



Artículo original

Baja prevalencia de autoinmunidad (anticuerpos anti GAD +) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 de inicio temprano

Israel Lerman,* Julio Granados,** Carlos Aguilar-Salinas, Marlette Lobato,* Antonio R Villa,*** María Luisa Velasco,* Francisco J Gómez-Pérez*

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, metabólicas y la prevalencia de anticuerpos antiGAD + (diabetes doble), en pacientes adultos con DT2 de inicio temprano que asisten a una Institución de Salud en la ciudad de México. **Métodos:** Se incluyeron 83 pacientes con DT2 de inicio temprano en forma consecutiva. Se les realizó una historia clínica y estudios de laboratorio incluyendo anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anti GAD). **Resultados:** La edad media fue de 49 ± 12 años, 57.5% eran mujeres, 76.2% tenían historia familiar de diabetes y 68.8% antecedentes personales de obesidad. La diabetes se diagnosticó a los 32 ± 6 años y la duración promedio de la enfermedad fue de 17 ± 11 años. La mayoría de los pacientes (66.2%) cursaban con un pobre control glucémico ($HbA1c > 9.0\%$) y el 80% de los pacientes ya utilizaba insulina, que se inició en promedio 9 ± 9 años después del diagnóstico. La prevalencia de microalbuminuria o proteinuria clínica fue 43.8%, neuropatía periférica sintomática 30%, retinopatía proliferativa 25% y cardiopatía isquémica 9.8%. Sólo tres pacientes (3.6%) presentaron anticuerpos antiGAD +, los tres tenían criterios clínicos para sospechar DT2 e iniciaron tratamiento con insulina 5, 8 y 10 años después del diagnóstico. **Conclusiones:** Es poco común en nuestro medio ver pacientes adultos con DT2 de inicio temprano y anticuerpos antiGAD +. Esto, a diferencia de lo que ocurre en Instituciones pediátricas donde es cada vez más común encontrar pacientes con diabetes tipo 1 y un fenotipo asociado a resistencia a la insulina.

Palabras clave: Diabetes doble, diabetes tipo 2 de inicio temprano, acs. Anti GAD.

Abstract

Objective: To describe the clinical and metabolic characteristics and the prevalence of GAD antibodies (double diabetes) in early-onset T2DM patients attending a diabetic clinic in Mexico City. **Methods:** 83 patients with early onset T2DM were consecutively included. All had a medical history and blood and urine test including anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody titers. **Results:** Mean age was 49 ± 12 years, 57.5% were women, 76.2% had a family history of diabetes and 68.8% a personal history of obesity. Diabetes was diagnosed at the mean age of 32 ± 6 years with a mean diabetes duration of 17 ± 11 years. Most patients (66.2%) were in poor glycemic control ($HbA1c > 9.0\%$). Insulin was part of the treatment in 80% of the patients and was started in average 9 ± 9 years after diagnosis. The prevalence of microalbuminuria or clinical proteinuria was 43.8%, symptomatic peripheral neuropathy 30%, proliferative retinopathy 25% and ischemic heart disease 9.8%. Only three patients (3.6%) had + GAD antibodies, they had clinical criteria to suspect T2DM and started insulin 5, 8 and 10 years after the diagnosis was established. **Conclusions:** Is uncommon to see adult patients with early onset type 2 diabetes and positive GAD antibodies. This, is in contrast to what is observed in Pediatric Institutions were every day more common to see type 1 diabetic patients with an associated phenotype of insulin resistance.

Key words: Double diabetes, early-onset type 2 diabetes, GAD antibodies.

www.medigraphic.org.mx

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*** Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Fecha de recepción: 01-Septiembre-2010

Fecha de aceptación: 10-October-2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

Introducción

En México estamos experimentando un incremento progresivo y alarmante en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DT2), atribuido a los cambios en el estilo de vida y a la mayor predisposición genética de nuestra población. Es en el grupo de adultos jóvenes donde mayor ha sido el incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes en las últimas décadas.¹⁻⁴ Acorde con la Encuesta Nacional de Salud (ENSAnut 2006), la prevalencia de diabetes afecta al 5.8% de los individuos en el grupo de edad de 20 a 40 años que representan el 20.6% de todos los casos de diabetes en nuestro país.^{5,6} Este grupo se caracteriza por requerir tratamiento con insulina de manera más temprana y elevada frecuencia de complicaciones, al cursar con exposición más prolongada a la hiperglucemia.⁷ El perfil clínico varía acorde a diferentes reportes y en las diferentes poblaciones. Cohortes de estudios en la comunidad se caracterizan por mayor prevalencia de obesidad y el síndrome metabólico, en contraste pacientes detectados en las instituciones médicas suelen tener menor índice de masa corporal (IMC) y la mayoría son insulino-requirientes, producto probablemente de la mayor duración de la enfermedad y el descontrol glucémico crónico. Independientemente de la heterogeneidad de los casos, la deficiencia en la secreción de insulina es la responsable del inicio temprano de la enfermedad.⁸⁻¹⁰ Distinguir la DT2 de otros tipos de diabetes resulta más difícil en este grupo de edad. En la práctica clínica los datos que ayudan a distinguir la diabetes mellitus tipo 1 (DT1) de la (DT2) de inicio temprano son la edad al diagnóstico, el inicio brusco de la sintomatología, la tendencia a la cetosis, la ausencia de obesidad y la necesidad de tratamiento temprano con insulina. Zimmet¹¹ introdujo el término «latent autoimmune diabetes of adults» (LADA) para describir un subgrupo de adultos con fenotipo de DT2 con anticuerpos anti GAD (decarboxilasa del ácido glutámico) positivos y sin antecedentes de cetosis o pérdida de peso. A este tipo de pacientes también se les ha llamado diabetes tipo 1 de lenta progresión,¹² DT1 latente,^{13,14} diabetes doble^{15,16} y diabetes tipo 1.5.¹⁷⁻¹⁹ No encontramos estudios previos con respecto a la prevalencia de LADA o diabetes doble en población adulta mexicana.

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas y metabólicas y la prevalencia de anticuerpos anti GAD+ (diabetes doble) en pacientes con DT2 de inicio temprano que asisten a la clínica de diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Institución de tercer nivel de atención.

Sujetos y métodos

Sujetos

En la Clínica de diabetes del Instituto Nacional de la Nutrición, «Salvador Subirán», el 27.8% de los pacientes que se atienden regularmente cursan con DT2 de inicio temprano con base en la siguiente definición: diagnóstico clínico de diabetes tipo 2, edad al diagnóstico menor a los 40 años (casi todos se diagnosticaron después de los 20 años de edad), que no requirieran del uso de insulina en por lo menos los primeros 2 años a partir del diagnóstico y sin antecedentes familiares sugestivos de MODY (maturity onset diabetes of the young).

Se incluyeron en forma consecutiva 83 pacientes para el presente estudio. A todos se les realizó historia clínica y análisis de laboratorio. El estudio fue aprobado por el comité de ética y el consentimiento informado fue obtenido de cada uno de los participantes.

Estudios metabólicos

La evaluación incluyó química sanguínea, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada, anticuerpos antiGAD por método de quimioluminiscencia (Luminex) y recolección de orina de 24 hrs para determinación de microalbuminuria. La hemoglobina glucosilada se midió con el método de cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (VARIANT II Hemoglobin A1c con coeficiente de variación del 1.6%). La evaluación para microalbuminuria de 24 horas se realizó por el método de Nefelometría.

Definiciones

El diagnóstico de diabetes y sus complicaciones se establecieron de acuerdo a los criterios de la ADA.²⁰ Obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m².²¹ Hipertensión arterial se diagnosticó cuando la tensión arterial fue $\geq 130/80$ mmHg, o si estaba utilizando medicamentos antihipertensivos.²² Dislipidemia se definió acorde al Programa Nacional de Educación en Colesterol III.²³

Análisis estadístico

La muestra estudiada estuvo integrada por pacientes con DT2 de inicio temprano que acudieron de manera consecutiva a la consulta externa y que aceptaron participar en el estudio. La descripción se estableció con frecuencias relativas y absolutas (porcentajes). Los resultados se expresan como medias y DE. Estos análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 para Windows SPSS, Inc. Chicago, IL. USA.

Resultados

Características de los pacientes con (DT2) de inicio temprano

Prácticamente todos los pacientes tenían un pobre nivel educativo y provenían de un sector socioeconómico muy bajo. La edad media fue de 49 ± 12 años, 57.5% eran mujeres y IMC de 28.0 ± 5.3 kg/m²; 76.2% tenían historia familiar de diabetes en línea directa y 68.8% antecedentes personales de obesidad. La diabetes se diagnosticó a una edad media de 32 ± 6 años, con duración promedio de 17 ± 11 años al momento del estudio. La HbA1c promedio fue de $9.9 \pm 2.4\%$ y la mayoría de los pacientes (66.2%) se encontraban descontrolados (HbA1c > 9.0%). Como parte de su tratamiento 80% de los pacientes requerían de insulina (73% en combinación con hipoglucemiantes orales), misma que se inició en promedio 9 ± 9 años después del diagnóstico. El 50% tenían acantosis nigricans, 52.5% hipertensión arterial, 65% hipertrigliceridemia y 67.5% C-HDL bajo. Los pacientes tomaban en promedio 5 diferentes medicamentos (polifarmacia) incluyendo estatinas (43.7%), fibratos (47.5%), antihipertensivos (60%) y aspirina (70%). Refirieron algún episodio severo de hipoglucemia 11 pacientes (13.5%) y 10 (12.5%) mencionaron antecedentes de cetoacidosis.

Dos de cada tres pacientes presentaron por lo menos alguna de estas complicaciones asociadas a la diabetes: disfunción eréctil (64.7%), microalbuminuria o proteinuria clínica (43.8%), neuropatía periférica sintomática (30%), retinopatía proliferativa (25%), historia de pie diabético (12.5%) y cardiopatía isquémica (9.8%). La duración de la diabetes (> 20 años) fue la variable más importante asociada al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares ($p < 0.00001$). La mayoría de los pacientes (76.25%) tenían un familiar en primer grado con diabetes. Los pacientes que tenían antecedentes familiares de diabetes en ambos padres (23.7%), no tuvieron mayor frecuencia de complicaciones, no requirieron insulina en forma más temprana o presentaron otras diferencias clínicas en comparación a aquellos que refirieron antecedentes de tener uno o a ninguno de sus padres diabéticos.

Pacientes con «diabetes doble» (anticuerpos anti GAD positivos)

Sólo tres pacientes (3.6%) presentaron anticuerpos anti GAD positivos. Como se puede observar en el *cuadro I*, sus características clínicas y metabólicas fueron muy similares a las del resto del grupo; dos de los tres tenían historia personal de obesidad, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoprote-

Cuadro I. Características clínicas y metabólicas de pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano y anticuerpos anti GAD + (diabetes doble).

Variable	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	62	44	48
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
IMC (Kg/m ²)	30.0	22.0	35.0
Historia personal de obesidad	Sí	No	Sí
AHF + de diabetes tipo 2	Sí	Sí	Sí
Edad al diagnóstico	29	16	37
Duración de la diabetes (años)	33	28	11
HbA1c (%)	12.8	7.7	8.8
En tratamiento con insulina	Sí	Sí	Sí
Iniciaron la insulina (años después del diagnóstico)	5	8	10
Hipertensión arterial	No	Sí	Sí
Hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia	Sí	No	Sí
Retinopatía proliferativa	Sí	Sí	Sí
IRCT	No	Sí	Sí

teinemia e hipertensión arterial e iniciaron la aplicación de insulina a los cinco, ocho y 10 años a partir del diagnóstico. Los tres tenían historia familiar de diabetes tipo 2 en ambos padres. El genotipo DR3 y DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) fue determinado en los tres usando los promotores correspondientes. Dos de los tres resultaron ser heterocigotos para DR3 o DR4.

Discusión

La DT2 de inicio temprano representa una quinta parte de todos los casos de diabetes en México.⁵ Su proporción es mayor que la reportada en países desarrollados de Europa (6-12%), aunque menor a 26% en grupos indígenas de los Estados Unidos.^{24,25} El diagnóstico más temprano de la DT2 se relaciona estrechamente con la epidemia de obesidad en la infancia y la importante carga genética para DT2 en nuestra población.²⁶

Los pacientes con DT2 de inicio temprano, constituyen el 27.8% del total de pacientes con diabetes que se atienden regularmente en la clínica de diabetes del Instituto, se caracterizaron por tener antecedentes familiares de diabetes, antecedentes personales de obesidad y comorbilidades asociadas al síndrome metabólico. El descontrol glucémico importante, presente en la mayoría de estos

pacientes, se ve favorecido por una elevada prevalencia de depresión y la falta de adherencia al tratamiento.^{3,7} En Canadá, un estudio de seguimiento a largo plazo (20 años), de pacientes con DT2 de inicio en la adolescencia, reveló elevada mortalidad (9%) y morbilidad, con antecedentes de diálisis, ceguera y/o amputaciones en uno de cada 3 pacientes, frecuentes pérdidas de embarazos (38%) y muy pobre control glucémico.²⁷ El presente es un estudio transversal que incluye exclusivamente sobrevivientes y con una duración promedio de la diabetes de 17 años. No obstante tratarse de una población relativamente joven (edad promedio de 51 años), la mayoría presentaba complicaciones tardías de la enfermedad que si bien se encuentran en una proporción probablemente similar a la que observamos en pacientes con DT2 de inicio después de los 40 años, se presentan en una edad mucho más temprana, en plena actividad productiva y con un impacto mucho mayor para el paciente y su familia.

En un estudio previo en nuestra clínica, donde se compararon pacientes con DT2 de inicio temprano (36 ± 8 años al momento del estudio) versus pacientes con DT2 de inicio después de los 40 años (55 ± 9 años al momento del estudio), aquellos de inicio temprano estaban más descontrolados, con un menor IMC, cifras más bajas de péptido C y requerían insulina en mayor proporción como parte de su tratamiento.⁴ Por el contrario, en un estudio realizado en la comunidad,⁶ los pacientes con DT2 de inicio temprano, presentaron características clínicas y metabólicas similares a las de pacientes con DT2 de inicio más tardío.

En el presente estudio cuatro de cada cinco pacientes requerían ya del empleo de insulina, misma que se inició en forma tardía (en promedio nueve años después de establecido el diagnóstico) y después de varios años de descontrol glucémico. Los pacientes con DT2 de inicio temprano requieren habitualmente insulina en forma más temprana, dentro de la historia natural de la enfermedad.^{1-3,7}

Acorde con diversos estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa, la presencia de autoinmunidad está asociada con diabetes en alrededor del 10% de los pacientes que inician con diabetes después de los 40-50 años de edad.^{11,12,17,18} En contraposición con estos estudios, en el presente estudio, sólo encontramos anticuerpos antiGAD +, en sólo una minoría (3.6%), de los pacientes con DT2 de inicio temprano, dos de esos tres pacientes también presentaron patrones de HLA-DR asociados a autoinmunidad y sin evidencia clínica que permitiera clasificarlos como pacientes diabéticos tipo 1. Esta información es relevante, ya que está bien descrita la mayor sobreposición de ambos tipos de diabetes en edades más tempranas y por lo que hubiéramos esperado encontrar una mayor asociación con autoinmunidad (diabetes doble) en el presente estudio con

respecto a lo que pudiéramos observar en pacientes con DT2 diagnosticada después de los 40 años. Estos resultados tienen implicaciones importantes; es muy poco probable que la autoinmunidad sea un factor que contribuya al grave incremento en la prevalencia de DT2 de inicio temprano en nuestra población.

La diabetes tipo 2 de inicio temprano en la actualidad se diagnostica en 20-40% de los nuevos casos de diabetes en adolescentes de origen hispano en los Estados Unidos,²⁸⁻³⁰ algo similar se ha reportado en nuestro país (datos no publicados). En México la diabetes tipo 1 es relativamente poco común y representa tan sólo el 1% de todos los casos de diabetes. En niños y adolescentes con DT1 en nuestro país, la frecuencia de AHF positivos de DT2 es similar o discretamente mayor a la población general y un grupo significativo de estos pacientes son obesos, tienen características fenotípicas de DT2 y presentan al diagnóstico, hiperglucemia con menor grado de deficiencia de insulina.⁵ Pacientes adultos con DT1 constituyen el 16% de los pacientes con diabetes que se atienden en la clínica de diabetes de nuestra Institución, es común que tengan AHF de DT2 y casi una tercera parte presentan características clínicas asociadas al síndrome metabólico. Estos pacientes desde luego no fueron incluidos en el presente estudio dado que no reunieron los criterios de inclusión (tenían diagnóstico clínico de diabetes tipo 1, iniciaron la aplicación de insulina no más de un año después de haberse establecido el diagnóstico de diabetes y tenían tendencia a la cetosis). El término LADA puede favorecer problemas de interpretación. Acorde con la Sociedad de Inmunología y Diabetes el paciente con LADA por definición debe ser mayor de 30 años, positivo a por lo menos uno de los cuatro anticuerpos comúnmente detectados en la DT1 (acs. antiisloté [ICA], acs. antidescarboxilasa del ácido glutámico [GAD65], acs. antiproteína tirosina fosfatasa [IA-2], acs. antiinsulina) y no haber requerido del empleo de insulina en los primeros seis meses después de haberse establecido el diagnóstico.³¹ Hay desde luego niños obesos con una fisiopatología similar de su diabetes, que no tienden a la cetoacidosis y presentan autoanticuerpos,³² definir LADA por el criterio de edad resulta entonces arbitrario e incorrecto y por eso el término de diabetes doble (tener un mismo paciente ambos tipos de diabetes) es probablemente un poco más claro para la mayoría de estos casos. Marcadores genéticos y bioquímicos son útiles para apoyar el diagnóstico pero su costo es elevado y resulta poco práctico realizarlos en todos los pacientes.^{33,34}

La historia familiar de diabetes es un factor de riesgo importante tanto para DT1 como DT2, que se incrementa conforme mayor es el número de familiares afectados. Existe también la posibilidad que algunas variantes de

genes de susceptibilidad pueden estar involucrados en la patogénesis de ambos tipos de diabetes.³⁴ Los tres pacientes con anticuerpos anti GAD positivos tenían ambos padres con diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 (hay hipótesis no confirmadas que sugieren que una fuerte carga genética para DT2 pudiera ser un factor permisivo para DT1) y dos de estos pacientes tenían haplotipos asociados a autoinmunidad.

Conclusiones

En una clínica de diabetes de una institución de tercer nivel de atención médica en México, es muy poco común encontrar pacientes adultos con sospecha clínica de diabetes tipo 2 y anticuerpos anti GAD positivos. Esto a diferencia de lo que ocurre en instituciones pediátricas donde es cada vez más común encontrar pacientes con diabetes tipo 1 con un fenotipo asociado a resistencia a la insulina. Es muy poco probable que la autoinmunidad sea un factor que contribuya al grave incremento en la prevalencia de DT2 de inicio temprano en nuestra población.

Bibliografía

1. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaíz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005; 36: 188-196.
2. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
3. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clin North Amer* 2005; 52: 1579-1609.
4. Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Ordoñez-Sánchez ML et al. Early-onset type 2 diabetes: Metabolic and genetic characterization in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 220-226.
5. Jiménez-Corona A, Rojas R, Gómez-Pérez F, Aguilar-Salinas C. Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010; 52: S27-S35.
6. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002; 113: 569-574.
7. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003; 26: 2999-3005.
8. Hatunic M, Burns N, Finucane F, Mannion C, Nolan JJ. Contrasting clinical and cardiovascular risk status between early and later onset type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005; 2: 73-75.
9. Kim KS, Oh HJ, Kim JW et al. The clinical characteristics of the newly diagnosed early onset (< 40 years old) diabetes in outpatient's clinic. *Korean Diabetes J* 2010; 34: 119-125.
10. Ma L, Hanson RL, Que LN et al. PCLO variants are nominally associated with early-onset type 2 diabetes and insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2008; 57: 3156-3160.
11. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050-1064.
12. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 780-788.
13. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 1214-1219.
14. Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes in adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 536-538.
15. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ, Duncan LJP. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1977; 1: 1025-1027.
16. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1433-1437.
17. Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies but not the clinical phenotype help to identify type 1 1/2 diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1008-1013.
18. Naik RG, Brooks-Worrell B, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4635-4644.
19. Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3032-3038.
20. Expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
21. Whooley MA, Avins AL, Mirnada J, Browner WS. Case finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439-445.
22. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA et al. Assessment of diabetes related distress. *Diabetes Care* 1995; 18: 754-760.
23. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
24. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
25. Rios-Burrows N, Geiss L, Engelgau M, Acton K. Prevalence of diabetes among native American and Alaska natives 1990-1997. *Diabetes Care* 2000; 23: 1786-1790.
26. American diabetes association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.

27. Dean H, Flett B. Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: long-term follow-up in young adult years. *Diabetes* 2002; 51: A24.
28. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672.
29. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 709-729.
30. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
31. Zimmet P, Turner R, McCarty D et al. Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: B59-64.
32. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta-cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2954-2956.
33. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care* 2009; 32: 160-164.
34. Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 12217-12218.

Correspondencia:

Dr. Israel Lerman.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga Núm. 15.

Tlalpan, 14000. México, D.F. México.

Teléfono: 5731200 ext. 2405 Fax 55737378

E-mail: israelerman@gmail.com