

Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología

DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO O DIABETES TIPO 1 DE LENTA PROGRESIÓN: DEFINICIÓN, PATOGENIA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Lic. Eduardo Cabrera Rode,¹ Dr. Pedro A. Perich Amador,² Dr. Manuel E. Licea Puig³

RESUMEN

Se sabe que la diabetes mellitus es un síndrome heterogéneo que tiene como elemento común una hiperglucemia crónica, como consecuencia de una deficiencia de insulina o una insuficiente efectividad de su acción. Nos propusimos en este trabajo describir los aspectos más relevantes de la diabetes autoinmune del adulto (LADA) y exponer el resultado de nuestra experiencia. Se considera que un sujeto la padece cuando es clasificado inicialmente como diabético tipo 2, el inicio es después de los 34 años, tiene generalmente peso corporal, normal o bajo y en un tiempo relativamente corto necesita tratamiento insulínico para lograr un buen control metabólico y presenta además una mayor asociación con la producción de anticuerpos antiisletos (ICA), antiglutámico descarboxilasa (AGAD65), microsomaes tiroideos y antigástricos parietales, con una susceptibilidad genética por la presencia de haplotipos HLA-DR. Al momento del diagnóstico clínico puede presentar o no una insulinodeficiencia. Se ha demostrado que la insulinoterapia es el tratamiento ideal para los individuos con LADA, con el mismo se ha evidenciado una alta tasa de conversión negativa de los ICA con un incremento de los niveles de péptido C en el suero. Por el contrario, el tratamiento con sulfonilureas produce una persistencia de los ICA, los que probablemente sean responsables de una destrucción progresiva de las células β del páncreas. Por tanto, estas observaciones justifican la elección de la insulinoterapia desde el mismo momento del diagnóstico.

DeCS: DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE/clasificación; DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE/diagnóstico; DIABETES MELLITUS, INSULINO—DEPENDIENTE/quimioterapia.

¹ Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar. Jefe del Departamento de Inmunología de la Diabetes.

² Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente.

³ Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Auxiliar.

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 diabético. La diabetes tipo 1 (DM1) y la tipo 2 (DM2) presentan diferencias genotípicas, clínicas y en sus patrones de secreción insulínica, muy bien definidas. Existe un número no despreciable de pacientes diabéticos tipo 2, que originalmente mantiene un buen control metabólico con dieta y/o compuestos orales hipoglucemiantes (COH) y que evolutivamente, en un tiempo relativamente corto, requieren insulina para mantener un control metabólico adecuado.

Según los conceptos actuales, la DM1 se desarrolla en sujetos genéticamente predispuestos, por un proceso combinado de daños causados por agentes del medio ambiente (virus y agentes químicos, entre otros) y reacciones autoinmunes, que lleva

a la destrucción de las células β pancreáticas.¹ En lo que respecta a la DM2, por lo general se acepta que la autoinmunidad no desempeña una función patogénica fundamental. Sin embargo, algunos autores²⁻¹² han descrito la presencia de anticuerpos antiisletos pancreáticos (ICA) en el 2,2 al 22 % de los diabéticos clasificados como tipo 2 y en algunos de estos sujetos se hace necesaria la terapia insulínica. Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de ICA está asociada con un progresivo deterioro en la función de las células β en estos pacientes.⁵⁻⁸ En la tabla 1 se muestran algunas de las características antes mencionadas en individuos con DM2 ICA positivos en comparación con los sujetos con DM2 ICA negativos en un grupo de diabéticos tipo 2 cubanos estudiados por nosotros.

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

Características	ICA + (LADA)	DM2 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 \pm 11,6 a	57,5 \pm 9,9
Edad al diagnóstico (años)	47,6 \pm 12,2	47,8 \pm 10,4
Duración de diabetes (años)	6,0 \pm 8,6 b	9,7 \pm 8,9
IMC (kg/m ²)	24,9 \pm 4,3 c	27,3 \pm 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 \pm 18,8	27,2 \pm 26,7
Glicemia en ayunas (mmol/L)		
Lunes	10,7 \pm 3,9	8,9 \pm 3,9
Miércoles	8,5 \pm 3,5	8,2 \pm 3,3
Viernes	10,1 \pm 2,3 e	7,6 \pm 3,0
Péptidos C en ayunas (pmol/mL)	0,36 \pm 0,31 f	0,62 \pm 0,39 n = 85

a p = 0,024 vs. ICA-

d p = 0,048 vs. ICA-

b p = 0,016 vs. ICA-

e p = 0,026 vs. ICA-

c p = 0,011 vs. ICA-

f p = 0,002 vs. ICA-

DM2: Diabético tipo 2.

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

La susceptibilidad a desarrollar DM1 es elevada en sujetos con los HLA-DR3, DR4 o la forma heterocigótica DR3/DR4 y disminuida en pacientes con HLA-DR2 cuando se comparan con controles no diabéticos.¹³ Las personas con DM2 ICA positivo muestran un incremento de la frecuencia de HLA-DR3 y DR4.¹⁴

Toumi y otros¹⁵ en 1999, hallaron que los genotipos de HLA de alto riesgo (HLA-DQB1*0201/0302) fueron más frecuentes en los sujetos con DM2 positivos para anticuerpos antiglutámico descarboxilasa (AGAD +) que en los individuos con DM2 negativos para AGAD (13 % vs. 4 %; $p = 0,002$). Sin embargo, los genotipos de alto riesgo fueron menos frecuentes en los sujetos con DM2 AGAD + en relación con los jóvenes y adultos con DM1 (0201/0302 o 0302/X; 36 vs. 66 vs. 64 %; $p < 0,001$). En cuanto a los genotipos de protección (DQB1*0602 o 0603), los individuos con DM2 AGAD + no se diferenciaron de los sujetos controles.¹⁵

Groop y otros¹⁶ consideran que un sujeto padece de diabetes autoinmune de adulto (LADA) cuando es un individuo clasificado inicialmente como "diabético tipo 2", en el cual el síndrome comienza después de los 35 años de edad y que, usualmente, con posterioridad necesita insulino terapia en un tiempo relativamente corto y que tiene, además, mayor asociación con la producción de ICA, anticuerpos antimicrosomales tiroideos y antigástricos parietales. Este tipo de diabetes también ha sido denominada diabetes tipo 1 de lenta progresión.

Diferentes investigadores encontraron que la presencia de anticuerpos anti-GAD65 en diabéticos clasificados como

"diabéticos tipo 2" recién diagnosticados, se asociaba con un alto riesgo a la dependencia insulínica tardía y a una disfunción progresiva de las células β .¹⁷ *Toumi* y otros¹⁷ y *Zimmet* y otros,¹⁸ demostraron que la presencia de AGAD es superior a la del ICA, para distinguir a aquellos diabéticos tipo 2 con LADA.

Todo lo anterior sugiere que la LADA 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 AGAD) y antígenos HLA-DR asociados a una progresiva pérdida de la función de las células β pancreáticas.

La frecuencia de ICA encontrada en nuestro país al estudiar un grupo de 1 000 diabéticos clasificados inicialmente como sujetos con DM2 osciló alrededor de 6,3 % y en otros estudios con muestras menores de pacientes fue del 16,2 al 17 % en los diabéticos tipo 2,^{12,19,20} la cual es similar a la descrita en los países europeos donde oscila desde el 5,1 al 16 %, ^{2,5,8,17,21,22} aunque nuestra frecuencia de ICA es más alta que la encontrada en Japón (2,0-3,0 %) y Singapur (4,8 %).^{6,23} Estas diferencias en la frecuencia de ICA pudieran deberse a las diferencias raciales existentes entre las distintas poblaciones²⁴⁻³² (tabla 2).

Es necesario identificar temprano y correctamente la LADA, teniendo en consideración los aspectos clínicos, bioquímicos e inmunológicos antes del inicio del tratamiento. Este proceder es imprescindible para una selección correcta del tipo de tratamiento a utilizar, con el propósito de frenar el proceso autoinmune, lograr un buen control metabólico y mayor supervivencia de la función de las células β del páncreas.

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

Tipo de diabetes	Anticuerpos				País	Bibliografía
	ICA + /n	ICA (%)	AGAD + /n	AGAD (%)		
DM2 FS	12/53	22,6	-	-	Finlandia	<i>Groopy</i> otros, 1986 ⁸
DM2	36/295	12,2	-	-	Finlandia	<i>Groopy</i> otros, 1988 ⁵
DM2 ID	12/33	36,3	25/33	76,0	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1993 ¹⁷
DM2 NID	9/69	13,0	8/69	12,0	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1993 ¹⁷
DM2	16/203	8,0	17/203	8,0	Suecia	<i>Wroblewski</i> y otros, 1998 ²⁴
DM2	17/106	16,0	-	-	UK	<i>DiMario</i> y otros, 1983 ³
DM2	99/1 926	5,1	175/1 926	9,0	UK	<i>Turner</i> y otros, 1997 ²¹
DM2	220/3 672	6,0	367/3 672	10,0	Australia	<i>Zimmet</i> y otros, 1999 ¹⁸
DM2	-	-	104/1 122	9,3	Finlandia	<i>Tuomi</i> y otros, 1999 ¹⁵
DM2	31/373	8,3	-	-	Italia	<i>Del Prete</i> y otros, 1977 ²
DM2	-	-	11/127	8,6	Eslovenia	<i>Martinkay</i> otros, 1998 ²⁵
DM2	41/320	13,0	55/320	17,1	Hungría	<i>Panczely</i> otros, 1999 ²²
DM2	-	9,9	-	5,5	India	<i>Mohan</i> y otros, 1998 ²⁶
DM2	8/168	4,8	27/168	16,1	Singapur	<i>Thaiy</i> otros, 1997 ²³
DM2 FS	-	-	29/420	9,3	Japón	<i>Fuku</i> y otros, 1997 ²⁷
DM2	-	-	12/392	3,1	Japón	<i>Fuku</i> y otros, 1997 ²⁷
DM2	-	-	9/106	8,4	Japón	<i>Ohta</i> y otros, 1996 ²⁸
DM2	18/593	3,0	-	-	Japón	<i>Kobayashi</i> y otros, 1987 ²⁹
DM2 CD	-	-	5/58	10,4	Japón	<i>Kasugay</i> otros, 1996 ³⁰
DM2 LD	-	-	5/158	3,2	Japón	<i>Kasugay</i> otros, 1996 ³⁰
DM2	63/1 000	6,3	70/318	22,0	Cuba	<i>Cabrera-Rodey</i> otros, 2001 ¹⁹
DM2 FS	-	-	10/40	25,0	Tailandia	<i>Rattarasarn</i> y otros, 1997 ³¹
DM2	-	-	2/121	1,7	Corea	<i>Park</i> y otros, 1996 ³²

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.

DEFINICIÓN

La LADA puede definirse como la observada en sujetos diagnosticados aparentemente como DM2 y que se caracteriza principalmente por la presencia de ICA y/o AGAD, con una susceptibilidad genética por la presencia de haplotipos HLA-DR. Pueden presentar o no una insulinodeficiencia al momento del diagnóstico clínico y con el tiempo muestran una pérdida total de la función de las células β pancreáticas.

La clasificación actual de la diabetes mellitus incluye a la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) como un tipo de diabetes tipo 1 de lenta progresión.³³

PATOGENIA

La LADA presenta varios marcadores autoinmunes positivos, especialmente los AGAD e ICA lo cual hace pensar en una destrucción autoinmune de las células β del páncreas causante de la insulinodeficiencia.^{7,9,17,21,34-36}

Shimada y otros,³⁷ encontraron insulinitis (infiltración linfocitaria por células T) en un diabético tipo 2 positivo para los AGAD con una función residual de las células β . El análisis histológico de la biopsia pancreática obtenida durante la cirugía abdominal, mostró una infiltración de linfocitos T predominantemente de células CD4+, en vez de CD8+, aunque la proporción

de células CD4+ y CD8+ fue variable en cada islote individualmente.^{37,38}

Morimoto y otros,³⁶ especulan que la presencia de los AGAD pudiera ser transitoria sin que ocurra una destrucción autoinmune de las células β , porque la expresión de GAD depende de los niveles de glucosa.³⁹ Por tanto, altos niveles de glucosa en plasma pudieran causar una positividad de AGAD y, por el contrario, la normalización de los niveles de glucosa con un tratamiento insulínico adecuado pudiera cambiar la positividad para estos anticuerpos. Estos resultados, a nuestro juicio, pueden ser válidos si tenemos en consideración que la disminución de los niveles de los AGAD pudiera deberse también al descanso de las células β por el tratamiento insulínico (disminución de la glucotoxicidad) responsable de la disminución de la expresión de GAD en las células β .^{36,40,41} No siempre ante altos niveles de glucosa existe positividad para los anticuerpos anti-GAD, para que ello ocurra es necesaria la presencia de genes de susceptibilidad para la producción de estos anticuerpos o ser debido a la presencia de infección por enterovirus.^{42,43} La hipótesis planteada por *Morimoto* y otros³⁶ no esclarece totalmente la patogenia en esta entidad.

Se plantea que, alternativamente, la presencia de ICA o AGAD quizás no estén, por su etiología, asociados con la autoinmunidad. Los sujetos con DM2 pueden tener entre el 10 y el 50 % menos de células β cuando se comparan con grupos controles no diabéticos y la destrucción de las células β observada pudiera ocurrir por un mecanismo no autoinmune, que comprende la deposición amiloidea, liberando quizás los autoantígenos de las células β que pudieran inducir a la

formación de anticuerpos como un efecto secundario. Sin embargo, raramente se ha visto una respuesta de anticuerpos persistentes como consecuencia de una patología primaria.²¹ Por ejemplo, en pacientes con fibrocalculosis pancreática quienes tienen una pancreatitis crónica destructiva, no se ha encontrado la presencia de AGAD.²¹

Martinka y otros,⁴⁴ sugieren que en la LADA, en sujetos clasificados inicialmente como diabéticos tipo 2, quizás puedan coexistir paralelamente la insulinitis autoinmune y la insulinoresistencia. Estos planteamientos necesitan ser confirmados.

ASPECTOS CLÍNICOS

La LADA presenta características clínicas, bioquímicas y genéticas similares a las de la diabetes tipo 1,^{4,8} pero no son idénticas genéticamente.^{15,37}

Nuestra experiencia en el estudio de este tipo de diabetes del adulto (ICA+ y/o AGAD+) ha evidenciado que estos sujetos son más jóvenes que los diabéticos tipo 2 sin autoinmunidad, presentan menor duración de la diabetes y menor índice de masa corporal (IMC). El 50 % de ellos presentan una insulinodeficiencia evidenciada por niveles bajos de péptido C, una mayor frecuencia de necesidad de tratamiento con insulina, menos antecedentes familiares (padres) de DM2, alta frecuencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos y antigástricos parietales, así como de haplotipos HLA-DR4 en comparación con los diabéticos tipo 2 sin autoinmunidad pancreática¹⁹ (tablas 1, 3 y 4). Otros investigadores, al estudiar la LADA, encuentran características similares a las anteriormente mencionadas.^{4,7,8,15,17}

TABLA 3. 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)
Antinucleares (ANA)	1/34 (3)	10/446(2,2)
AMT/AGP	20/34 (59) a	77/358 (21,5)

a p < 0,001 vs. ICA-

b p = 0,028 vs. ICA-

TABLA 4. 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) a	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) b	10 (8,8)

a p = 0,0045 vs. controles.

b p = 0,0038 vs. controles

Algunos sujetos con DM2 en los cuales se está desarrollando un proceso autoinmune de lenta progresión (AGAD+ y/o ICA+), en dependencia de la etapa evolutiva en que se encuentre, puede que no presenten una insulinodeficiencia y, por lo tanto, no necesitan utilizar tratamientos insulínicos en ese momento. Este grupo de individuos pudieran ser diagnosticados erróneamente en esta etapa como diabéticos tipo 2. La rápida identificación de este tipo de sujetos tiene implicaciones importantes desde el punto de vista terapéutico, lo que será abordado posteriormente.

DIAGNÓSTICO

La LADA o diabetes tipo 1 de lenta progresión se diagnostica cuando se demuestra la presencia de AGAD e ICA en

diabéticos clasificados como tipo 2 al momento del diagnóstico o en los primeros años de duración del síndrome diabético, suelen tener edades iguales o superiores a los 35 años, IMC normal o bajo; así como genes HLADR3 y/o DR4, este diagnóstico pudiera complementarse con la determinación de péptido C en respuesta a glucagón, para conocer con precisión la reserva de insulina pancreática en los mismos.

TRATAMIENTO

Diferentes estudios demuestran que la insulino terapia es el tratamiento ideal para lograr un mejor control metabólico en los sujetos con LADA. Este proceder es útil para detener la lenta destrucción

de las células β al producirse un descanso de su función, lo que determina la disminución de la expresión de los antígenos pancreáticos en dichas células.

En 1996, *Kobayashi* y otros⁴⁵ observaron que la administración de pequeñas dosis de insulina era un tratamiento efectivo en los individuos diabéticos tipo 2 ICA + de diagnóstico reciente, por la alta tasa de conversión negativa de los ICA y el incremento de los niveles de péptido C en el suero. Por el contrario, cuando se utiliza sulfonilureas (glibenclamida) solas o asociadas a la insulina en estos diabéticos, se mantiene la persistencia de los ICA y se produce una disminución progresiva de los niveles de péptido C en el suero.

Un ensayo clínico realizado por nuestro grupo de trabajo demostró que la insulino terapia era el mejor tratamiento en este tipo de diabéticos y que el uso de la glibenclamida producía una persistencia de los ICA y que la exclusión de la misma disminuía la presencia de estos anticuerpos.⁴⁶

Consideramos que la terapia insulínica debe ser el tratamiento de elección para los sujetos con LADA, desde el mismo momento del diagnóstico. No recomendamos el uso de la glibenclamida en el tratamiento, teniendo en consideración lo antes señalado y que este proceder contribuye probablemente a la destrucción progresiva de las células β pancreáticas.

Por tanto, aplicar un tratamiento insulínico precoz en los sujetos afectados por LADA que presenten una discreta insulinosecreción pudiera ser beneficiosa. Se hace necesaria la temprana y correcta identificación de la LADA para definir la conducta terapéutica adecuada y mejorar el pronóstico de estos individuos.

En la actualidad, la LADA es una candidata importante para el desarrollo de ensayos de prevención del proceso autoinmune con el propósito de prolongar por mayor tiempo la vida útil de las células β pancreáticas.⁴⁷⁻⁴⁹

SUMMARY

It is known that diabetes mellitus is an heterogeneous syndrome that has as a common element a chronic hyperglycaemia resulting from an insulin deficiency or from an insufficient effectiveness of its action. It is our purpose to describe the most significant aspects of the autoimmune diabetes of the adult and to show the result of our experience. It is considered that subjects suffer from it when they are initially classified as type 2 diabetics, with an onset of the disease after the age of 34. They generally have normal or low body weight and in a relatively short time need insulin treatment to attain a good metabolic control. They also present a greater association with the production of islet cell antibodies (ICA), antiglutamic acid decarboxylase (AGAD65), thyroid microsomal antibodies and parietal antigastric antibodies, with a genetic susceptibility due to the presence of HLA-DR haplotypes. They may have or not insulin deficiency at the time of the clinical diagnosis. It has been proved that insulin therapy is the ideal treatment for individuals with LADA. A high rate of negative conversion of the ICA with an increase of the levels of C-peptide in serum has been evidenced. On the contrary, the sulphonylurea treatment produces a persistence of the ICA, which are probably responsible for the destruction of the β -cells of the pancreas. Therefore, these observations justify the election of insulin therapy at the very moment of the diagnosis.

Subject headings: DIABETES MELLITUS, INSULIN DEPENDENT/classification; DIABETES MELLITUS, INSULIN DEPENDENT/diagnosis; DIABETES MELLITUS, INSULIN DEPENDENT/drug therapy.

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. Di Mario U, Irvine WJ, Borseley 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 β -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 β -cell destruction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1988;37:99-103.
6. Lipton R, LaPorte R. Epidemiology of islet cell antibodies. *Epidemiol Reviews* 1989;11:182-203.
7. Gottsater A, Landin-Olson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. β -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, Lernmark 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 Encrinol* 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. 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.
16. 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.
17. 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;42:359-62.
18. 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 Medicine* 1994;11:229-303.
19. Cabrera Rode E, Perich P, Díaz Horta O, Molina G, Suárez L, Tiberti C, et al. Diabetes autoimmune del adulto en diabéticos tipo 2: frecuencia y características. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12(1):22-34.
20. Cabrera-Rode E, Licea M, Molina G, Arranz C, Díaz-Horta O, Uriarte A. Inmunogenética y caracterización clínico metabólica en la diabetes mellitus no insulino dependiente de acuerdo a la presencia de anticuerpos anti-isletos pancreáticos. *Avances en Diabetología* 1995;10:101-10.
21. 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.
22. Panczell 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.
23. Thai C, 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* 1999;40:1425-30.
24. Wroblewski M, Gottsater A, Lingarde 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. Martinka E, Strakova J, Ocenasova A, Pullmannova D, Petriskova J, Mackova N, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies (anti-GAD-Ab) in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 1998;44:17-22.
26. 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 fibrocalculus pancreatic diabetes. *Diabet Med* 1998;15:156-9.
27. 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.
28. 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.
29. Kobayashi T, Itoh T, Kosaka K, Sato K, Tsuji K. Time course of islet cell antibodies and β -cell function in non-insulin-dependent stage of type 1 diabetes. *Diabetes* 1987;36:510-7.
30. Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falorni A, Lernmark A, et al. Antibody to the Mr 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. *J Autoimmun* 1996;9:105-11.
31. Rattarasarn C, Aguilar Diosdado M, Soonthornpun S. Glutamic acid decarboxylase antibodies in non-insulin-dependent diabetes patients with secondary sulphonylurea failure in Thailand. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;37:193-7.
32. 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.
33. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. Definition, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetes Medicine*, 1998;15:539-53.
34. Leslie RDG. Intervention in patients with type 1 diabetes masquerading as type II diabetes. *Diab Nutr Metab* 1996;9:319-24.
35. Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, Aso Y, Ogino K, Takemura Y. Clinical characteristics of patients with the initial diagnosis of NIDDM with positivity for antibodies to glutamic acid decarboxylase. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:327-30.
36. Morimoto J, Mauyama T, Kasuga A, Ozawa Y, Kobayashi A, Funakoshi S, et al. Three cases of GAD65 antibody-positive diabetes with ketosis and abrupt onset resulting in non-insulin dependent state. *Diabetes* 1998;21:2037-9.
37. Shimada A, Imazu Y, Morinaga S, Funae O, Kasuga A, Atsumi Y, et al. T-cell insulinitis found in anti GAD65⁺ diabetes with residual β cell function: a case report. *Diabetes Care* 1999;22:615-7.
38. Kawasaki E, Yamaguchi Y, Nagataki S. Insulinitis in an autoimmune-mediated patient originally classified as having type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:541-2.
39. Bjork E, Kampe E, Karlsson A, Pipeleer DG, Anderson A, Hellerstrom C et al. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islet. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1574-6.
40. Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:927-8.
41. Malone JI. The role of exogenous insulin in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. Elsevier Science Publisher B.V. *Diabetes* 1991, editors H, Rifkin, JA Colwell, SI Taylor, 1991;1022-5.
42. Hyoty H, Hiltunen M, Lonnrot M. Enterovirus infections and insulin dependent diabetes mellitus-evidence for causality. *Clin Diagnostic Virol* 1998;9:77-84.
43. Hiltunen M, Hyoty H, Knip M, Ilonen J, Reijonen H, Vahasalo P, et al. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997;175:554-60.
44. Martinka E, Strakova J, Galajda P, Shawkatakova I, Buc M. Latent autoimmune (type 1) diabetes mellitus in patients originally classified as type 2. Divergence of etiologic markers. *Cas Lek Cesk* 2000;120-3.
45. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:622-6.
46. Cabrera-Rode E, Perich O, Díaz-Horta O, Tiberti C, Piquer S, Molina G, et al. Persistence of islet cell autoantibodies in LADA related to sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):784(Abst 209).

47. 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.
48. Naik RG, Palmer JP. Preservation of β -cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Reviews* 1999;7:154-82.
49. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult): Definition, characterization and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.

Recibido: 4 de septiembre del 2001. Aprobado: 9 de octubre del 2001.

Lic. *Eduardo Cabrera Rode*. Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Inmunología de la Diabetes, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: diabetes@infomed.sld.cu