

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León**  
**Área de conocimiento Ciencias Médicas**  
**Maestría en Bioquímica Clínica**



**Tesis para optar al título de Máster en Bioquímica Clínica**

**Prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.**

**Autor:** Lic. Eileen José Rivera Rivera

**Tutor:** Dra. Aura Funes Ríos PhD

Docente del Departamento de Área Básica  
Sección de Bioquímica

León, Nicaragua 2024.

2024: 45/19 ¡La Patria, La Revolución!

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León**  
**Área de conocimiento Ciencias Médicas**  
**Maestría en Bioquímica Clínica**



**Tesis para optar al título de Máster en Bioquímica Clínica**

**Prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.**

**Autor:** Lic. Eileen José Rivera Rivera

**Tutor:** Dra. Aura Funes Ríos PhD

Docente del Departamento de Área Básica  
Sección de Bioquímica

León, Nicaragua 2024.

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa. Comúnmente se describen la DM tipo 1 (DMT1), que destruye autoinmunitariamente las células  $\beta$  productoras de insulina, y la DM tipo 2 (DMT2), causada por una resistencia a las acciones de la insulina. LADA comparte autoinmunidad y clínica con ambos tipos de DM, complicando su diagnóstico.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de LADA y su relación con el perfil bioquímico-clínico en diabéticos tipo 2.

**Métodos:** Se estimó la prevalencia de anti-GAD en 80 pacientes con DMT2. Se comparó el índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c) y péptido C según presencia de anticuerpos y se correlacionaron dichos parámetros.

**Resultados:** En la población estudiada predominó el sexo femenino (65%), el grupo de 50-59 años (38.8%) y HbA1c y péptido C de 9.88% y 1.69 ng/mL respectivamente. La prevalencia de anti-GAD fue del 5%, predominando en hombres (75%) y en el grupo de 30-39 años (75%). Estos pacientes debutaron tempranamente con DM (36.5 vs 47.9 años) ( $p=0.021$ ), tenían menor IMC (23.8 vs 29.2) ( $p=0.006$ ) y péptido C (0.27 vs 1.38) ( $p=0.002$ ) y mayor HbA1c (13.65 vs 9.15) ( $p=0.030$ ). El tiempo post-diagnóstico de DM y HbA1c se correlacionaron positivamente ( $r=0.254$ ,  $p=0.023$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de anti-GAD fue del 5%. El perfil bioquímico-clínico de los pacientes positivos se caracterizó por HbA1c más alta, menor péptido C e IMC. Existe una correlación positiva entre HbA1c y el tiempo post-diagnóstico de DM.

**Palabras clave:** LADA, anti-GAD, péptido C, hemoglobina glicosilada.

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo investigativo a Dios, por permitirme cumplir una meta más en mi vida, por llenarme de sabiduría, resiliencia y fortaleza en este proceso.

A mi madre, quién, con su amor y sacrificios ha contribuido en mi formación humana y académica y ha sido y será el pilar de mi vida.

De manera muy especial dedico este logro a mi tía Milagros Rivera, ya que sin su apoyo incondicional esto no hubiese sido posible.

Este logro también quiero dedicármelo a mí misma, por mi esfuerzo, paciencia, valentía, sacrificios y por no haberme rendido.

## **Agradecimientos**

A Dios, mi guía y fortaleza.

A mi tutora Dra. Aura Funes Ríos por acompañarme a lo largo de estos tres años, guiarme y haber contribuido en mi formación académica.

A mi familia, por animarme, aconsejarme y motivarme.

A mi Marcelita y mi Sebas por ser mi alegría y mi paz.

Agradezco a la familia Gutiérrez Pérez por acogerme en su hogar durante estos dos años y por brindarme su apoyo cuando más lo necesité.

A mi amix Emigdio Villalobos por ser mi incondicional y por estar para mí en todo momento.

De manera especial, agradezco a mi equipo de trabajo LCBM y Multimedical Dayanara por apoyarme y permitirme dar este paso en mi formación profesional.

Y, por último, pero no menos importante, a mi colega Nelvar Zapata, quien fue mi partner in crime durante estos años.

## Glosario

ADA	Asociación Americana de Diabetes
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GAD65	Isoforma 65 de la descarboxilasa del ácido glutámico
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IAA	Anticuerpos anti insulina
IA-2	Tirosina fosfatasa 2
ICA	Anticuerpos anti islotes pancreáticos
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IMC	Índice de masa corporal
LADA	Diabetes autoinmune latente del adulto
OMS	Organización Mundial de la Salud
ZnT8	Transportador de zinc 8

## Contenido

<b>1</b>	<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Marco teórico</b> .....	<b>4</b>
3.1	<b>Diabetes mellitus: generalidades</b> .....	<b>4</b>
3.2	<b>Epidemiología</b> .....	<b>4</b>
3.3	<b>Clasificación de la diabetes mellitus</b> .....	<b>5</b>
3.3.1	<b>Diabetes mellitus tipo 1</b> .....	<b>5</b>
3.3.2	<b>Fisiopatología</b> .....	<b>5</b>
3.3.3	<b>Factores genéticos asociados con la diabetes tipo 1</b> .....	<b>6</b>
3.3.4	<b>Factores ambientales asociados con la diabetes tipo 1</b> .....	<b>6</b>
3.3.5	<b>Manifestaciones bioquímico-clínicas</b> .....	<b>7</b>
3.4	<b>Diabetes mellitus tipo 2</b> .....	<b>7</b>
3.4.1	<b>Fisiopatología</b> .....	<b>7</b>
3.4.2	<b>Factores genéticos asociados con la diabetes tipo 2</b> .....	<b>8</b>
3.4.3	<b>Manifestaciones bioquímico-clínicas</b> .....	<b>9</b>
3.5	<b>Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)</b> .....	<b>9</b>
3.5.1	<b>Perfil bioquímico-clínico de los pacientes con diabetes tipo LADA</b> .....	<b>10</b>
3.6	<b>Diagnóstico de la diabetes mellitus</b> .....	<b>11</b>
3.6.1	<b>Criterios establecidos por la asociación americana de diabetes (ADA)</b> .....	<b>11</b>
3.7	<b>Pruebas bioquímicas empleadas en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus</b> .....	<b>12</b>
3.7.1	<b>Glucosa en ayunas</b> .....	<b>12</b>
3.7.2	<b>Tolerancia oral a la glucosa</b> .....	<b>12</b>
3.7.3	<b>Hemoglobina glicosilada (HbA1c)</b> .....	<b>13</b>
3.7.4	<b>Péptido C</b> .....	<b>13</b>
3.8	<b>Autoanticuerpos en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus</b> .....	<b>14</b>
3.9	<b>Reacción catalizada por la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)</b> .....	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Diseño metodológico</b> .....	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Operacionalización de las variables</b> .....	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Discusión</b> .....	<b>33</b>
<b>8</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>40</b>

<b>9</b>	<b>Recomendaciones .....</b>	<b>41</b>
<b>10</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>42</b>
<b>11</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>47</b>



## 1 Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica y degenerativa caracterizada por hiperglicemia crónica, lo cual conduce a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. El mecanismo fisiopatológico común de los diferentes tipos de diabetes es un defecto en la secreción y/o acción de la insulina en los tejidos periféricos, y se considera un trastorno multifactorial, debido a que se produce por una compleja interacción herencia-ambiente. (1,2)

Las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo, con altas tasas de morbi-mortalidad, generando grandes gastos en el sistema de salud. (1,2)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay aproximadamente 62 millones de personas en las Américas y 422 millones de personas en el mundo que padecen diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), siendo el sobrepeso y la obesidad los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. De acuerdo con el mapa de salud 2023 de Nicaragua, hay 139,136 personas conviviendo con diabetes, constituye la séptima causa de hospitalización general y la cuarta causa de defunción, y es además la segunda enfermedad crónica más frecuente en el país. (2,3)

En cuanto a la clasificación de la diabetes mellitus, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) plantea que los tipos más comunes de diabetes son: la DMT2, la cual representa del 90 al 95% de todos los casos, y se produce por una resistencia a las acciones de la insulina, y un defecto funcional en las células  $\beta$  pancreáticas que no permite compensar la situación mediante un incremento de la secreción de dicha hormona, y la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) causada por la destrucción autoinmunitaria de tipo celular-humoral de las células  $\beta$ , lo cual da lugar a una deficiencia absoluta de insulina. (4,5)

El descubrimiento de los anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de las células de los islotes pancreáticos (ICA), la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), el dominio intracitoplasmático de la proteína similar a la tirosina fosfatasa (IA-2) y la insulina en los sueros de sujetos con DMT1, proporcionó pruebas muy sólidas de que la lesión de las células  $\beta$  que ocurre en este tipo de diabetes era de naturaleza autoinmune. Los

anticuerpos anti-GAD están presentes en el 70% de los pacientes caucásicos con diabetes tipo 1 de inicio y sus niveles son estables después de 10 años del diagnóstico. (6,7)

Anteriormente se consideraba que la DMT2 era propia de la edad adulta, sin embargo, actualmente, los casos de este tipo de diabetes han incrementado en la infancia debido a la pandemia de la obesidad. Asimismo, se han descrito casos de DMT1 en la edad adulta, reemplazando la creencia de que este tipo de diabetes es propio de la edad infanto-juvenil. (4)

La clasificación de la diabetes mellitus en tipo 1 y 2, en nuestro país suele realizarse en base a datos epidemiológicos como la edad y la sintomatología. Sin embargo, cabe mencionar que una forma latente autoinmune de diabetes lentamente progresiva en adultos (LADA) caracterizada por la presencia de anticuerpos contra las células  $\beta$  del páncreas, principalmente anticuerpos anti- GAD y bajos niveles de insulina medidos por la prueba de péptido C basal, a menudo no es reconocida como tal, y los pacientes que la padecen son erróneamente diagnosticados con DMT2, debido a la naturaleza latente de la enfermedad y a la falta de oferta de pruebas diagnósticas por parte de los laboratorios clínicos, lo cual conlleva a fallas terapéuticas y por lo tanto a un pobre control glicémico y a la aparición temprana de complicaciones de la diabetes. (6,8,9)

Estudios epidemiológicos realizados en distintos países, han reportado que del 2 al 12% de adultos diagnosticados con supuesta DMT2, presentan positividad para anticuerpos contra las células  $\beta$ , por lo que la diabetes LADA representa la forma de diabetes autoinmune más prevalente en el adulto. (10)

El objetivo del presente estudio radica en la caracterización de pacientes diagnosticados con DMT2 en la edad adulta mediante marcadores inmunológicos y pruebas bioquímicas que evalúen la función residual del páncreas, así como el control glicémico, y de esta forma contribuir a un diagnóstico certero y a un adecuado manejo terapéutico en pro de una mejor calidad de vida. Cabe señalar que este estudio será el primero en el país en proporcionar datos sobre la diabetes autoinmune en la edad adulta.

## **2 Objetivos**

### **Objetivo General**

- Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes LADA y su relación con el perfil bioquímico-clínico de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 que asisten al laboratorio clínico bacteriológico Moncada, marzo-mayo 2023.

### **Objetivos Específicos**

- Describir las características clínico-epidemiológicas de la población en estudio.
- Estimar la prevalencia de anticuerpos anti-GAD, según sexo y grupos de edad en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- Describir los hallazgos bioquímico-clínicos de los pacientes según la presencia de anticuerpos anti-GAD.
- Correlacionar el biomarcador de autoinmunidad anti-GAD con los parámetros bioquímicos y clínicos.

### **3 Marco teórico**

#### **3.1 Diabetes mellitus: generalidades**

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de entidades clínicas etiopatogénicamente distintas, que tienen en común un dato analítico, la hiperglicemia sostenida, debida a la incapacidad del páncreas de producir insulina o a una resistencia periférica a la acción de la misma. (11,12)

El mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre dentro del rango fisiológico depende del equilibrio entre dos factores: la adecuada secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas y el grado de sensibilidad a la misma en los tejidos metabólicos principalmente hígado, músculo y tejido adiposo. El producto de ambos factores en situaciones normales permanece constante, sin embargo, cuando ocurren cambios fisiológicos o patológicos en la sensibilidad a la insulina, estos se compensan por un aumento de la secreción de esta hormona por parte del páncreas condición conocida como hiperinsulinemia. Cuando estos cambios no pueden ser totalmente compensados, se origina la hiperglicemia sostenida. (4)

La diabetes está asociada con disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos, y las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía con potencial pérdida de la visión, nefropatía que conduce a insuficiencia renal, neuropatía periférica y neuropatía autonómica que causa trastornos gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, así como disfunción sexual.(5)

#### **3.2 Epidemiología**

Según la federación internacional de diabetes (IDF), en el año 2021, 537 millones de adultos en todo el mundo convivían con este trastorno endocrino, y se prevé que esta cifra incremente a 643 millones para el año 2030. Los gastos en servicios de salud para la atención de pacientes diabéticos, oscilan entre 966 mil millones de dólares, lo cual representa un incremento del 316 % en los últimos 15 años.(13)

En las Américas se estima que 62 millones de personas padecen de diabetes tipo 2, siendo el sobrepeso, la inactividad física y la obesidad los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad clínica. (2)

De acuerdo con el ministerio de salud de Nicaragua, en el 2023 la diabetes fue la séptima causa de hospitalización general y la cuarta causa de defunción en el país. (3)

### **3.3 Clasificación de la diabetes mellitus**

Clasificar adecuadamente a cada paciente en los diferentes tipos de diabetes tiene implicaciones relevantes a nivel clínico y terapéutico. (4) La clasificación recomendada por la ADA es la siguiente: (5,14)

#### **3.3.1 Diabetes mellitus tipo 1**

Supone entre el 5–10% del total de casos de diabetes en la población general, se produce como resultado de la interacción de factores genéticos predisponentes y ambientales desencadenantes, y es más frecuente en niños y adolescentes. Al inicio, fue denominada diabetes insulino dependiente o diabetes infantojuvenil, sin embargo, estos términos fueron reemplazados posteriormente debido a que cualquier tipo de diabetes puede requerir tratamiento con insulina y a la aparición de casos en población adulta. (4,5)

#### **3.3.2 Fisiopatología**

En este tipo de diabetes predomina una deficiencia absoluta de insulina, motivo por el cual los pacientes que la padecen reciben tratamiento con insulina exógena desde el momento en que son diagnosticados. La diabetes tipo 1 puede ser de naturaleza autoinmune o idiopática. La diabetes autoinmune se caracteriza por una respuesta inmunitaria de tipo celular frente a una o más proteínas de las células  $\beta$  del páncreas, lo cual propicia la destrucción de las mismas. Esta respuesta celular suele aparecer representada como una infiltración linfocitaria de las células  $\beta$  proceso conocido como insulinitis. (2,4,5,15)

Se ha descrito además de forma controvertida, una respuesta inmunitaria de tipo humoral. Los anticuerpos contra las células  $\beta$  del páncreas se pueden detectar en el 90-95% de los pacientes en el momento del diagnóstico y los que se encuentran frecuentemente son los dirigidos frente a los islotes pancreáticos (ICA), la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la tirosina fosfatasa 2 (IA2), el transportador de zinc (ZnT8) y la insulina (IAA). (7)

La diabetes tipo 1 de naturaleza idiopática no tiene etiologías conocidas y los pacientes que la padecen presentan insulinopenia permanente y propensión a la cetoacidosis, pero carecen de marcadores de autoinmunidad pancreática. Este tipo de diabetes es mucho más raro y se presenta con mayor frecuencia en individuos de origen asiático o africano. (4,5)

### **3.3.3 Factores genéticos asociados con la diabetes tipo 1**

La diabetes tipo 1 tiene fuertes asociaciones con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA II) ubicado en el cromosoma 6p21.3, cuya variabilidad alélica es la responsable del 50% del riesgo. Esta variabilidad está vinculada con los genes DQA y DQB e influenciada por los genes DRB. Los haplotipos DR3-DQ2/DR4-DQ8 se asocian con el mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 aumentándolo 20 veces más respecto a la población general, mientras que el haplotipo DR2-DQ6 confiere protección. (4,5)

### **3.3.4 Factores ambientales asociados con la diabetes tipo 1**

Se han propuesto varios factores desencadenantes de la aparición de esta forma de diabetes entre los cuales se destacan:

**Infecciones virales:** Teóricamente, patógenos como los virus pueden causar diabetes tipo 1 al infectar las células  $\beta$  del páncreas en las que pueden causar citotoxicidad directa, o bien al inducir una respuesta autoinmune contra dichas células. Se ha descrito que infecciones causadas por citomegalovirus, enterovirus, virus de la rubéola y rotavirus podrían estar implicados en el desarrollo de diabetes tipo 1. (16)

Gluten: Algunos estudios respaldan el papel de la gliadina (porción proteica del gluten) como desencadenante de la autoinmunidad en las células  $\beta$ , y se ha descrito que la introducción de cereales con alto contenido de gluten en la dieta de infantes incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. (16,17)

Toxinas: algunos productos químicos que surgieron como resultado de la industrialización (organoclorados, pesticidas, dioxinas etc) se han implicado en el metabolismo anómalo de la glucosa y en el desarrollo de autoinmunidad. (16)

### **3.3.5 Manifestaciones bioquímico-clínicas**

En cuanto a la sintomatología, la diabetes tipo 1 produce manifestaciones clínicas de forma tardía cuando la mayor parte de las células  $\beta$  ha sido destruida e incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y complicaciones como la cetoacidosis diabética. En esta etapa de la enfermedad, hay poca o ninguna secreción de insulina, lo cual se manifiesta por niveles bajos o indetectables de péptido C en plasma. (5)

## **3.4 Diabetes mellitus tipo 2**

Anteriormente conocida como diabetes del adulto o diabetes no insulino dependiente, representa el 90–95% de todos los casos de diabetes y se diagnostica más frecuentemente en adultos, sin embargo, en los últimos años debido a la pandemia de la obesidad, inactividad física y malos hábitos alimenticios, se ha observado un incremento de los casos en niños y adolescentes. Este tipo de diabetes es considerado poligénico y en su patogenia están implicados factores tanto genéticos como ambientales. (4,5,13)

### **3.4.1 Fisiopatología**

La diabetes tipo 2 se debe a la coexistencia de dos factores, la resistencia periférica a la acción de la insulina y un defecto funcional en las células  $\beta$  pancreáticas que no permite compensar completamente la hiperglicemia mediante la secreción aumentada de insulina. (4)

Las acciones biológicas de la insulina se inician al activar su receptor de membrana, el cual desencadena múltiples vías de señalización que median las funciones implicadas en

el metabolismo energético, a nivel cardiovascular y de sistema nervioso central, así como las funciones mitógenas promotoras del crecimiento y de proliferación celular de dicha hormona. Las acciones de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento metabólico, y si estos mecanismos se ven alterados, se produce la resistencia a la insulina, que es la consecuencia de una señalización deficiente de esta hormona causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de moléculas efectoras localizadas río abajo del mismo.(12)

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos, y la obesidad por sí misma provoca cierto grado de resistencia a la insulina. Un dato interesante, es que estos pacientes no son diagnosticados durante muchos años porque la hiperglicemia se desarrolla gradualmente, y en etapas tempranas de la enfermedad, no es lo suficientemente grave como para que el paciente detecte alguno de los síntomas clásicos de la diabetes. (5)

### **3.4.2 Factores genéticos asociados con la diabetes tipo 2**

A menudo, la diabetes tipo 2 se asocia con una fuerte predisposición genética, incluso más que la forma autoinmune de la diabetes tipo 1. (5)

Se han descrito mutaciones en los genes comprometidos con el desarrollo pancreático como el factor de crecimiento *TCF7L2*, implicado en el desarrollo de la célula  $\beta$ . El riesgo atribuible al desarrollo de diabetes tipo 2 a causa de mutaciones en este gen es de hasta un 70%. Las mutaciones producidas en el gen *KCNQ1*, el cual codifica la subunidad alfa de una proteína que forma parte de los canales de potasio de la célula  $\beta$  implicados en la secreción de insulina, también se han asociado al desarrollo de diabetes tipo 2, así como mutaciones en el gen del receptor de la insulina y en genes de sustrato del receptor de la insulina (IRS-2). (18)

### **Factores ambientales asociados con la diabetes tipo 2**

Aunque los factores genéticos aumentan la susceptibilidad a la enfermedad, los factores ambientales juegan un papel importante en el surgimiento y desarrollo de la enfermedad y son susceptibles de prevención y control, fundamentalmente con cambios en los estilos



de vida. Dentro de estos factores destacan la obesidad, dislipidemias, inactividad física, etc. (19)

### **3.4.3 Manifestaciones bioquímico-clínicas**

La sintomatología suele ser menos marcada que en la diabetes tipo 1 e incluye polidipsia, polifagia, poliuria, infecciones recurrentes, pérdida de la visión, pérdida de peso etc., siendo la complicación más común en este tipo de diabetes el coma hiperosmolar. Asimismo, la diabetes tipo 2 comparte aspectos clínicos con el síndrome metabólico (acantosis nigricans, hipertrigliceridemia, hipertensión, esteatosis hepática etc.). (4,5,13)

### **3.5 Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)**

La diabetes tipo LADA se incluye dentro de la diabetes tipo 1, ya que, aunque clínicamente se asemeja a la diabetes tipo 2, su origen es meramente autoinmune y se requiere de insulina exógena como tratamiento. Es una forma de diabetes autoinmune lentamente progresiva que afecta a pacientes en la edad adulta y se define típicamente como un subgrupo heterogéneo en el que las características fenotípicas, genéticas, bioquímicas e inmunológicas de la diabetes tipo 1 y 2 pueden superponerse. (20,21)

Los pacientes con diabetes LADA comparten características clínicas con diabéticos tipo 2 y marcadores de autoinmunidad con diabéticos tipo 1, siendo los anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico los más prevalentes. (10,20)

Se ha observado positividad para anticuerpos anti islotes pancreáticos en más de un 10% de adultos con diagnóstico de diabetes tipo 2, y esto sugiere que LADA podría suponer la forma de diabetes autoinmune más prevalente en el adulto. (8)

Los criterios establecidos por la sociedad de inmunología de la diabetes para clasificar a los pacientes adultos como diabéticos tipo LADA son los siguientes(8):

- Edad al momento del diagnóstico de diabetes superior a los 30 años.
- Ser insulinoindependientes durante al menos 6 meses tras el diagnóstico.
- Presentar positividad de anticuerpos frente a la descarboxilasa del ácido glutámico o frente a otros anticuerpos clásicos de diabetes tipo 1.

Otros autores han establecido puntuaciones de riesgo para el diagnóstico de LADA. Estas incluyen cinco características clínicas: edad de inicio: <50 años, síntomas agudos de hiperglicemia antes del diagnóstico, índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m<sup>2</sup>, antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune. La presencia de al menos dos características clínicas tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 70% para el diagnóstico de LADA. (9)

### **3.5.1 Perfil bioquímico-clínico de los pacientes con diabetes tipo LADA**

Los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo LADA tienen un patrón bioquímico-clínico que los sitúa entre la diabetes tipo 1 y 2. Presentan mayor índice de masa corporal que los diabéticos tipo 1, pero menor que los diabéticos tipo 2, siendo la condición de normopeso el estado nutricional más frecuente. (22)

La respuesta inicial satisfactoria a los hipoglicemiantes orales diferencia a este grupo de pacientes de los diabéticos tipo 1 y la progresión a la insulino dependencia varía desde los 6 meses después del diagnóstico hasta varios años dependiendo del título de anticuerpos. (22)

En comparación con los diabéticos tipo 2, los pacientes con diabetes LADA presentan niveles de péptido C basal inferiores, pero estos a su vez son superiores a los detectados en diabéticos tipo 1 en los que pueden llegar a ser incluso indetectables. Debido a las complicaciones para realizar el diagnóstico de LADA, estos pacientes poseen un peor control glicémico (determinado mediante niveles de hemoglobina glicosilada) que los pacientes con diabetes tipo 2 clásica, y puede surgir como resultado de fallas terapéuticas. (22)

Aunque no en todos los estudios, algunos autores señalan que los pacientes con LADA presentan una menor prevalencia de síndrome metabólico y de factores de riesgo cardiometabólico como la obesidad en comparación con diabéticos tipo 2 (Ver figura 1). (10,23)

Tipos de diabetes	Debut	HLA II de riesgo DR3/DR4	HLA II de protección DR2	Autoinmunidad	Cetosis	IMC	Función beta	Resistencia a la Insulina	Síndrome Metab.	Tratamiento
DM1A infanto-juvenil*	Joven/Adulto	++++	-	Sí	Sí	Bajo/Normal	Ausente/baja	No	No	Insulina
LADA	Adulto	+++	+/-	Sí	Infrecuente	Normal/Alto	Variable	Sí (variable)	Variable	Variable
DM2	Adulto	-	++	No	No	Alto	Variable	Sí (variable)	Sí	Variable

\*Existen escasos estudios que comparen el LADA con la DM1A de debut en el adulto.

*Figura 1. Características generales de DMT1, DMT2 y LADA.*

Fuente: Taverna DM, Frechtel G, Poskus E, Perone M, Matejic A, Trifone L, et al. Diabetes autoinmune latente del adulto. LADA. 2012;46.

### 3.6 Diagnóstico de la diabetes mellitus

#### 3.6.1 Criterios establecidos por la asociación americana de diabetes (ADA)

La confirmación del diagnóstico de diabetes resulta ser un proceso complejo, ya que las formas de presentación clínica de la enfermedad son variables. Aunque la mayoría de pacientes presentan síntomas relacionados a la hiperglicemia sostenida durante un largo tiempo, algunos son asintomáticos y en este grupo la diabetes es detectada de forma accidental o durante cribados realizados en pacientes vulnerables para el desarrollo de la misma. (4)

Por este motivo, organismos internacionales como la ADA han establecido criterios consensuados tanto para el diagnóstico de diabetes como de otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Estos criterios están basados en la determinación directa o indirecta de la glicemia y en la presencia de síntomas osmóticos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso etc). (4)

Los criterios de la ADA incluyen(5):

- Glucosa en ayuna  $\geq 126$  mg/dl
- Glucosa plasmática a las dos horas  $\geq 200$  mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa.
- Hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq 6.5\%$ .
- Pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia con una glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl.

En casos en los que el diagnóstico no sea claro, la ADA recomienda efectuar nuevamente la prueba de laboratorio que resulte alterada y comparar ambos resultados. Si un paciente tiene resultados de dos pruebas por encima del punto de corte (por ejemplo, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada) el diagnóstico será más que confirmado. Sin embargo, si un paciente tiene resultados discordantes en dos pruebas, el resultado que se encuentre alterado deberá ser repetido. (5)

### **3.7 Pruebas bioquímicas empleadas en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus**

#### **3.7.1 Glucosa en ayunas**

La prueba de glucosa plasmática en ayunas es la forma más simple y rápida para diagnosticar diabetes mellitus. Para la realización de esta prueba, el paciente debe permanecer sin ingerir alimentos 8 horas previas. (24)

La ADA establece que la glucosa en ayunas será utilizada como única herramienta diagnóstica en aquellos pacientes con anemia de células falciformes, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, VIH, hemodiálisis, transfusión reciente o administración reciente de eritropoyetina, ya que en estos casos pruebas como la hemoglobina glicosilada se ven alteradas.(5)

#### **3.7.2 Tolerancia oral a la glucosa**

Esta prueba es útil en determinadas circunstancias como tras el hallazgo de hiperglicemia leve en pacientes sin síntomas osmóticos o en pacientes con glucosa en ayunas normal

pero que forman parte de grupos de riesgo para el desarrollo de diabetes. Esta prueba debe realizarse tras ingerir más de 150 gramos de carbohidratos por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal durante al menos 3 días, y tras 8 horas previas de ayuno. Posteriormente el paciente debe ingerir lo más rápido posible el equivalente a 75 gramos de glucosa disuelta en agua. El resultado se evalúa luego de dos horas de la ingesta de dicha solución. (4,25)

### **3.7.3 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**

Es un marcador ampliamente utilizado para el diagnóstico de diabetes y prediabetes, así como un buen indicador del control glicémico en pacientes que han sido diagnosticados previamente. (5,26)

Esta prueba refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un periodo de dos a tres meses, ya que la glucosa se une mediante glicación no enzimática a la hemoglobina presente en los glóbulos rojos cuya vida media es de 120 días. La HbA1c juega un rol importante en el manejo glicémico de los pacientes y se correlaciona con las complicaciones micro y macro vasculares de la diabetes. (5,26)

La determinación de HbA1c resulta práctica, ya que para cuantificarla no se requiere de ayuno, sin embargo, su utilización como criterio diagnóstico de diabetes no está exenta de problemas. En primera instancia, esta prueba solo es fiable cuando se determina con un método estandarizado frente al método de referencia utilizado en el estudio DCCT (diabetes control and complications trial), lo que no siempre ocurre en los laboratorios clínicos. (4,5)

Además, en algunos pacientes con hemoglobinopatías y ciertos tipos de anemia, la correlación entre la HbA1c y el promedio de glucosa durante los dos o tres meses previos puede no ser adecuado y solo es posible establecer el diagnóstico con los valores de la glicemia como se expresó anteriormente. (4,5)

### **3.7.4 Péptido C**

La insulina se sintetiza a partir de la preproinsulina, una molécula de 110 aminoácidos, la cual pierde su péptido señal en el retículo endoplásmico de la célula  $\beta$  dando lugar a la

proinsulina, una molécula de 86 aminoácidos. Ciertas modificaciones ejercidas sobre la proinsulina por acción de enzimas proteolíticas dan lugar a la liberación de un segmento de 35 aminoácidos localizado en el centro de la molécula denominado péptido conector o péptido C, quedando libres los extremos N-terminal y C-terminal. Estos extremos tienen un total de 51 aminoácidos denominados cadena A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) las cuales están unidas entre sí mediante puentes disulfuro y conforman la molécula de insulina propiamente dicha. De este modo, la proteólisis de la proinsulina libera péptido C e insulina en cantidades equimolares. (27,28)

La medición del péptido C tiene varias ventajas sobre los inmunoensayos que miden niveles de insulina ya que su vida media en la circulación es entre dos y cinco veces más larga que la de la insulina. Por lo tanto, los niveles de péptido C son un indicador más estable de la producción de insulina endógena.(29)

El péptido C constituye una importante herramienta diagnóstica que evalúa la función residual de las células  $\beta$  y ha sido propuesto como un medio para la clasificación de diabetes. (29)

En los pacientes con diabetes tipo 1 en los que hay una destrucción de las células  $\beta$  y por lo tanto una nula producción de insulina, los niveles de péptido C son bajos e incluso indetectables. Por el contrario, en la diabetes tipo 2 en los que hay una resistencia periférica a la insulina, pero una producción adecuada de esta hormona, los niveles de péptido C pueden ser normales o incluso altos cuando se produce una hiperinsulinemia compensatoria. Sin embargo, este mecanismo compensatorio puede lesionar con el tiempo las células beta y como consecuencia declinaría la producción de insulina endógena dando lugar a niveles bajos de péptido C. (29,30)

Una peculiaridad ocurre en los pacientes con LADA, es los que los niveles de péptido C son menores que en los diabéticos tipo 2 pero mayores que los detectados en diabéticos tipo 1. (22)

### **3.8 Autoanticuerpos en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus**

En la DMT1 de naturaleza autoinmune, el proceso destructivo de las células  $\beta$  del páncreas puede durar varios años, y en este lapso es posible detectar en el suero de los

pacientes, inmunoglobulinas que reconocen antígenos de los islotes. Con etiología similar, en la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), también se detecta positividad para dichos autoanticuerpos. (7)

Los anticuerpos anti insulina son a menudo los primeros autoanticuerpos que aparecen en la diabetes autoinmune y se pueden detectar en el 80% de los pacientes menores de 10 años.(31)

Los autoanticuerpos contra GAD65 son los marcadores más sensibles para la DMT1 en la edad adulta, y se pueden encontrar en el 70 al 90% de pacientes al comienzo de este tipo de diabetes. Asimismo, estos anticuerpos son los más prevalentes en LADA. El 90% de los pacientes con LADA presentan anticuerpos anti-GAD y la mayoría de ellos son positivos varios años antes del diagnóstico. (31) Los autoanticuerpos contra IA2 se detectan en el 50 al 70% de los niños y adolescentes y en el 30 al 50% de los adultos con DMT1 recién diagnosticada, y aunque los anti-GAD se consideran los más prevalentes en los pacientes con LADA, los anti-IA2 se consideran biomarcadores más sensibles, sobre todo en pacientes con exceso ponderal. (9,31-33)

Los anti-ZnT8 son detectables en el suero de muchos niños con prediabetes y persisten hasta el desarrollo de la diabetes autoinmune, sin embargo, sus niveles disminuyen rápidamente durante los primeros años después del inicio de la enfermedad. Los anticuerpos anti-ZnT8 también se detectan en casi el 25% de los pacientes con LADA. (31)

Debido a su utilidad como apoyo diagnóstico, la sociedad española de diabetes recomienda para el cribado de la diabetes autoinmune, la determinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 siendo estos últimos sustituidos por los anti-IAA en pacientes menores a 10 años.(7)

### **3.9 Reacción catalizada por la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)**

La descarboxilasa del ácido glutámico es una enzima que cataliza la síntesis del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) a partir del aminoácido glutamato. El GABA es un neurotransmisor inhibitor en el cerebro adulto, pero en el cerebro en

desarrollo ejerce efectos tróficos que incluyen la proliferación celular y la maduración dendrítica a través de un efecto de despolarización. En las células  $\beta$ , GABA se produce en grandes cantidades e induce la despolarización de la membrana, por lo que aumenta la secreción de insulina, mientras que en las células  $\alpha$  induce la hiperpolarización de la membrana y suprime la secreción de glucagón. Estudios más recientes revelan que GABA también protege las células  $\beta$  humanas contra la apoptosis y aumenta su tasa de replicación. (34,35)

El anticuerpo dirigido contra la isoforma de 65 kd del GAD denominado GAD65, está implicado en una variedad de desórdenes neurológicos como el síndrome del hombre rígido y es el principal anticuerpo contra los islotes pancreáticos. Representa un importante marcador serológico de predisposición a DMT1 y otras enfermedades autoinmunes asociadas a esta patología, como enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, falla ovárica prematura, enfermedad de Addison y vitíligo. (34)



## 4 Diseño metodológico

### **Tipo de estudio:**

Descriptivo de corte transversal.

### **Área de estudio:**

Este estudio se llevó a cabo en el laboratorio clínico bacteriológico Moncada, ubicado en la ciudad de Managua, Nicaragua. Dicho laboratorio cuenta con las unidades de toma de muestras sanguíneas y bacteriológicas, hematología, uroanálisis, parasitología, bacteriología, inmunología y bioquímica clínica.

### **Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que asistieron al laboratorio clínico bacteriológico Moncada, Marzo-Mayo 2023.

### **Muestra y muestreo:**

La muestra se calculó mediante el programa estadístico Epidat, seleccionando la fórmula para calcular el tamaño de la muestra para proporciones cuando se desconoce la población del fenómeno que se va a investigar. Para ello, se consideró una prevalencia esperada de anticuerpos anti-GAD en pacientes con diabetes tipo 2 del 10.5% (36) un nivel de confianza del 95% y un error permisible del 5%, obteniéndose un total de 145 individuos. Sin embargo, únicamente se muestrearon 80 pacientes con DMT2 de forma no probabilística por conveniencia, esto en función de los pacientes que asistieron a realizarse exámenes al laboratorio clínico bacteriológico Moncada, y que además cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

**Fuente de información:** La fuente de obtención de la información fue primaria, ya que los datos se obtuvieron directamente de los participantes, mediante la aplicación de una ficha de recolección de datos. Asimismo, se tomaron los resultados de parámetros inmunológicos y bioquímicos como la medición de anticuerpos anti-GAD, niveles de péptido C basal y hemoglobina glicosilada, así como medidas antropométricas (índice de masa corporal y circunferencia de cintura).

### **Criterios de inclusión:**

Los criterios de inclusión empleados se tomaron del estudio Action LADA (37):

- ✓ Pacientes con diabetes tipo 2 que asistan al laboratorio clínico bacteriológico Moncada en el periodo de estudio.
- ✓ Que tengan entre 30-69 años de edad.
- ✓ Que tengan como máximo 5 años de haber sido diagnosticados con diabetes tipo 2.
- ✓ Que no hayan requerido tratamiento con insulina en los primeros seis meses luego de ser diagnosticados.
- ✓ Que participen de manera voluntaria en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes con diabetes gestacional
- ✓ Pacientes con diabetes secundaria a otras causas.

### **Instrumento y proceso de recolección de los datos**

El instrumento que se utilizó para la recolección de datos fue una ficha que constaba de dos incisos, el primero contenía información sobre las características socio-epidemiológicas de los participantes del estudio como la edad y sexo, y el segundo información sobre las características clínicas, como la edad al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de diabetes mellitus, antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes, tratamiento utilizado y parámetros antropométricos como peso, talla, estado nutricional basado en el cálculo del índice de masa corporal y circunferencia de la cintura. (Ver anexo 1)

### **Parámetros antropométricos**

#### **Estado nutricional de los pacientes:**

El estado nutricional se obtuvo a través del cálculo del índice de masa corporal el cual se define como el peso de un individuo en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. El peso y estatura de cada participante del estudio se determinaron en las instalaciones del laboratorio clínico bacteriológico Moncada, utilizando una báscula con

estadímetro, la cual se ubicó en una superficie uniforme para evitar un desnivel y por lo tanto errores de medición. Los pacientes se ubicaron descalzos en el centro de la plataforma de la báscula con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo.

### **Circunferencia de la cintura**

Este parámetro es útil para determinar obesidad central. Para realizar esta medición se utilizó un centímetro. El paciente se mantuvo de pie, con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado para, a continuación, rodear su abdomen con el centímetro a la altura del ombligo.

### **Obtención y procesamiento de las muestras**

Previo a la toma de muestras sanguíneas (procedimiento descrito en anexo 2) por parte del personal calificado de flebotomía del laboratorio clínico bacteriológico Moncada, se les explicó a los pacientes que deseaban formar parte del estudio, el objetivo del mismo. A su vez se les recomendó realizar un ayuno previo de 8 horas para garantizar resultados de calidad. Se recolectaron muestras de sangre venosa en tubos con gel separador y tubos con EDTA que fueron debidamente rotulados con un código asignado para cada participante y la fecha de la toma de muestra. El tubo con gel separador se centrifugó a 3,500 RPM durante 5 minutos para la obtención del suero, el cual se utilizó para la determinación de anticuerpos anti-GAD y niveles basales de péptido C y se almacenó en tubos Eppendorf a -20°C hasta su análisis. Las muestras en tubos con EDTA se emplearon para la determinación de hemoglobina glicosilada y se procesaron posteriormente a la toma.

Las muestras de suero almacenadas a -20°C, fueron transportadas posteriormente en termos con refrigerantes al laboratorio de Bioquímica Clínica, área de conocimiento de Ciencias Médicas UNAN-León, para ser analizadas.

**Detección de anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico (GAD):** para la detección de estos anticuerpos se utilizó un kit de ELISA de Euroimmun, que consta de una microplaca con pocillos recubiertos con reactivo de la descarboxilasa del ácido glutámico isoforma 65 kDa (GAD 65 kDa). En el primer paso de la reacción, los calibradores, los controles o las muestras de los pacientes se incuban en los pocillos, y

si son positivas, anticuerpos específicos de clase IgG se unen al GAD 65 kDa presente en los pocillos. Los anticuerpos unidos pueden actuar de forma divalente y formar un puente entre el GAD que recubre los pocillos y el GAD marcado con biotina, que se añade en un segundo paso de incubación. Para detectar la biotina unida, se lleva a cabo una tercera incubación usando avidina marcada con enzima (conjugado) que cataliza una reacción de color. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de anticuerpos anti GAD.

### **Procedimiento del ensayo**

1. Pipetear 25  $\mu$ l de los calibradores, controles o muestras en los pocillos de la placa de ELISA de acuerdo al protocolo de trabajo, cubrir la placa con una lámina de plástico e incubar a temperatura ambiente durante 1 hora en un mezclador de microplaca a 500 RPM.
2. Retirar la lámina de plástico y decantar el líquido de los pocillos.
3. Realizar 3 lavados con 350  $\mu$ l de buffer de lavado. Dejar el buffer de lavado en cada pocillo durante 30 a 60 segundos por ciclo de lavado y luego decantar el contenido de los pocillos.
4. Escurrir la microplaca sobre papel absorbente para eliminar todo el buffer de lavado residual.
5. Pipetear 100  $\mu$ l de GAD marcado con biotina en cada pocillo. Cubrir la placa e incubar a temperatura ambiente durante 1 hora en un mezclador de microplaca a 500 RPM.
6. Realizar los pasos 2 y 3.
7. Pipetear 100  $\mu$ l de conjugado en cada pocillo e incubar por 20 minutos en un mezclador de microplaca a 500 RPM.
8. Realizar los pasos 2 y 3.
9. Pipetear 100  $\mu$ l de sustrato e incubar por 20 minutos a temperatura ambiente.
10. Pipetear 100  $\mu$ l de solución stop a cada pocillo.
11. Leer la absorbancia de cada pocillo a 450 nm en el lector de ELISA dentro de los 15 minutos luego de haber añadido la solución stop.

### **Péptido C basal:**

Para la medición de la concentración basal de péptido C se empleó un kit de DiaMetra. El reactivo esencial requerido para el ensayo inmunoenzimático incluye anticuerpos específicos y con alta afinidad (conjugados con enzima e inmovilizados), con reconocimiento de epitopos distintos, en exceso, y antígeno nativo. En este procedimiento la inmovilización se produce durante el ensayo en la superficie de los pocillos de la microplaca mediante la interacción de la estreptavidina que recubre el pocillo con el anticuerpo monoclonal anti-péptido C biotinilado. Mezclando el anticuerpo monoclonal biotinilado, el anticuerpo conjugado con enzima y un suero que contiene el antígeno nativo, se produce la reacción entre el antígeno nativo y los anticuerpos sin competencia o impedimento estérico, para formar un complejo sándwich soluble.

### **Procedimiento del ensayo**

1. Pipetear 50  $\mu$ l de los calibradores, controles o muestras y 100  $\mu$ l del conjugado en los pocillos de la placa de ELISA de acuerdo al protocolo de trabajo, cubrir la placa con una lámina de plástico e incubar a temperatura ambiente durante 2 horas.
2. Retirar el contenido de cada pocillo y lavar 3 veces con 300  $\mu$ l de solución de lavado.
3. Escurrir la microplaca sobre papel absorbente para eliminar toda la solución de lavado residual.
4. Pipetear 100  $\mu$ l de sustrato e incubar la placa a temperatura ambiente y en oscuridad durante 15 minutos.
5. Pipetear 100  $\mu$ l de solución stop.
6. Leer la absorbancia a 450 nm en el lector de ELISA dentro de los 5 minutos luego de haber añadido la solución stop.

### **Hemoglobina glicosilada**

La formación de hemoglobina glicosilada ocurre de forma irreversible y progresiva en los eritrocitos y refleja el nivel promedio de glicemia de los tres meses previos. Esta prueba es estable debido a la vida media de 120 días de los eritrocitos, y tiene gran valor para evaluar el control glicémico a largo plazo en los pacientes diabéticos.

La hemoglobina glicosilada se determinó empleando el kit de reactivos de HumaMeter A1c. Este kit está diseñado para la determinación cuantitativa in vitro de hemoglobina glicosilada en sangre total obtenida por punción digital o de muestras de sangre venosas recolectadas en tubos con EDTA.

El kit de reactivos HumaMeter A1c combina la unión química de boronato a la hemoglobina glicosilada con el efecto de extinción de la fluorescencia que esta unión produce sobre un marcador fluorescente unido a la molécula de boronato. La concentración de la hemoglobina glicosilada total se determina a partir de la disminución inicial en la señal fluorescente. El conjugado boronato fluorescente se fija a la hemoglobina glicosilada lo que se mide observando una disminución en la fluorescencia del ingrediente activo. Se determina la relación entre la hemoglobina glicosilada y la total y el resultado se presenta en hasta dos unidades selectables por el usuario.

Los valores eAG se basan en un estudio de correlación que relaciona el %DCCT con el promedio de la concentración de glucosa en sangre del paciente, lo que da lugar a la fórmula publicada para obtener el eAG.

#### **Plan de análisis:**

Los datos se introdujeron y analizaron en el programa estadístico SPSS versión 22. Se describieron las características clínico-epidemiológicas, así como los hallazgos bioquímicos de la población en estudio, mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas como sexo, grupos de edad, estado nutricional y antecedentes familiares de diabetes, y mediante medidas de centro y de dispersión para las cuantitativas como la edad, circunferencia de cintura, niveles de péptido C basal y hemoglobina glicosilada. Se determinó la prevalencia de anticuerpos anti-GAD en la población en estudio siguiendo la fórmula:

$$\text{Prevalencia de anticuerpos anti - GAD: } \frac{\text{Número de individuos con anticuerpos positivos} \times 100}{\text{Total de individuos estudiados (población)}}$$

Para la comparación de los hallazgos bioquímico-clínicos como el estado nutricional, la edad al momento del diagnóstico de diabetes, la concentración de péptido C y el porcentaje de hemoglobina glicosilada según la presencia de anticuerpos anti-GAD, se realizaron análisis bivariados como la prueba de T-Student para muestras independientes o U de Mann Whitney si al menos una de las dos variables era numérica, y la prueba exacta de Fisher si ambas variables eran categóricas, considerando una significancia menor de 0.05.

Para el análisis de correlación entre el biomarcador de autoinmunidad anti-GAD y parámetros clínicos con los parámetros bioquímicos se empleó el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Esto se realizó con el fin de analizar el comportamiento o la relación entre las concentraciones de anti-GAD, péptido C basal, promedio de HbA1c y el tiempo transcurrido desde que el paciente fue diagnosticado con diabetes tipo 2.

#### **Consideraciones éticas:**

Los participantes fueron informados del propósito del estudio, y se les notificó que tanto la toma como el procesamiento de las muestras serían realizados por personal de laboratorio calificado y de vasta experiencia, así como los riesgos y beneficios de su participación, haciendo de su conocimiento que podían retirarse del estudio de manera libre cuando así lo decidieran manteniendo el principio de respeto por el individuo.

Se les explicó que su participación era voluntaria y que los datos obtenidos serían completamente confidenciales, protegidos por el investigador y utilizados únicamente con fines científicos y académicos. También se les informó que sus resultados serían entregados a cada uno de manera personal. Una vez comunicado todo lo anterior, se procedió a la firma del consentimiento informado y a la aplicación de la ficha para la obtención de datos y recolección de muestras. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del área de conocimiento de Ciencias Médicas.

## 5 Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Concepto operacional</b>	<b>Valor</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Años cumplidos</li> </ul>
Sexo		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hombre</li> <li>▪ Mujer</li> </ul>
Edad al momento del diagnóstico de diabetes mellitus	Edad en el momento en que el paciente fue diagnosticado con diabetes mellitus por algún médico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Años cumplidos al momento de ser diagnosticados con diabetes.</li> </ul>
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus	Años que han transcurrido desde que el paciente fue diagnosticado con diabetes mellitus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Años</li> </ul>
Antecedes familiares de diabetes mellitus	Parientes consanguíneos que padecen de diabetes mellitus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>
Antecedes familiares de enfermedades autoinmunes	Parientes consanguíneos que padecen de enfermedades autoinmunes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>
Antecedes personales de	Historia clínica de enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>



enfermedades autoinmunes	autoinmunes en los pacientes que forman parte del estudio.	
Estado nutricional	Cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la definición de la OMS.(38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bajo peso &lt;18.5 (kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Normopeso 18.5-24.9 (kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Sobrepeso 25-29.9 (kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Obesidad ≥ 30 (kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>
Circunferencia de cintura	Medición del perímetro abdominal como marcador de obesidad central según IDF. (39)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hombres ≥ 94 cm</li> <li>▪ Mujeres ≥ 80 cm</li> </ul>
Tratamiento	Uso de algún tratamiento (farmacológico o no) por parte del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformina</li> <li>▪ Glibenclamida</li> <li>▪ Otros hipoglicemiantes</li> <li>▪ Dieta</li> <li>▪ Ejercicio</li> <li>▪ Medicina natural</li> <li>▪ Insulina</li> <li>▪ Ninguno</li> </ul>
Anticuerpos anti-GAD	Anticuerpos dirigidos contra la descarboxilasa del ácido glutámico útiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Positivo ≥ 10 IU/ml</li> <li>▪ Negativo &lt; 10 IU/ml</li> </ul>

	en la clasificación de diabetes tipo LADA.	
Concentración de anticuerpos anti-GAD	Concentración de anticuerpos anti-GAD en suero.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IU/ml</li> </ul>
Concentración de péptido C	Concentración sérica de péptido C liberado por las células $\beta$ del páncreas durante la síntesis de insulina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ng/ml</li> </ul>
Hemoglobina glicosilada	Prueba que mide el promedio de glucosa en sangre de los tres meses previos a su determinación y que es útil para el control glicémico de los pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Porcentaje</li> </ul>

## 6 Resultados

En este estudio se captaron 80 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta, que acudieron al laboratorio clínico bacteriológico Moncada en el periodo de estudio con la finalidad de caracterizarlos inmunológica y bioquímicamente mediante la determinación de anticuerpos anti-GAD y parámetros bioquímico-clínicos.

En la tabla 1 se observa que la mayoría de la población estudiada se encuentra entre los 50 a 59 años de edad (38.8 %) predominando el sexo femenino (65.0%). De los 80 pacientes estudiados, el 81.3% tenía historial familiar de diabetes, el 13.8% antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes y el 2.5% antecedentes personales de las mismas. La mayoría de los pacientes tenían un estado nutricional de obesidad (43.8%), una media de edad de diagnóstico de diabetes de 47.35 años, una media de perímetro abdominal de 98.01 centímetros y un promedio de hemoglobina glicosilada y concentración de péptido C de 9.88% y 1.69 ng/mL respectivamente.

**Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de la población en estudio (n=80).**

<b>Características clínico-epidemiológicas</b>		<b>F (%)</b>
Edad en grupos	30-39 años	14 (17.5)
	40-49 años	20 (25.0)
	50-59 años	31 (38.8)
	60-69 años	15 (18.8)
Sexo	Femenino	52 (65.0)
	Masculino	28 (35.0)
Antecedentes familiares de diabetes	Si	65 (81.3)
	No	15 (18.8)
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	Si	11 (13.8)
	No	69 (86.3)
Antecedentes personales de enfermedades autoinmunes	Si	2 (2.5)
	No	78 (97.5)
Estado nutricional	Bajo peso	0 (0.0)
	Normopeso	15 (18.8)
	Sobrepeso	30 (37.5)
	Obesidad	35 (43.8)
		<b><math>\bar{x}</math> (DE)</b>
Edad a la que fue diagnosticado con diabetes.		47.35 (9.70)
Perímetro abdominal		98.01 (15.44)
Concentración de hemoglobina glicosilada		9.88 (2.38)
Concentración de péptido C		1.69 (1.15)

**F: frecuencia;  $\bar{x}$  : (media aritmética); DE: (desviación estándar).**

En la tabla 2 se observa que, de un total de 80 pacientes estudiados, el 5% expresó positividad para anticuerpos anti-GAD, predominando el sexo masculino (75.0 %) y el grupo de edad de 30 a 39 años (75.0 %).

**Tabla 2. Prevalencia de anticuerpos anti-GAD en la población de estudio según sexo y grupos de edad.**

<b>Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 (n=80)</b>		
	<b>Anti-GAD Positivo F (%)</b>	<b>Anti-GAD Negativo F (%)</b>
<b>Prevalencia global</b>	4 (5.0)	76 (95.0)
<b>Según sexo</b>		
Femenino	1 (25.0)	51 (67.1)
Masculino	3 (75.0)	25 (32.9)
<b>Según grupos de edad</b>		
30-39 años	3 (75.0)	11 (14.5)
40-49 años	0 (0)	20 (26.3)
50-59 años	1 (25.0)	30 (39.5)
60-69 años	0 (0)	15 (19.7)

Al comparar los hallazgos bioquímico-clínicos de los pacientes según el estatus positivo o negativo de anticuerpos anti-GAD, no se encontró diferencias significativas en cuanto al sexo ( $p = 0.121$ ), el tiempo transcurrido desde que fueron diagnosticados con diabetes ( $p = 0.946$ ), historial familiar de diabetes ( $p = 1.00$ ) y antecedentes familiares ( $p = 0.453$ ) y personales ( $p = 0.098$ ) de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los pacientes con positividad para anti-GAD eran significativamente más jóvenes al momento de haber sido diagnosticados con diabetes que los negativos (36.50 vs 47.90 años) ( $p = 0.021$ ), tenían un estado nutricional de normopeso ( $p = 0.001$ ), un menor perímetro abdominal (85.0 vs 102.32 cm) ( $p = 0.028$ ), índice de masa corporal (23.85 vs 29.20) ( $p = 0.006$ ) y concentración de péptido C (0.27 vs 1.38) ( $p = 0.002$ ), pero una mayor concentración de hemoglobina glicosilada (13.65 vs 9.15) ( $p = 0.030$ ) y, por lo tanto, un peor control glicémico. (Ver tabla 3)

**Tabla 3. Hallazgos bioquímico-clínicos de la población estudiada según presencia de anticuerpos anti-GAD.**

		Anticuerpos anti-GAD		p*
		Positivo F (%)	Negativo F (%)	
Sexo	Femenino	1 (25.0)	51 (67.1)	0.121
	Masculino	3 (75.0)	25 (32.9)	
Antecedentes familiares de diabetes	Si	4 (100.0)	61 (80.3)	1.00
	No	0 (0.0)	15 (19.7)	
Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune	Si	1 (25.0)	10 (13.2)	0.453
	No	3 (75.0)	66 (86.8)	
Antecedentes personales de enfermedad autoinmune	Si	1 (25.0)	1 (1.3)	0.098
	No	3 (75.0)	75 (98.7)	
Estado nutricional	Bajo peso	0 (0.0)	0 (0.0)	<b>0.001</b>
	Normopeso	4 (100.0)	11 (14.5)	
	Sobrepeso	0 (0.0)	30 (39.5)	
	Obesidad	0 (0.0)	35 (46.1)	
		<b><math>\bar{x}</math> (DE)</b>	<b><math>\bar{x}</math> (DE)</b>	<b>p**</b>
Edad a la que fue diagnosticado con diabetes		36.5 (6.56)	47.90 (9.54)	<b>0.021</b>
Perímetro abdominal		85.0 (11.52)	102.32 (15.18)	<b>0.028</b>
		<b>Mediana (Q1-Q3)</b>	<b>Mediana (Q1-Q3)</b>	<b>p***</b>
Índice de masa corporal		23.85 (21.40-24.82)	29.20 (21.62-62.15)	<b>0.006</b>
Concentración de hemoglobina glicosilada		13.65 (8.70-15.0)	9.15 (5.30-15.0)	<b>0.030</b>
Concentración de péptido C		0.27 (0.01-0.67)	1.38 (0.20-7.32)	<b>0.002</b>
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes		2.75 (1.0-5.0)	2.62 (0.2-5.0)	0.946

p\*: Prueba exacta de Fisher; p\*\*: T-Student; p\*\*\*: U de Mann-Whitney.

En la tabla 4 se describe la correlación entre el parámetro de autoinmunidad anti-GAD y los parámetros bioquímico-clínicos péptido C, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes y hemoglobina glicosilada.

Al correlacionar las concentraciones de anticuerpos anti-GAD y péptido C, se observa una correlación negativa escasa con tendencia a ser significativa, indicando que, al aumentar dichos anticuerpos, disminuyen los niveles séricos de péptido C ( $r=-0.214$ ,  $p=0.057$ ). Al establecer la correlación entre el tiempo transcurrido desde que los pacientes fueron diagnosticados con diabetes y el péptido C, se encontró una relación significativa escasa no significativa, lo cual indica que a medida que transcurren los años conviviendo con esta entidad clínica, disminuyen los niveles de péptido C ( $r=-0.206$ ,  $p=0.067$ ).

Asimismo, se encontró una correlación negativa ínfima no significativa entre el péptido C y el promedio de hemoglobina glicosilada ( $r=-0.040$ ,  $p=0.726$ ). Al correlacionar la concentración de anticuerpos anti-GAD con el promedio de hemoglobina glicosilada, se encontró una correlación positiva no significativa, indicando que a medida que aumenta la concentración de anticuerpos, aumenta la concentración de hemoglobina glicosilada ( $r=0.046$ ,  $p=0.685$ ). A su vez, al correlacionar este último parámetro bioquímico con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, encontramos una correlación positiva y significativa, es decir, que a medida que aumenta el tiempo post diagnóstico, aumenta respectivamente el promedio de hemoglobina glicosilada ( $r=0.254$ ,  $p=0.023$ ). Al establecer la correlación entre el tiempo de diagnóstico de diabetes y la concentración de anti-GAD se obtuvo una relación negativa ínfima no significativa, indicando que a medida que transcurren los años de evolución de la enfermedad, decrecen los títulos de anticuerpos ( $r=-0.032$ ,  $p=0.778$ ).

**Tabla 4. Correlación entre la concentración de anticuerpos anti-GAD y los parámetros bioquímico-clínicos.**

	Anti-GAD		Tiempo transcurrido post diagnóstico de diabetes.		Hemoglobina glicosilada	
	r	p	r	p	r	p
<b>Péptido C</b>	-0.214	0.057	-0.206	0.067	-0.040	0.726
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	0.046	0.685	0.254	0.023	-	-
<b>Tiempo transcurrido post diagnóstico de diabetes</b>	-0.032	0.778	-	-	-	-



## 7 Discusión

La diabetes autoinmune latente del adulto representa un reto diagnóstico debido a la naturaleza latente de la enfermedad, las características clínicas y genéticas que la sitúan entre la diabetes tipo 1 y 2, y la falta de oferta de pruebas por parte de los laboratorios clínicos para poder diagnosticarla.

En el presente estudio se estimó la prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto. Para ello se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal en el que se captaron pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 en la edad adulta que asistieron al laboratorio clínico bacteriológico Moncada en el periodo de estudio, y se determinó el parámetro de autoinmunidad anti-GAD y parámetros bioquímico-clínicos como las pruebas de péptido C basal para evaluar la función residual beta pancreática, hemoglobina glicosilada para evaluar el control glicémico, índice de masa corporal como indicador del estado nutricional y circunferencia de la cintura, con la finalidad de caracterizarlos inmunológica y bioquímicamente.

La prevalencia de anticuerpos anti-GAD en la población estudiada es del 5%, predominando el sexo masculino (75%) y el grupo de edad de 30 a 39 años (75%). Una prevalencia similar (4.4%) se reportó en Yemen, en un estudio en el que se captaron 270 pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 en la edad adulta, prevaleciendo el sexo masculino (58.3%) y una media de edad de 37 años. (40)

Asimismo, un estudio multicéntrico realizado en Italia en el que participaron 5,568 pacientes adultos con diagnóstico de diabetes tipo 2, reportó una frecuencia de anti-GAD análoga a la del presente estudio (4.95%) prevaleciendo en este caso el sexo femenino (52.54%) y una media de edad de 54.3 años. (41)

En países como Tanzania, China y Korea se reportan prevalencias de anticuerpos anti-GAD de 5.1%, 6.6% y 4.4% respectivamente, siendo coincidentes con la encontrada en este estudio. (42-44)

Según los datos reportados por la cohorte ADOPT, que comprendió a 4.357 personas con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente, reclutadas en América del Norte y 15 países de Europa, se encontró una prevalencia de anticuerpos anti-GAD general de 4,2% predominando el sexo masculino (55.8%). Las prevalencias por región fueron de 4,7% en América del Norte y de 3,7% en Europa, siendo similares a la del presente estudio. (45)

En México se reportó una prevalencia del 3.6% de anticuerpos anti-GAD correspondiendo el 100% de los casos al sexo femenino. (46)

Por otro lado, una prevalencia menor a la encontrada en este estudio se reportó en Turquía (1.5%) perteneciendo el 100% de los casos al sexo masculino, sin embargo, otros estudios han reportado prevalencias hasta del 31% en dicho país. (10)

Asimismo, se han reportado bajas prevalencias de anticuerpos anti-GAD en el norte de India (1.5%), en el sur de Asia (1.6%) y en los Emiratos Árabes Unidos (2.6%). (47-49)

Otros estudios epidemiológicos reportan prevalencias superiores a la del presente. Tal es el caso del estudio UKDPS-25 en el que se encontró una prevalencia de anticuerpos anti-GAD de 10% en 3,672 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. (50) En Nigeria, se reportó una prevalencia de 10.5%, predominando los casos positivos en el sexo masculino (71.0 %) y prevaleciendo el grupo de edad de 40 a 49 años. (36)

En una cohorte de pacientes europeos provenientes del action LADA, se encontró una frecuencia de anticuerpos anti-GAD del 8.8%, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexo.(51)

En el Norte de Finlandia se reportó una prevalencia de 9.3% predominando el grupo de edad menor a 45 años. (52)

Asimismo, estudios realizados en el sur de México, Perú y Argentina reportan prevalencias de 15.6%, 14.07% y 22.5% respectivamente. (23,53,54)

Las variaciones en las prevalencias de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente en la edad adulta en los diferentes países, pueden deberse al diseño de los diferentes estudios epidemiológicos, el tamaño de la muestra y las

técnicas de muestreo, el origen étnico y características de la población estudiada, factores genéticos como la predisposición a enfermedades autoinmunes, la edad al momento del diagnóstico de diabetes, los anticuerpos empleados para el diagnóstico y la sensibilidad y especificidad de los métodos de laboratorio utilizados en los análisis . (10)

Respecto a las diferencias observadas en la prevalencia según grupos de edad, es importante considerar los criterios de inclusión empleados en cuanto a la edad, y las variaciones en la prevalencia según sexo indican que LADA no tiene predilección por un sexo en específico, rompiendo el estigma de que las enfermedades autoinmunes afectan predominantemente a las mujeres. Un dato importante de destacar es que el 25% de los casos positivos para anti-GAD obtenidos en este estudio, tienen antecedentes familiares y personales de enfermedad autoinmune, lo cual pone en evidencia que el historial familiar de autoinmunidad podría jugar un rol importante en la detección de diabetes autoinmune latente en el adulto al considerarse un criterio de riesgo.

En cuanto a los hallazgos bioquímico-clínicos de la población en estudio según el estatus de anti-GAD, los pacientes positivos eran significativamente más jóvenes a la edad del diagnóstico de diabetes ( $p=0.021$ ), tenían un menor índice de masa corporal ( $p=0.006$ ) y estado nutricional de normopeso ( $p=0.001$ ), una menor circunferencia de la cintura ( $p=0.028$ ) y concentración de péptido C (como indicador de insulinodeficiencia) ( $p=0.002$ ) y una mayor concentración de hemoglobina glicosilada ( $p=0.030$ ) respecto a los pacientes negativos. Estos resultados son consistentes con los estudios epidemiológicos consultados. ((10,36,46,50,52,53,55)

El diagnóstico de diabetes LADA en edades más tempranas respecto a los adultos diagnosticados con diabetes tipo 2, puede ocurrir como resultado de un agotamiento precoz de las células beta pancreáticas productoras de insulina, que terminan por ser destruidas producto del proceso autoinmunitario latente de origen celular-humoral.

Alternativamente, se informó que las influencias genéticas son determinantes de la edad en el momento de la presentación en LADA. Se ha sugerido que la susceptibilidad de los pacientes de edad avanzada ( $\geq 60$  años) con LADA se asocia con un solo haplotipo HLA-DQ, mientras que la de los pacientes con LADA ( $< 60$  años) se asocia con múltiples

haplotipos HLA-DQ. Además, la mayor prevalencia de múltiples autoanticuerpos en pacientes más jóvenes puede ser una posible causa de aparición de la enfermedad en una etapa más temprana de la vida. (40)

La menor circunferencia de la cintura y el estado nutricional de normopeso encontrados en los pacientes con anti-GAD positivos, puede explicarse por la reducción de la secreción de insulina por el páncreas, que impide el ingreso de la glucosa a las células para generar energía, lo que conlleva a niveles altos de glucosa en sangre y por consiguiente a la pérdida de glucosa a través de la orina. Esto conduce a la pérdida de calorías y a la deshidratación, y, por lo tanto, a una rápida pérdida de peso. Además, la diabetes mal controlada puede causar pérdida de peso a través de la utilización de las grasas y del desgaste muscular para el aporte energético, por lo que la deficiencia de insulina que se encuentra en los pacientes con anticuerpos conduce a la disminución de la síntesis proteica y aumenta la proteólisis. (40)

El peor control glicémico observado en los pacientes con anticuerpos positivos evaluado mediante la hemoglobina glicosilada puede atribuirse a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ , que no permiten compensar la hiperglicemia crónica mediante la síntesis de insulina. Los bajos niveles de péptido C inherentes al proceso autoinmune, pueden disminuir aún más como resultado de la hiperglicemia suprafisiológica que incrementa la producción de radicales libres que propician la apoptosis de las células  $\beta$ , disminuyendo su función residual. (40)

Al correlacionar el parámetro de autoinmunidad anti-GAD con las concentraciones de péptido C, se obtuvo una correlación negativa ( $r=-0.214$ ) con tendencia a ser significativa ( $p=0.057$ ), lo cual indica que a medida que incrementan los niveles de anticuerpos, disminuye la función de las células  $\beta$  productoras de insulina y péptido C respectivamente. El mecanismo por el cual las células  $\beta$  pierden su función residual recae en el proceso autoinmunitario destructivo, por lo tanto, al tener títulos elevados de autoanticuerpos, dicho proceso se acelera. Estos resultados difieren con los reportados en un estudio realizado en Madrid, en el que refieren no haber encontrado correlación entre estos parámetros, sin embargo, en dicho estudio, se incluyeron pacientes que

tenían una pauta y dosis establecida de insulina, por lo que la función de las células  $\beta$  pudo haber sido preservada. (8)

En relación a los niveles de péptido C y el tiempo transcurrido desde que los pacientes fueron diagnosticados con diabetes, se obtuvo una correlación negativa ( $r=-0.206$ ) no significativa ( $p=0.067$ ), lo que sugiere que los niveles de péptido C disminuyen con el transcurso de los años y la evolución de la enfermedad. Esto es consistente con un estudio que plantea que luego de los tres años de diagnóstico de LADA, se observa una disminución clara de la síntesis y secreción de péptido C en pacientes con anti-GAD o ICA. Sin embargo, estos pacientes podrían presentar una falla de células  $\beta$  luego de los 5 años de diagnóstico e incluso, luego de 12 años según el título de anticuerpos y la progresión del proceso autoinmunitario. En pacientes con múltiples autoanticuerpos la disminución de péptido C suele ser aún más marcada y aparecer dentro de los primeros 5 años post diagnóstico. (56)

Así mismo, un estudio realizado en España en el que estratificaron los niveles de péptido C según la duración de la enfermedad, reporta que, en los primeros 36 meses post diagnóstico, los niveles decaían ligeramente, y que un efecto mayor era evidenciado luego de este tiempo. (57)

En este estudio no se encontró una diferencia significativa entre el péptido C y el tiempo transcurrido post diagnóstico de diabetes, debido probablemente a que el 66.6% de los pacientes captados son considerados diagnósticos recientes ( $\leq 3$  años), por lo tanto, su función  $\beta$  pancreática podría estar conservada, o bien, podría estar aumentada tratando de compensar la hiperglicemia crónica en casos de insulinoresistencia.

Al establecer la correlación entre las concentraciones de péptido C y promedio de hemoglobina glicosilada se obtuvo una correlación negativa ínfima ( $r=-0.040$ ) no significativa ( $p=0.726$ ), lo que sugiere que a medida que decrece el péptido C, aumenta el promedio de hemoglobina glicosilada. Esto difiere de lo reportado en un estudio realizado en Madrid, en el que se encontró una correlación negativa moderada y significativa ( $p < 0,001$ ) y con la reportada en el este de la India ( $p < 0,05$ ). (8,58)

Esta diferencia en los resultados puede ser debida al tiempo que tienen los pacientes de haber sido diagnosticados con diabetes, ya que en el presente estudio la mayoría son considerados nuevos diagnósticos ( $\leq 3$  años), en contraste con los estudios antes mencionados en los que se captaron pacientes incluso con más de 10 años de evolución de la enfermedad, por lo tanto, era más evidente el agotamiento y la disfunción de las células  $\beta$ .

Asimismo, al captar pacientes recién diagnosticados, estos podrían estar cursando con una insulinoresistencia marcada, lo cual aumentaría tanto los niveles de péptido C basal de forma compensatoria, así como los de hemoglobina glicosilada, por lo que no se observaría una correlación negativa en este caso. Además, los pacientes que tienen una buena adherencia al tratamiento podrían tener células  $\beta$  conservadas y por consiguiente una secreción de insulina adecuada y un mejor control glicémico. A su vez, pacientes con larga data de diagnóstico pueden tener una reserva funcional pancreática disminuida, pero estando en tratamiento adecuado, se puede intervenir en la formación de productos finales de glicación avanzada como la hemoglobina glicosilada.

En relación al promedio de hemoglobina glicosilada con la concentración de anticuerpos anti-GAD, se obtuvo una correlación positiva ínfima ( $r=0.046$ ) no significativa ( $p=0.685$ ), esto indica que, al aumentar la concentración de anticuerpos, aumenta el promedio de hemoglobina glicosilada, lo cual es inherente al proceso autoinmunitario y al agotamiento de las células  $\beta$  que terminan por fallar y por no compensar la hiperglicemia. En este estudio no se encontró una correlación significativa, dado al reducido tamaño de la muestra y por ende al reducido número de pacientes positivos para anti-GAD.

Cuando se correlacionó el tiempo transcurrido post diagnóstico y el promedio de hemoglobina glicosilada, se encontró una relación positiva moderada ( $0.254$ ) y significativa ( $p=0.023$ ), es decir que a medida que transcurren los años conviviendo con diabetes los pacientes pueden tener un peor control glicémico. Aunque el mecanismo por el cual el control glicémico puede empeorar es multifactorial (debido al incumplimiento del tratamiento, malos hábitos alimenticios, sedentarismo etc.), los pacientes con diabetes LADA son más propensos a un peor control debido al proceso autoinmune que termina por destruir las células  $\beta$ , y esto conlleva a un déficit de insulina y a fallas terapéuticas

tempranas. A su vez, el mayor tiempo de exposición a la hiperglicemia crónica no compensada, da lugar a la formación de productos finales de glicación avanzada, responsables de dar lugar a la mayoría de complicaciones de la diabetes.

Al correlacionar el parámetro de autoinmunidad anti-GAD con el tiempo transcurrido post diagnóstico de diabetes se obtuvo una correlación negativa ínfima ( $r=-0.032$ ) no significativa ( $p=0.778$ ), indicando que a medida que transcurren los años, los títulos de anticuerpos decrecen. Sin embargo, esta correlación es mínima y no significativa, debido a que la concentración de anticuerpos podría mantenerse estable en algunos pacientes hasta 10 años post diagnóstico. De hecho, se ha documentado que solo en el 59% de pacientes los anticuerpos desaparecen luego de 10 años de seguimiento, y que pueden existir fluctuaciones de positividad/negatividad en un 20% de pacientes alrededor de los 3 años de seguimiento. (32)

### **Limitaciones**

- Debido a limitantes económicas para la adquisición de los reactivos, no se pudo captar el número de pacientes necesarios para alcanzar una muestra representativa.
- A pesar de que los anticuerpos anti-GAD son los biomarcadores más prevalentes de diabetes latente autoinmune del adulto, es importante medir otro tipo de anticuerpos como los anti tirosina fosfatasa (IA2) que son los más sensibles para la detección de LADA y que además se consideran los principales biomarcadores en población con exceso ponderal como la estudiada en esta tesis, sin embargo, estos anticuerpos no lograron medirse por la falta de disponibilidad de estos reactivos en el país.

## 8 Conclusiones

- La prevalencia de anticuerpos anti-GAD en la población estudiada es del 5%, predominando el grupo de edad de 30 a 39 años, y el sexo masculino.
- Los pacientes con anticuerpos positivos eran más jóvenes al ser diagnosticados con diabetes, tenían un menor índice de masa corporal, perímetro abdominal y concentración de péptido C, pero un mayor promedio de hemoglobina glicosilada que los negativos.
- Existe una correlación negativa con tendencia a ser significativa entre los niveles de péptido C y anticuerpos anti-GAD, y una correlación positiva significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el tiempo post diagnóstico de diabetes.



## 9 Recomendaciones

### A futuros investigadores:

- Continuar con la labor investigativa de la diabetes autoinmune en la edad adulta.
- Realizar estudios en los que el tamaño de la muestra sea representativo.
- Medir al menos dos tipos de anticuerpos considerando las características de la población de estudio.

### Al personal de la salud:

- Ofertar e incluir el péptido C dentro de las pruebas de seguimiento de pacientes diabéticos con la finalidad de monitorear la producción endógena de insulina y por lo tanto la función residual de las células  $\beta$ .
- Sugerir la determinación de anticuerpos anti-GAD y péptido C en pacientes que debuten con diabetes en la edad adulta y que tengan criterios de riesgo para LADA, de esta forma se lograría instaurar una terapia adecuada y se reducirían las complicaciones a largo plazo.

## 10 Bibliografía

1. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-200.
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud [OPS/OMS]. Diabetes. [Internet]. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
3. Ministerio de salud [MINSA] (2023). [Internet]. Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua. 2023 [citado 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/>
4. Rubio Cabezas Ó, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc).* 1 de noviembre de 2012;77(5):344.e1-344.e16.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 13 de diciembre de 2011;35(Supplement\_1):S64-71.
6. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2009;94(12):4635-44.
7. Huici Moreno MJ, Herrera del Rey MT, Álvarez Ríos AI, Domínguez Pascual I, Infante Fontán R, León-Justel A, et al. Estudio de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes autoinmune en nuestro medio mediante ELISA. *Laboratorio Clínico.* 1 de abril de 2011;4(2):77-83.
8. Arranz Martín A, Lecumberri Pascual E, Brito Sanfiel MÁ, Andía Melero V, Nattero Chavez L, Sánchez López I, et al. Perfil clínico y metabólico de pacientes con diabetes tipo LADA atendidos en atención especializada en la comunidad de Madrid. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 1 de enero de 2017;64(1):34-9.
9. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J.* diciembre de 2018;42(6):451-64.
10. Tam AA, Ozdemir D, Bestepe N, Dellal FD, Bilginer MC, Faki S, et al. Low rate of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients followed for type 2 diabetes: A single center's experience in Turkey. *Arch Endocrinol Metab.* 29 de junio de 2020;64:584-90.
11. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther.* noviembre de 2008;88(11):1254-64.

12. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214-228.
13. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. *IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition* [Internet]. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
14. *Genetics of Diabetes | ADA* [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/diabetes/genetics-diabetes>
15. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One End of the Rainbow. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de mayo de 2006;91(5):1654-9.
16. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Diabetes.* diciembre de 2016;40(6):586-93.
17. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight Junctions, Intestinal Permeability, and Autoimmunity Celiac Disease and Type 1 Diabetes Paradigms. *Ann N Y Acad Sci.* mayo de 2009;1165:195-205.
18. M.J. Picón, F.J. Tinahones. Factores genéticos frente a factores ambientales en el desarrollo de la diabetes tipo 2.
19. Llorente CY, Miguel-Soca PE, Rivas VD, et al. Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. *Rev Cuba Endoc.* 2016;27(2):123-133.
20. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care.* 18 de junio de 2021;44(6):1243-51.
21. Banerjee S, Bytyci F. Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood (LADA): A Commonly Misdiagnosed Condition as Type II Diabetes Mellitus. *Medicine Journal.* 15 de enero de 2016;3(1):1.
22. Pollak C F, Vásquez A T. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Rev méd Chile.* noviembre de 2012;140(11):1476-81.
23. Taverna DM, Frechtel G, Poskus E, Perone M, Matejic A, Trifone L, et al. Diabetes autoinmune latente del adulto. *LADA.* 2012;46.
24. Prueba de glucosa en plasma en ayunas: *MedlinePlus enciclopedia médica ilustración* [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/19723.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19723.htm)

25. Prueba oral de tolerancia a la glucosa: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/19810.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19810.htm)
26. Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) [Internet]. National Library of Medicine; [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/a1c.html>
27. Ashby JP, Frier BM. Circulating C-Peptide: Measurement and Clinical Application. *Ann Clin Biochem.* mayo de 1981;18(3):125-30.
28. Prueba de péptido C: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-peptido-c/>
29. Johnny Ludvigsson. C-peptide in diabetes diagnosis and therapy. 1Divison of Pediatrics, Linkoping University, SE-58185 Linkoping, Sweden [Frontiers in Bioscience, Elite, 5, 214-223, January 1, 2013].
30. Péptido C | Lab Tests Online-ES [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/peptido-c>
31. EUROIMMUN AG [Internet]. 2021 [citado 4 de mayo de 2022]. Diabetes. Disponible en: <https://www.euroimmun.com/products/autoimmune-diagnostics/id/endocrinology/diabetes/>
32. Hernández M, Mauricio D. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review of Clinically Relevant Issues. En: Islam MdS, editor. *Diabetes: from Research to Clinical Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 16 de mayo de 2024]. p. 29-41. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1307). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2020\\_533](http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_533)
33. Lóriz Peralta O, Campos Bonilla B, Granada Ybern ML, Sanmartí Sala A, Arroyo Bros J, Alba Macías Y, et al. Detección de diabetes tipo LADA en pacientes diabéticos con exceso ponderal. ¿Es adecuado el tratamiento con metformina? *Aten Primaria.* 1 de marzo de 2007;39(3):133-7.
34. Ácido, Glutámico, Decarboxilasa, anti - GAD, 10366 [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://nohemylab.com/examen/613/Acido-glutamico-decarboxilasa-anti--gad>
35. Purwana I, Zheng J, Li X, Deurloo M, Son DO, Zhang Z, et al. GABA Promotes Human  $\beta$ -Cell Proliferation and Modulates Glucose Homeostasis. *Diabetes.* 13 de noviembre de 2014;63(12):4197-205.
36. Muazu SB, Okpe I, Anumah F. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults subset among type two diabetes mellitus patients in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2016;15(4):163-70.

37. Action LADA - [Internet]. [citado 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://actionlada.org/method/method.html>
38. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud [OPS/OMS]. Obesidad y sobrepeso. [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
39. Matía Martín P, Lecumberri Pascual E, Calle Pascual AL. Nutrición y síndrome metabólico. *Revista Española de Salud Pública*. octubre de 2007;81(5):489-505.
40. Al-Zubairi T, AL-Habori M, Saif-Ali R. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and its Metabolic Characteristics among Yemeni Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 13 de octubre de 2021;14:4223-32.
41. Maioli M, Pes GM, Delitala G, Puddu L, Falorni A, Tolu F, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *European Journal of Endocrinology*. octubre de 2010;163(4):541-9.
42. Manisha AM, Shangali AR, Mfinanga SG, Mbugi EV. Prevalence and factors associated with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 8 de julio de 2022;22(1):175.
43. Xiang Y, Huang G, Zhu Y, Zuo X, Liu X, Feng Q, et al. Identification of autoimmune type 1 diabetes and multiple organ-specific autoantibodies in adult-onset non-insulin-requiring diabetes in China: A population-based multicentre nationwide survey. *Diabetes Obesity Metabolism*. abril de 2019;21(4):893-902.
44. Park Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev*. noviembre de 2011;27(8):975-9.
45. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI, et al. Phenotypic Characteristics of GAD Antibody-Positive Recently Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 1 de diciembre de 2004;53(12):3193-200.
46. Lerman I, Granados J, Aguilar-Salinas C, Lobato M, Villa AR, Velasco ML, et al. Baja prevalencia de autoinmunidad (anticuerpos anti GAD +) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 de inicio temprano. *Rev Endocrinol Nutr*. 2010;18(4):170-5.
47. Sachan A, Zaidi G, Sahu RP, Agrawal S, Colman PG, Bhatia E. Low prevalence of latent autoimmune diabetes in adults in northern India. *Diabet Med*. junio de 2015;32(6):810-3.

48. Britten AC, Jones K, Törn C, Hillman M, Ekholm B, Kumar S, et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in a South Asian Population of the U.K. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2007;30(12):3088-90.
49. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PLoS One*. 7 de agosto de 2015;10(8):e0131837.
50. 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. *The Lancet*. 1 de noviembre de 1997;350(9087):1288-93.
51. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype. *Diabetes Care*. abril de 2013;36(4):908-13.
52. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1 de enero de 1999;48(1):150-7.
53. Nolasco-Rosales GA, Ramírez-González D, Rodríguez-Sánchez E, Ávila-Fernandez Á, Villar-Juarez GE, González-Castro TB, et al. Identification and phenotypic characterization of patients with LADA in a population of southeast Mexico. *Sci Rep*. 29 de abril de 2023;13:7029.
54. Deteccion de Diabetes Autoimmune Latente del Adulto (Lada) en Pacientes con Diagnostico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en el “Centro de Salud Pedro P. Diaz” en el Año 2012 [Internet]. [citado 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/items/c4cde712-16ed-43de-999c-59bc3a5faeb4>
55. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. febrero de 1986;35(2):237-41.
56. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. diciembre de 2005;54 Suppl 2:S68-72.
57. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metabolism Res*. septiembre de 2013;29(6):446-51.
58. Arya P, Husain N, Kumar C, Shekhar R, Prakash V, Hameed S, et al. C-peptide Level in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus on Oral Anti-diabetic Drugs. *Cureus*. 16(3):e56810.

## 11 Anexos

### Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León



Área de conocimiento Ciencias Médicas

Departamento de Ciencias Fisiológicas

Maestría en Bioquímica Clínica

**Prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Código de laboratorio:

#### I- DATOS EPIDEMIOLOGICOS GENERALES

**Nombres y apellidos:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Masculino \_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_

#### II- DATOS CLINICOS

---

1. ¿Qué edad tenía en el momento que fue diagnosticado con diabetes tipo 2?

2. ¿Tiene antecedentes familiares de diabetes?

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

3. ¿Tiene antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes?

Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_

4. ¿Padece usted de alguna enfermedad autoinmune?

Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_

**Parámetros antropométricos**

Peso en kg \_\_\_\_ Talla en metros\_\_\_\_ Índice de masa corporal \_\_\_\_ Estado  
nutricional\_\_\_\_Circunferencia de la cintura \_\_\_\_

**Tratamiento que utiliza**

Metformina\_\_\_\_Glibenclamida\_\_\_\_Otros hipoglicemiantes \_\_\_\_

Medicina natural \_\_\_\_ Dieta\_\_\_\_Insulina\_\_\_\_ Ejercicio \_\_\_\_



## **Anexo 2. Consentimiento informado**

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León**



**Área de conocimiento Ciencias Médicas**

**Departamento de Ciencias Fisiológicas**

**Maestría en Bioquímica Clínica**

**Estudio: Prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Código de laboratorio:

### **Contexto:**

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa de gran relevancia en salud pública y está asociada con disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. En nuestro país la clasificación de esta enfermedad en diabetes tipo 1 y 2 se realiza en base a la edad y sintomatología, pero debido al poco acceso a ciertas pruebas de laboratorio se excluyen otros tipos de diabetes, como la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) caracterizada por aparecer en individuos de 30 años a más, por compartir características clínicas con la diabetes tipo 1 y 2, por una pérdida lenta y progresiva de la función de las células beta del páncreas y por la presencia de anticuerpos anti-GAD contra dichas células.

Debido a que el diagnóstico de este tipo de diabetes es difícil, algunos pacientes adultos pueden ser erróneamente diagnosticados con diabetes tipo 2, pero constituyen realmente

una población de diabéticos tipo LADA y esto puede conducir a fallas terapéuticas, afectando la calidad de vida de los pacientes.

### **Objetivo del estudio**

Este estudio contribuirá a determinar la prevalencia de anticuerpos anti-GAD en pacientes adultos que han sido diagnosticados con diabetes tipo 2 y evaluar el comportamiento bioquímico clínico de estos pacientes, con el fin de brindar información a los médicos para que en un futuro realicen un mejor manejo de estos pacientes y así proporcionarles el tratamiento adecuado y, por lo tanto, una mejor calidad de vida.

### **¿Qué datos debe proporcionar usted durante el estudio?**

Si usted desea participar de manera voluntaria en este estudio, deberá contestar una encuesta realizada por el investigador que contiene preguntas relacionadas a factores epidemiológicos y demográficos como su edad y sexo, así como otras preguntas relacionadas a la diabetes mellitus, tales como: edad a la que fue diagnosticado con la enfermedad, si usa algún tratamiento farmacológico o no, su peso y talla etc. Contestar estas preguntas le tomará aproximadamente 5 minutos y usted puede rehusarse a contestar cualquiera de las mismas.

Una vez completado este paso, se procederá a realizar la toma de muestras de sangre por flebotomistas del laboratorio clínico bacteriológico Moncada mediante el procedimiento detallado a continuación:

- La sangre se extrae de una vena localizada en la parte interior del codo o el dorso de la mano.
- El sitio de venopunción se limpia con un desinfectante (alcohol).
- Se coloca un torniquete alrededor de la parte superior del brazo o área de venopunción con el fin de aplicar presión en la zona. Esto hace que la vena que está debajo se llene de sangre.
- Se introduce una aguja en la vena.
- Se recolectan aproximadamente 5cc de sangre en tubos estériles y herméticos.
- Se retira el torniquete y posteriormente la aguja.
- El sitio de punción se cubre con una curita para detener el sangrado.

**Riesgos:** durante y luego de la toma de muestras usted podría sentir un ligero dolor y sensación pulsátil, y podría aparecer un pequeño hematoma en casos de fragilidad capilar, así como enrojecimiento en el sitio de venopunción. El flebotomista que realizó la toma de muestras quedará atento a brindar orientaciones y recomendaciones en caso de que usted desee contactarlo ante cualquier eventualidad.

Posteriormente, las muestras de sangre serán analizadas para la detección de anticuerpos anti-GAD y la medición de los niveles de péptido C basal y hemoglobina glicosilada con el fin de evaluar la función residual de las células beta del páncreas y el control glicémico.

### **Beneficios**

1. Usted obtendrá los resultados de sus análisis de manera gratuita y personal.
2. Los resultados obtenidos contribuirán a un diagnóstico certero de diabetes autoinmune en la edad adulta, así como a un manejo terapéutico adecuado.
3. Aunque no es un beneficio directo, con su colaboración en este estudio se podrá tener el primer registro epidemiológico de pacientes con diabetes tipo 2 que tengan anticuerpos anti-GAD y que por lo tanto estén bajo la clasificación de diabetes LADA.

### **Confidencialidad**

La información que permite reconocerlo, incluyendo información personal y médica obtenida en este estudio, será mantenida bajo estricta confidencialidad y será utilizada únicamente con fines académicos y científicos. Su nombre no será revelado en ninguna publicación o evento científico.

Su participación es voluntaria y puede retirarse del estudio de manera libre en el momento que usted lo desee.

## **Consentimiento**

Yo doy por entendido que me han explicado verbalmente en un lenguaje que yo comprendo, la hoja de información del participante del estudio, y que el entrevistador me ha explicado la naturaleza y los propósitos de este estudio y los posibles beneficios y riesgos que se pueden esperar. Yo he tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta con respecto a los exámenes y procedimientos y todas las preguntas que formulé fueron respondidas a mi satisfacción.

**Si usted firma este consentimiento, significa que desea formar parte del estudio.**

---

Nombre del Participante

---

Firma

---

Nombre del investigador

---

Firma

### Anexo 3. Carta de Aprobación del Comité de Ética.



# Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

## Facultad de Ciencias Médicas

### UNAN - León

COMITE DE ÉTICA PARA INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS (CEIB)  
"DR. URIEL GUEVARA GUERRERO"

**FWA00004523 / IRB00003342**

León, 04 de julio del 2023

#### ACTA No. 270

**Lic. Eileen José Rivera Rivera**

**Investigadora**  
**S.M**

Estimada investigadora:

El CEIB le comunica que ha recibido su trabajo de investigación, para que sea avalado por este Comité, titulado: "Prevalencia de anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) como biomarcadores de diabetes latentes autoinmune del adulto (LADA), en diabéticos tipo 2 que asisten al laboratorio de Bioquímica Clínica, campus medico UNAN-León, Marzo-Junio 2023". Al respecto se le notifica que se aprueba dicho trabajo porque consideramos que se ajusta a las buenas prácticas clínicas, cumple con la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud vigente del país.

Como Comité de Ética, valoramos muy positivamente la importancia de este trabajo sobre este tema que será de utilidad, no quedando plasmado solo en recomendaciones. Copia de esta carta debe estar presente en el Protocolo e Informe final.

Sin otro particular, nos es grato suscribimos.

Atentamente,



**MSC. LUIS DUARTE SANCHEZ**  
Presidente de CEIB  
Facultad de CC. MM.



**MSC. FRANCISCA CANALES**  
Vice-Decana  
Facultad de CC.MM



**DRA. ROCHILT CASTELLÓN**  
Secretaria CEIB  
Facultad de CC. MM.

FWA  
07/02/2025

FUNDADO EN LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS UNAN - LEON NICARAGUA ABRIL DE 1995

2023. TODAS Y TODOS JUNTOS VAMOS ADELANTE

## Anexo 4. Carta de Permiso del Laboratorio Clínico Moncada.

### CONSTANCIA

#### **A quien corresponda:**

Por medio de la presente hago constar que yo LIC. ALBERTO MONCADA, gerente general de Laboratorio Clínico Bacteriológico Moncada, autoricé a LIC. EILEEN RIVERA bioanalista clínico, captar y recolectar muestras de pacientes que asistieran a este centro con el fin de llevar a cabo el estudio "Prevalencia de anticuerpos anti-GAD como biomarcadores de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2", que es requisito para la finalización del posgrado "Maestría en Bioquímica Clínica", Área de Conocimiento de Ciencias Medicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNÁN-LEÓN. Asimismo, autoricé usar el nombre del laboratorio en publicaciones académicas y para fines pertinentes que LIC. EILEEN RIVERA requiera.

Atentamente:



Lic. Alberto Moncada

Gerente general Laboratorio Clínico Bacteriológico Moncada