticas^{3,4,5}.

El tipo y el título de autoanticuerpos también se vincularían con las características de la enfermedad, ya que la presencia de más de un autoanticuerpo o el alto título de alguno de ellos se asocia a una situación clínica similar a la diabetes tipo 1 (DM1) mientras que la presencia de un sólo anticuerpo y títulos bajos cercanos al punto de corte se relacionan a una situación clínica similar a la DM2⁶. La interpretación de la autoinmunidad en pacientes diabéticos adultos mayores es compleja y la evolución de la DM luego del diagnóstico puede ayudar a identificar grupos cuya presentación fisiopatológica y clínica es diferente.

Los pacientes con LADA pueden requerir insulización más temprana, siendo la determinación de autoanticuerpos uno de los criterios posibles para la toma de una decisión terapéutica en este tipo de diabetes. No se ha establecido claramente aún el impacto sobre las complicaciones micro y/o macrovasculares así como la frecuencia de comorbilidades en estos pacientes, aunque hay trabajos que reconocen la presencia más frecuente de complicaciones microangiopáticas en pacientes diabéticos adultos mayores con autoinmunidad.

Para identificar a pacientes referidos potencialmente como LADA se han propuesto tres criterios diagnósticos:

- Edad mayor a 30 años al momento del diagnóstico.
- Positividad para al menos un autoanticuerpo de los encontrados en la DM1 (ICA, GADA, IA-2A, IAA).
- Ausencia de insulioterapia durante al menos los primeros 6 meses desde el debut de la enfermedad⁷.

La mayor parte de la evidencia científica que se dispone sobre el LADA, de naturaleza epidemiológica, proviene del megaestudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), que incluyó a 3.672 pacientes con reciente diagnóstico de DM2, de entre 25 y 65 años de edad, de raza blanca, donde el 12% tuvo autoinmunidad β positiva⁸. La prevalencia de autoanticuerpos fue ICA (6%), GADA (10%) o ambos (4%). La frecuencia fue mayor en los pacientes más jóvenes. En el grupo de 25 a 34 años de edad, la positividad para ICA fue del 21%, GADA 34% y ambos 20%, mientras que en el grupo de 55 a 65 años fue 4, 7 y 2% respectivamente⁹.

Existen escasas referencias sobre estudios de inmunidad en pacientes con inicio de DM después de los 65 años edad, en especial aquellos en quienes la obesidad está ausente y no hay investigaciones en este grupo en quienes se hayan medido los cuatro anticuerpos contra la célula beta, con dosaje específico de ZnT8.

Objetivos

El objetivo primario fue determinar la presencia y frecuencia de aparición de marcadores bioquímicos de autoinmunidad en pacientes con diabetes preclasificados como tipo 2 no obesos cuyo diagnóstico de la enfermedad se presentó a partir de los 65 años.

Como objetivo secundario, se analizaron diferentes variables metabólicas, bioquímicas, antropométricas, clínicas y terapéuticas en la población con autoinmunidad positiva versus negativa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal en 111 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: edad de diagnóstico de diabetes mayor a 65 años y un índice de masa corporal (IMC) inferior a 30 al momento del diagnóstico. El diagnóstico de diabetes se realizó de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes. Para la inclusión no se tuvo en cuenta el tipo de tratamiento.

Los criterios de exclusión comprendieron: diabetes que requirió de insulino terapia antes de los seis meses del debut, cualquier enfermedad intercurrente, tratamiento con corticoides.

Los individuos que accedieron a participar en el estudio firmaron un consentimiento informado de acuerdo a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Sirio Libanés de Buenos Aires.

La evaluación clínica incluyó: la medición del peso y la talla (determinados en una balanza tipo báscula con precisión de 100 gramos y 1 centímetro respectivamente, sin calzado y con la menor cantidad de ropa posible). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como el peso (en kg) dividido por el cuadrado de la altura (en metros).

Además se tomó la medida de circunferencia de la cintura (CC) para establecer la presencia de obesidad abdominal (OA). La medición se realizó en el individuo de pie, a la altura del ombligo utilizando referencias óseas con cintas métricas inextensibles, con precisión de 1 centímetro. Se consideró OA una CC ≥ 102 cm y 88 cm para la el hombre y la mujer respectivamente.

La presión arterial se determinó en el momento de la entrevista médica con manómetro de mercurio convenientemente calibrado, realizándose con el sujeto sentado con respaldo, en el brazo izquierdo luego de al menos 10 minutos de reposo, registrándose la menor cifra obtenida para presión sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Se consideró presión arterial elevada (PAE) valores de PAS y PAD ≥ 130 y 80 mmHg respectivamente.

A los individuos con 12 hs de ayuno se les tomó una muestra de sangre de una vena del antebrazo.

La determinación de triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL se realizó en suero sin hemólisis, separado dentro de las 3 hs desde la extracción y conservado a -20°C hasta el momento del procesamiento, con los siguientes kits comerciales (Roche) en un autoanalizador Hitachi 727. Los coefi-

cientes de variación intra-ensayo para triglicéridos y colesterol total fueron 1,3 y 1,1% respectivamente. Los coeficientes de variación inter-ensayo fueron 2,4 y 1,5% respectivamente. Se consideró hipertrigliceridemia (HTG) valores de triglicéridos en ayunas >150 mg/dl. Se estableció c-HDL disminuido c-HDL <40 mg/dl hombres y 50 mg/dl mujeres.

La determinación de glucemia en ayunas se realizó en plasma sin hemólisis obtenido a partir de sangre entera anticoagulada con fluoruro, centrifugada dentro de las 3 hs de la extracción y conservada a -20°C hasta el momento del procesamiento, con un kit comercial (Roche) en un autoanalizador Hitachi 727. En caso de hemólisis, se determinó en suero sin hemólisis separada dentro de las 3 hs desde la extracción y conservada apropiadamente. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 0,9 y 1,8% respectivamente. La HbA1c se determinó por el método de inmunoturbidimetría.

Con los datos emergentes de los estudios antropométricos, bioquímicos y clínicos se realizó el diagnóstico de SM según el criterio AHA/NHLBI 2005 que consideró que para el diagnóstico de SM se requieren tres de los siguientes cinco criterios: 1) OA (circunferencia de cintura ≥ 102 cm y 88 cm en hombres y mujeres respectivamente); 2) PAE (presión arterial sistólica/diastólica $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico); 3) HTG (triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico); 4) c-HDL bajo (<50 mg/dl y 40 mg/dl en hombres y mujeres respectivamente o en tratamiento farmacológico); 5) GAA (glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o en tratamiento farmacológico)¹⁰.

El índice HOMA-IR (del inglés *Homeostasis Assessment Model*) fue calculado por medio del software HOMA Calculator v.2.2.2. El estado de IR fue determinado por medio de la variable IR, definida como HOMA-IR $>$ percentil 75 de HOMA-IR. A su vez la secreción de insulina fue determinada mediante el cálculo del HOMA-B utilizando la medición del péptido C¹¹. No se incluyeron pacientes insulinizados.

Por métodos específicos de laboratorio se determinó la concentración en suero de urea y creatinina. Se midió la depuración de creatinina de 24 hs.

Se estableció de acuerdo a la historia clínica del Servicio la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular). Los análisis de laboratorio, incluida la microalbuminuria, se realizaron en forma centralizada. El examen neurológico se

realizó por dos médicos en todos los pacientes reclutados. El fondo de ojo para definir retinopatía diabética se efectuó por diferentes oftalmólogos.

También de acuerdo a la historia clínica del Servicio se tomó la fecha de la segunda medición consecutiva de glucemia >125 mg/dl para el diagnóstico de diabetes y se comprobaron la presencia de historia familiar de diabetes y de enfermedades autoinmunes, además de la historia personal de enfermedades autoinmunes.

Para establecer la presencia de autoinmunidad (Au+) se midieron anticuerpos GADA (glutamic acid decarboxylase autoantibody por RBA -radioligand binding assay-), ZnT8 (zinc transporter 8 autoantibodies -Trp-Arg325 por RBA), IA2A (tirosina fosfatasa pancreática IA-2) y PAA (proinsulin auto antibodies) en la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA) de acuerdo a la metodología publicada¹².

Estadística

El nivel de significación estadística de los resultados se estableció para $p < 0,05$ y se calculó con Excel Statistics XLSTAT-Pro. Para las series de datos se utilizó la prueba t de Student y para las variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia.

RESULTADOS

Las características clínicas de los 111 pacientes enrolados, de ambos sexos, se muestran en la Tabla 1.

Variable	Unidad	Valor
Pacientes	n	111 (43 hombres, 68 mujeres)
Edad	años	77,4 años (s:6,0)
Años desde el diagnóstico	años	5,3 (s:4,9)
IMC	kg/m ²	25,7 kg/m ² (s:2,62)
Cintura	cm	92,3 cm (H 96,8 s:10,3 - M 89,2 s:11,2)
Síndrome metabólico	n %	24 (21,6%)
Complicaciones microvasculares	n %	36 (32,4%)
Complicaciones macrovasculares	n %	26 (23,6%)
Insulinizados	n %	13 (11,8%)
HbA1c	%	6,4% s:1,1
Creatininemia	mg/dl	1,09 mg/dl s:0,4
eGFR	ml	60,9 ml/min/1,73 m ² s:17,0
HOMA2-IR	-	3,7 s:1,9

Tabla 1: Características de la población.

Se detectó al menos un autoanticuerpo positivo (Au+) en el 32% de los pacientes, siendo el PAA el más frecuentemente hallado (Gráfico 1). Ninguno de los pacientes que presentó PAA positivo estaba bajo tratamiento con insulina. En cuanto a la presencia de por lo menos un Au+, el 58,3% presentó PAA+, GADA+ el 30,5%, ZnT8+ el 27,7% e IA2A+ el 5,5%.

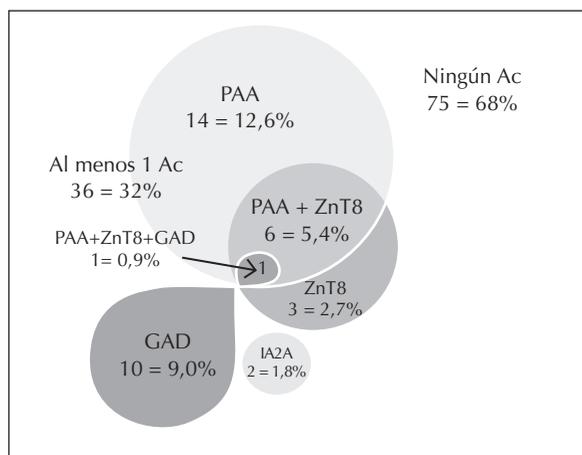


Gráfico 1: Presencia de anticuerpos.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con Au+ y Au- según el sexo y la edad de diagnóstico de la DM. En cambio, hubo diferencia de acuerdo a la antigüedad de la DM (Tabla 2).

Los pacientes con Au+ presentaron mayor CC, y HOMA-IR y HOMA-Beta más elevados con diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se discriminaron los valores para las CC considerados para SM superiores a los límites de 88/102 cm mujeres y hombres respectivamente, se halló que el 52% (17 de 33) los pacientes Au+ tenía CC alta, mientras el 36% (25 de 70) los Au- tenía CC alta ($p < 0,001$), en un contexto de sobrepeso leve, sin diferencias estadísticamente significativas en el IMC ni en la presencia de SM. La HbA1c media fue 6,7% en los pacientes con Au+ y 6,3% en los pacientes con Au- ($p 0,045$) (Tabla 2).

	Ac positivos	Ac negativos		
Hombres	13 (30%)	30 (70%)		
Mujeres	24 (35%)	44 (65%)	ns	<i>p</i> 0,07
Edad inicio DM	70,7 (s 6,2)	72,9 (s 6,1)	ns	<i>p</i> 0,30
Antigüedad DM	6,7 (s 5,4)	4,6 (s 4,6)		<i>p</i> 0,03
IMC kg/m ²	26,2 (s 2,4)	25,5 (s 2,7)	ns	<i>p</i> 0,06
Cintura cm	95,1 (s 10,3)	90,9 (s11,8)		<i>p</i> 0,03
Síndrome metabólico	9 (24%)	16 (22%)	ns	<i>p</i> 0,29
Péptido C ng/ml	1,6 (s 0,7)	1,5 (s 0,8)	ns	<i>P</i> 0,25
HOMA IR	3,8 (s 1,9)	1,6 (s 1,2)		<i>p</i> <0,01
HOMA2 %B	159 (s 76)	83 (s 51)		<i>p</i> <0,01
HbA1c	6,7% (s 1,1)	6,3% (s 1,0)		<i>p</i> 0,05

Tabla 2: Variables metabólicas.

El 52% de los pacientes con Ac+ y el 36% con Ac- presentaron una tasa de filtrado glomerular <60 ml/min (*p*<0,001). A su vez los pacientes con Ac+ tuvieron una mayor frecuencia de retinopatía diabética con una diferencia estadísticamente significativa (*p* 0,006). La diferencia entre ambos grupos no resultó significativa cuando se consideró el diagnóstico de neuropatía diabética. La presencia de alguna de las complicaciones macrovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y/o arteriopatía periférica) fue mayor en pacientes con Ac- pero sin significación estadística (Tabla 3).

Se halló que un 17% de los pacientes con Ac+ y un 18% de los pacientes con Ac- tenían hipotiroidismo autoinmune no significativo. Los antecedentes familiares de diabetes fueron más frecuentes en pacientes Ac- (*p*<0,001). Por el contrario, no se halló una diferencia significativa en cuanto al desarrollo de enfermedades autoinmunes en padres o hermanos.

En relación al tratamiento, un importante número de los pacientes de esta población respondió bien a los cambios en el estilo de vida sin necesidad de farmacoterapia; había más pacientes bajo insulino terapia entre los Ac+ que los Ac- aunque la diferencia no fue significativa. En ambos grupos la frecuencia media de insulinozación fue inferior al promedio del servicio para DM2, que se encontró próxima al 30% (Tabla 3).

	Ac positivos	Ac negativos	
Nefropatía ^(a)	11 (30%)	12 (16%)	<i>p</i> 0,003
Nefropatía ^(b)	19 (52%)	45 (36%)	<i>P</i> <0,001
Retinopatía	7 (19%)	5 (7%)	<i>p</i> 0,006
Neuropatía	5 (14%)	6 (8%)	<i>p</i> 0,129 ns
Alguna complicación microvascular	18 (49%)	18 (24%)	<i>p</i> <0,001
Complicaciones macrovasculares	7 (19%)	19 (26%)	<i>p</i> 0,083 ns
Ant. familiares de diabetes	16 (44%)	41 (55%)	<i>p</i> <0,001
Ant. familiares autoinmunes	3 (8%)	8 (11%)	<i>p</i> 0,309 ns
Ant. personales de autoinmunidad	6 (17%)	13 (18%)	<i>p</i> 0,402 ns
Sin medicación	6 (17%)	14 (19%)	<i>p</i> 0,335 ns
Insulinizados	6 (17%)	7 (9%)	<i>p</i> 0,073 ns
^{a)} Creatinina <1,4 (mujeres) o 1,5 (hombres)			
^{b)} eGFR < 60			

Tabla 3: Complicaciones, antecedentes y tratamiento.

DISCUSIÓN

Es la primera oportunidad que se presenta un estudio de autoinmunidad contra célula β del páncreas en pacientes no obesos a quienes se diagnosticó DM2 después de los 65 años. La edad se fijó arbitrariamente como umbral para el estudio en adultos mayores, pues se reconoce que se trata de una franja etaria en la cual la frecuencia de diabetes es alta.

La incidencia reportada en 2010 de diabetes tipo 2 en Estados Unidos fue de 1.900.000 casos con una prevalencia del 25% de personas con diabetes mayores de 65 años¹³.

Son escasos los estudios publicados que relacionen autoinmunidad para el grupo etario de mayor prevalencia de diabetes que es precisamente el de más de 65 años, y no se han hallado publicaciones que incluyan sólo los pacientes con un IMC menor de 30 ó se haya incluido la determinación del anticuerpo ZnT8.

Sin distinguir entre pacientes con o sin obesidad, Pietropaolo, en el año 2000, encontró una prevalencia del 12% en 196 pacientes con DM2 mayores de 65 años, independientemente de la edad de inicio, midiendo anticuerpos GADA e IA2A¹⁴.

En una reciente revisión se estimó en un 10% la prevalencia de autoanticuerpos en la DM2 sin distinción de edad y se resumieron los aspectos clínicos sobresalientes de la diabetes LADA en compa-

ración con la DM1 y la DM2, aunque se encuentran diferencias con los hallazgos de nuestro estudio¹⁵.

El hallazgo de autoanticuerpos positivos en la población que se estudió fue más alta (32%), pero se debe considerar que se seleccionaron pacientes mayores de 65 años no obesos y que se dosaron los cuatro autoanticuerpos.

El tipo más común fue el PAA (21%), que mostró una elevada presencia de acuerdo a los escasos antecedentes que existen. En una población con DM2 adulta menor de 65 años se informó una proporción de IAA/PAA de 23,5%¹², aunque en esta forma combinada es metodológicamente difícil distinguir entre autoanticuerpos contra la insulina y la proinsulina. Por otro lado, a pesar de la mayor presencia de IAA en los niños que debutan con DM1 antes de los 8 años de edad, en algunos pacientes adultos diabéticos los IAA parecen tener un origen y una frecuencia diferentes. Le siguió el GADA con el 10% de los pacientes positivos, el doble de lo hallado en la población mayor a 65 años que participó del Cardiovascular Health Study, donde se encontró GADA+ en el 5,3%, sin distinguir entre pacientes obesos y no obesos, diabéticos, con glucemia alterada en ayunas, tolerancia alterada a la glucosa o con tolerancia normal a la glucosa. La presencia del GADA predominó en la población con diabetes, con la siguiente distribución: 2,3% en pacientes sin medicación para diabetes, 5,8% en pacientes con medicación oral para diabetes, 7,8% en tratamiento con insulina y 8,3% en aquellos con tratamiento combinado oral e insulínico. Se concluyó que aún entre pacientes mayores de 65 años, diabéticos, el autoanticuerpo GADA puede ser un marcador de utilidad para identificar un subgrupo de diabetes autoinmune, un marcador del requerimiento de insulina y que permanece estable por años¹⁶.

En un estudio con población sueca se observó que el 24% de los pacientes DM2 de reciente comienzo presentaba GADA positivo¹⁷. El consorcio europeo para el estudio del LADA encontró en 6.156 pacientes con DM2 de entre 30 y 70 años de edad en los que se determinó GADA, IA2A y ZnT8A, que el 9,7% presentó por lo menos uno de los tres autoanticuerpos. El 8,8% resultó GADA+ y el 0,9% restante IA2A+ y ZnT8+. Presentaron un solo autoanticuerpo positivo el 69% GADA+, el 5% IA2A+ y el 2,3% ZnT8+¹⁸.

En la población que se investigó en este estudio se observaron características autoinmunes

diferentes: 1) Au+ más frecuente fue el PAA (no analizado en el estudio europeo); 2) la proporción de GADA y ZnT8 fue similar; 3) el nivel de ZnT8 es inédito en una población mayor de 65 años y es similar al GADA.

El nivel de ZnT8 en pacientes LADA por debajo de los 70 años es similar al informado por el estudio europeo. El IA2A+ fue comparable al de la población europea. De esta manera se definió una población con diabetes autoinmune con características inmunológicas propias.

A diferencia de la mayoría de los informes que se refieren a pacientes menores de 65 años en los que halló que el grupo de Au+ presentó una media de edad significativamente menor que las personas con DM2 (50 años vs 55, $p < 0,001$), en este estudio no hubo diferencias con referencia a la edad de diagnóstico de la enfermedad.

Se reconoce que la autoinmunidad es más frecuente entre las mujeres y es menor la duración de la DM. En cambio, no se hallaron diferencias de sexo y los pacientes con Au+ presentaron una enfermedad de mayor duración.

Asimismo los pacientes mayores de 65 años no obesos con Au+ no presentaron diferencias en cuanto a género y a la edad de comienzo de la enfermedad.

También resultaron novedosas las características metabólicas y antropométricas propias de esta población, ya que se trata de pacientes con un IMC medio en la población general de 25,7 y sin diferencias entre los pacientes con Au- y los Au+; estos últimos presentaron una mayor CC, con una diferencia estadísticamente significativa. El control glucémico fue bueno en ambos grupos, pero levemente peor en los pacientes con Au+. Los DM 2 con Au+ presentaron mayor resistencia a la insulina y mayor secreción de insulina, cuando en general presentan menor CC e insulinoresistencia que los DM2 Au-.

Los pacientes con Ac+ presentaron una frecuencia aumentada de nefropatía y retinopatía entre las complicaciones microvasculares.

La etiología autoinmune del LADA predice una lenta reducción progresiva en la masa de células β , aunque la caída en la función β residual es más rápida en el LADA que en la DM2. Aunque en ciertos casos el LADA cuenta con una mayor conservación de la masa crítica de células β , lo que permite preservar una secreción de insulina suficiente para mantener un buen control meta-

bólico sin necesidad inicial de insulino-terapia, se halló una mayor respuesta de la célula β en los Au+ que posiblemente represente un proceso autoinmune más lento y progresivo que el LADA en adultos más jóvenes.

En la población analizada los títulos de autoanticuerpos en general fueron bajos cercanos al punto de corte (datos no mostrados), lo cual es coincidente con una mayor conservación de la secreción de insulina y un porcentaje bajo de pacientes con insulino-terapia, aunque mayor en los Au+. Puesto que el cuadro clínico es muy heterogéneo, ciertos pacientes con LADA permanecen insulino dependientes y retienen una secreción residual de insulina significativa luego de varios años del diagnóstico, por lo cual, el empleo precoz de insulina es cuanto menos controvertido.

Recientemente se publicó una revisión sobre autoinmunidad en DM2, en la cual se reconoce la interacción entre el estado de inflamación crónica de bajo grado, como disparador de la autoinmunidad mediante la activación de macrófagos productores de citoquinas proinflamatorias alojados en tejidos como el adiposo (la población estudiada presentó mayor CC y resistencia a la insulina), que serían los que activan linfocitos T autorreactivos, incrementándose la liberación de interleuquinas como 1 β con acción deletérea directa sobre la célula β . De esta manera se está vinculando inflamación con autoinmunidad, inflamación relacionada a una mayor insulino-resistencia en el grupo Au+¹⁹.

A diferencia de estudios con pacientes DM sin discriminación de peso²⁰, en la población analizada los Au+ mostraron igual presencia de síndrome metabólico que los Au-. El control glucémico de esta población no estuvo relacionado con el título de los anticuerpos como fue hallado en estudios de pacientes LADA²¹.

En relación al tratamiento, una revisión, base Cochrane, analizó 735 casos extraídos de los siete estudios que cumplieron los criterios de inclusión y concluyó que los diferentes estudios contienen sesgos importantes impidiendo conclusiones claras, salvo que el uso de sulfonilureas no parece ser la mejor opción terapéutica para pacientes con DM2 Au+²².

La presencia de complicaciones microvasculares en la población con Au+ fue significativamente más alta con respecto a los que tenían Au- y coincidió con los estudios sobre pacientes LADA mayores de 35 años²³.

A diferencia de otras formas de DM autoinmu-

ne en menores de 65 años, la población con Au+ no presentó frecuentes antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIONES

Se define una posible subpoblación de pacientes diabéticos con características fisiopatológicas y clínicas particulares, y que la presencia de autoanticuerpos en la población adulta mayor con diabetes de inicio posterior a los 65 años no obesa parece ser sustancialmente superior a la esperada. No solamente existe, sino que tiene una prevalencia alta.

Por primera vez se incluye la determinación de cuatro anticuerpos, especialmente ZnT8. El autoanticuerpo más frecuentemente hallado fue el PAA, seguido del GADA y luego el ZnT8. El IA2A parece ser un marcador de menor utilidad. La utilización de los cuatro anticuerpos aumentó considerablemente el diagnóstico de autoinmunidad. Se deberá reconsiderar la presencia de PAA.

Hubo diferencias fenotípicas con mayor circunferencia de cintura en Au+ que se acompañaron con índices más altos de insulino-resistencia y producción de insulina, que sugieren un impacto menor de la autoinmunidad sobre la funcionalidad de la célula β .

La presencia de autoinmunidad definió una mayor prevalencia de complicaciones microangiopáticas, al igual que en poblaciones de menor edad. El proceso autoinmune en pacientes diabéticos mayores de 65 años de edad parece que no tiene consecuencias terapéuticas diferentes y si bien hubo un mayor número que requirió de insulina, es prudente realizar una investigación con mayor tiempo de seguimiento.

Estos resultados son diferentes de los que se esperaría tanto en DM2 como en diabéticos LADA, lo que sugiere que esta población podría tener rasgos diferentes y merece ser analizada con mayor extensión y profundidad.

La presencia de autoanticuerpos en pacientes diabéticos diagnosticados después de los 65 años, que podría describirse como diabetes latente autoinmune del adulto mayor, parece seguir un patrón propio, por eso proponemos el acrónimo LADE: *latent autoimmune diabetes in elderly*.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con dos subsidios de la Sociedad Argentina de Diabetes en los años 2009 y 2012.

REFERENCIAS

1. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 42: 359-62, 1993.
2. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diab. Med.* 11: 299-303, 1994.
3. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care* 32:245-250, 2009.
4. Rosário PWS, Sepulveda J, Alvarenga T, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 51:52-58, 2007.
5. David R, Leslie G, Williams R, et al. Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:1654-1659, 2006.
6. Calsolari MR, Rosário PWS, Reis JS. Latent autoimmune diabetes of adult or slim type 2 diabetes mellitus? *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52:315-321, 2008.
7. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, et al. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 54 (S2): S62-7, 2005.
8. Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet. Med.* 25 (S2): 30-34, 2008.
9. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25. Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 350: 1288-1293, 1997.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 112:e285-e290, 2005.
11. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191-2192, 1998.
12. Valdez SN, Sica M, Labovsky V, et al. Combined measurement of diabetes mellitus immunological markers: an assessment of its benefits in adult onset patients. *Autoimmunity*, 33:227-236, 2001.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet, 2011. Accesible en http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf.
14. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, et al. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 32-38, 2000.
15. Poudel RR. LADA: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J. Endocr. Metab.* 16:S41-6, 2012.
16. Barinas Mitchell E, Kuller LH, Pietropaolo S, et al. The prevalence of the 65-kilodalton isoform of glutamic acid decarboxylase autoantibodies by glucose tolerance status in elderly patients from the cardiovascular health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* August 91:2871-2877, 2006.
17. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Lernmark Å, et al. Glutamate decarboxylase antibody levels predict rate of beta-cell decline in adult-onset diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 27:133-140, 1995.
18. Hawa M, Kolb H, Schloot N, et al. On behalf of the action LADA Consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype. *Diabetes Care* 36:908-913, 2013.
19. Itariu B, Stulnig T. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus. A mini-review. *Gerontology* 60:189-196, 2014.
20. Zinman B, Khan SE, Haffner SM, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. ADOPT Study Group *Diabetes* 53: 3193-3200, 2004.
21. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30: 932-938, 2007.
22. Brophy S, Brunt H, Davies H, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD006165.
23. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ. Titer and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*, 44:1005-1010, 2001.