

Anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA) y antiinsulina (AAI) en el síndrome hipoglicémico funcional reactivo

E. Cabrera-Rode¹, G. Molina¹, Oscar Díaz-Horta¹, O. Faget¹, A. Hernández¹, M. Vera¹, R. González¹, C. Arranz¹, D. Navarro¹, E. Gort², H. Caseres³, I. Márquez⁴, M. Romero⁵, P. González⁶, D. Machado⁷, A. Seuc¹

¹Instituto Nacional de Endocrinología.

²Hospital Pediátrico «Juan Manuel Márquez». ³Hospital General «Calixto García». ⁴Hospital Pediátrico «Balear».

⁵Hospital Pediátrico «Angel A. Aballí».

⁶Hospital Pediátrico «William Soler».

⁷Hospital Nacional «Enrique Cabrera». Cuba.

Correspondencia: Dr. Eduardo Cabrera-Rode, Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, Habana 10 400, Cuba.

Aceptado para publicación: Febrero 1996

RESUMEN. Se estudiaron 66 pacientes con síndrome hipoglicémico funcional reactivo (SHFR) con edades comprendidas entre 2-63 años ($26,2 \pm 15,3$). Se investigó la relación de los anticuerpos antiinsulina (AAI) y antiislotos pancreáticos (ICA) con los siguientes parámetros: edad, sexo, duración de los síntomas, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de diabetes y enfermedades autoinmunes e insulino-secreción durante la prueba de sobrecarga oral de glucosa (TTOG) de 6 horas. Se detectaron ICA y AAI en el 16,6% (11/66) y el 22,7% (15/66) de los pacientes, respectivamente. Los pacientes fueron caracterizados de forma clínica y bioquímica en tres grupos atendiendo a la presencia o no de estos anticuerpos. Encontrando los siguientes resultados: Grupo 1: pacientes ICA+ y AAI- con una disminución del IMC ($n = 11$). Grupo 2: pacientes ICA- y AAI+ caracterizados por niveles elevados de insulina inmunoreactiva (IRI), especialmente durante la tercera hora de la TTOG y con una gran área bajo la curva de insulinemia entre la segunda y cuarta horas ($n = 14$). Grupo 3: pacientes negativos para ambos anticuerpos y normoinsulinémicos en general ($n = 41$); es este grupo se detectaron dos subgrupos: 3a, constituido por cinco pacientes caracterizados por hiperinsulinismo postestimulación; todos fueron mujeres con mayor IMC y el 100% de ellos presentaba antecedentes de diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) en padres y en más de un familiar; los 36 restantes (grupo 3b) presentan las características de normoinsulinémicos e IMC normal. Nuestros resultados indican que un gran número de pacientes con SHFR presentan autoinmunidad a la insulina y a los islotos de Langerhans, así como presencia de hiperinsulinismo, por lo que dentro de este síndrome existe una heterogeneidad de pacientes. Esto podría llevar a una nueva clasificación del SHFR teniendo en cuenta los aspectos inmunológicos y clínicos-bioquímicos: Grupo 1: SHFR ICA+ con mayor riesgo a desarrollar la DMID; Grupo 2: SHFR asociado a anticuerpos antiinsulina; Grupo 3a: SHFR asociado a elevados factores de riesgo a desarrollar DMNID y Grupo 3b: SHFR de causa no determinada.

PALABRAS CLAVE: Síndrome hipoglicémico funcional reactivo; Diabetes mellitus; Anticuerpos antiislotos (ICA); Antiinsulina (AAI); Insulino-secreción.

ABSTRACT: We studied 66 subjects diagnosed as Functional Reactive Hypoglycemic Syndrome (FRHS) aged between 2 and 63 years (26.2 ± 15.3). Insulin Autoantibodies (IAA) and Islet Cell Antibodies (ICA) were determined and their relation to patient's age, sex, duration of symptoms, body mass index (BMI), family history of diabetes, autoimmune diseases, and insulin levels during an oral glucose tolerance test (OGTT) was investigated. IAA and ICA were present in the sera of 15 (22%) and 11 (16%) patients respectively. Patients were characterized clinically and biochemically into three groups based upon the presence of ICA and IAA. We found the following results: Group 1: ICA+ and IAA- patients characterized by low BMI ($n = 11$). Group 2: ICA- and IAA+ patients characterized by high levels of immunoreactive insulin, especially during the third hour in the OGTT and with a high area under the curve of insulin between the second and fourth hours ($n = 14$). Group 3: Patients negative for both antibodies and normoinsulinemic in general ($n = 41$). In this group we detected two subgroups: 3a formed by five patients with reactive hyperinsulinism characterized by 100% of family history of NIDDM and a high area under the curve of insulin during the OGTT; the rest of 36 patients (group 3b) characterized by normoinsulinemia and normal BMI. With these results we suggest the heterogeneity of the FRHS and a possible new classification based upon immunologic and clinical-metabolic parameters as follows: Group 1: FRHS ICA+ with high risk to develop IDDM. Group 2: FRHS associated to insulin autoantibodies. Group 3a: FRHS with high risk to develop NIDDM. Group 3b: FRHS of undetermined cause.

KEY WORDS: Functional reactive hypoglycemic syndrome; Diabetes mellitus; Islet Cell Antibodies (ICA); Insulin Autoantibodies (IAA); Insulin-secretion.

INTRODUCCIÓN

La hipoglicemia es un síndrome clínico con diversas causas en el cual los bajos niveles de glucosa en plasma eventualmente llevan a la neuroglicopenia⁽¹⁾. En la actualidad las hipoglicemias pueden dividirse en dos grandes grupos: aquellas que ocurren en situación de ayuno y las que ocurren en situación postprandial⁽¹⁾. Esta clasificación clásicamente considera que el primer grupo comprende a las enfermedades orgánicas, manifestadas primordialmente por síntomas neuroglicopénicos y que el segundo grupo incluye fundamentalmente a alteraciones funcionales, que se acompañan de síntomas adrenérgicos⁽¹⁾. Así, la hipoglicemia funcional reactiva suele presentarse después de la ingesta de alimentos, por lo que, en general, en su diagnóstico se ha venido utilizando la prueba de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) y la prueba de comida mixta^(2,3); la primera de ellas se ha cuestionado en los últimos años su utilidad en el diagnóstico de este síndrome^(2,3).

El primer caso descrito de la denominada «Hipoglicemia Espontánea Autoinmune» sin evidencias de administración de insulina exógena fue publicado por Hirata y cols. en 1970⁽⁴⁾. Desde entonces han aparecido varios informes en la literatura^(5,6-11). En este llamado síndrome hipoglicémico autoinmune se plantea una asociación con los AAI, sin previa exposición a la insulina exógena, donde la hipoglicemia ha sido una característica distintiva, presumiblemente debido a la liberación de la insulina de los AAI en un momento inoportuno^(4,5,12-16), o porque los anticuerpos antiinsulina prolongan la vida media de la insulina en el plasma^(17,18). Ha sido postulado que quizá

los anticuerpos AAI causen una hipoglicemia post-prandial retardada^(17,19).

En 1987 se describió un caso con «síndrome autoinmune a la insulina» con historia de enfermedad de Graves⁽²⁰⁾. Presentaba una intolerancia a la glucosa oral con tendencia a sufrir episodios de hipoglicemia espontánea, donde no se determinó si la intolerancia a la glucosa era debida a daño pancreático o a la disminución de la actividad insulínica causada por la unión de la misma a autoanticuerpos antiinsulina. En secciones de páncreas obtenidas por cirugía no se observó la presencia de insulinitis; sin embargo, en el suero de la paciente se hallaron anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA)⁽²⁰⁾. Estudios recientes sugieren que la presencia de ICA y AAI puede ser usada en la predicción de individuos con posibilidad de desarrollar la diabetes tipo I⁽²¹⁻²⁴⁾.

Basado en lo anterior, nuestro grupo se propone conocer la frecuencia de ICA y AAI en pacientes con síndrome hipoglicémico funcional reactivo (SHFR), así como caracterizar de una forma clínica y bioquímica a estos pacientes de acuerdo a la presencia de estos anticuerpos, con el fin de determinar si la combinación de los factores inmunológicos y las características clínicas-bioquímicas permiten identificar subgrupos de pacientes con características similares que sirvan como base para un nuevo enfoque fisiopatológico del SHFR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 66 pacientes con síndrome hipoglicémico

funcional reactivo (SHFR) con edades comprendidas entre 2-63 años ($26,2 \pm 15,3$), que presentaron síntomas de hipoglicemia, dependiente de descarga adrenérgica y alivio de los mismos por administración de carbohidratos⁽¹¹⁾, con comprobación de hipoglicemia (glucemia menor o igual a 2,2 mmol/l) durante la sobrecarga oral a la glucosa a test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) después de la segunda hora de estimulación⁽¹¹⁾. Es conocido que la TTOG, en general, ha sido cuestionada en el diagnóstico del SHFR^(2,3), pero en nuestro estudio la utilizamos con el objetivo de confirmar la presencia de hipoglicemias funcionales reactivas.

Se excluyeron aquellos síndromes hipoglicémicos que consumieran medicamentos con efectos hipoglicémicos (metimazol, alfa-mercaptopropionil glicina, glutatión y D-penicilamina)^(11,13), además de aquellos con hipoglicemias de causa orgánica: insulinoma o neoplasias no pancreáticas, hepatopatías, nefropatías, hipotiroidismo primario, insuficiencia adrenal, insuficiencia adeno-hipofisaria, cirugía gastrointestinal y malnutrición de inclusión anteriormente mencionados y que no presentaron hipoglicemia durante la TTOG.

Métodos

Junto a la historia clínica se recogió: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC): peso (kg)/talla (m^2), duración de la sintomatología, antecedentes familiares de diabetes mellitus, hipoglicemia, así como de enfermedades asociadas, con especial atención a aquellas autoinmunes (enfermedad de Graves, de Hashimoto, vití-

TABLA I FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-ISLOTES PANCREÁTICOS (ICA) Y ANTI-INSULINA (AAI) EN PACIENTES CON SÍNDROME HIPOGLUCÉMICO FUNCIONAL REACTIVO (SHFR)

Anticuerpos	AAI		Total N (%)
	Positivo	Negativo	
Positivo ICA	1	10	11 (16,6)
Negativo	14	41	55 (83,0)
Total N (%)	15 (22,7)	51 (77,0)	66 (100)

ligo, artritis reumatoidea, etc.) y medicamentos usados habitualmente.

Se determinó glicemia e insulínemia durante la TTOG, anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA), antiislotos fijadores de complemento (CF-ICA) y antiinsulina (AAI).

Se realizó análisis clínico y prueba de ayuno de 72 horas para descartar hipoglicemias orgánicas en dos pacientes con cifras bajas de glicemia en ayunas, así como estudios de imágenes y pruebas funcionales hepáticas en los casos que fue necesario.

Estudio del metabolismo hidrocarbonado

Se determinaron glicemias por el método de glucosa oxidasa⁽²⁵⁾ durante la TTOG oral de 6 horas (0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas) según los criterios de la OMS: (75 g en 250-300 ml de agua para adultos y 1,75 g/kg de peso para niños, hasta un máximo de 75 g⁽²⁶⁾). La insulínemia durante la TTOG oral de 6 horas (0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas) se determinó por radioinmunoensayo⁽²⁷⁾, detectando insulina inmunorreactiva total (IRI). Se consideró hiperinsulinismo cuando los valores de IRI postestimulación fueron superiores a 100 µU/ml.

Las áreas bajo las curvas de glicemia e insulínemia fueron calculadas por el modelo matemático de Tai⁽²⁸⁾:

$$Area = 1/2 \sum^n (Y_i + Y_{i-1}) * (X_i - X_{i-1})$$

$$i = 1$$

donde

Y = Valores de glicemia o insulínemia según el área de que se trate y,

X = Valores de las horas en que se midieron dichas glicemias o insulínemias.

Anticuerpos

Anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA) y fijadores de complemento (CF-ICA):

Los ICA se determinaron por el método de inmunofluorescencia indirecta, utilizando páncreas congelado humano del grupo sanguíneo 0 y un anticuerpo anti-IgG humano conjugado con fluoresceína (FITC-anti-IgG) como sistema revelador⁽²⁹⁾. Se realizó la titulación de los sueros y los resultados se expresaron en unidades JDF (Juvenil Diabetes Foundation) por comparación de la dilución final de cada suero ICA+ con una curva de dilución calibrada con un suero de referencia internacional aceptado por los talleres

de mejoramiento del ICA, presentando nuestro laboratorio una validez de 75%, consistencia de 50%, sensibilidad de 75%, y especificidad del 75% en el VIII taller internacional de ICA en 1993 (Universidad de Florida). Los sujetos ICA ≥ 10 unidades JDF fueron considerados positivos. Los CF-ICA se determinaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo anti-C3 humano conjugado con fluoresceína (FITC-anti-C3) como sistema revelador, empleando secciones congeladas del mismo páncreas humano como sustrato anteriormente mencionado⁽³⁰⁾.

Anticuerpos antiinsulina (AAI):

La detección de los AAI se realizó por un método radioisotópico competitivo utilizando insulina humana⁽³¹⁾. Se consideraron como positivos aquellos valores superiores a 40 nU/ml.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de las variables clínicas y bioquímicas en los distintos grupos estudiados se utilizó la prueba de Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W para dos colas, test de Fisher y chi-cuadrado. Se realizó un análisis de conglomerado (cluster

TABLA II CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SHFR DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS (ICA Y AAI)

Característ. clínicas	Grupo 1 (n = 11)		Grupo 2 (n = 14)		Grupo 3 (n = 41)	
Edad media ± DS	18,7 ± 13,13		27,8 ± 15,9		27,6 ± 15,3	
Sexo (F/M)	6/5		7/7		28/13	
Tiempo de evolución media ± DS	2,2 ± 2,0		1,6 ± 1,2a		5,3 ± 7,4	
IMC media ± DS	17,5 ± 2,1bc		22,1 ± 4,4		22,5 ± 5,1	
<i>Hipoglicemia:</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Ayunas (AY)	0	-	0	-	2	4,9
AY/Reactiva	2	18,2	3	21,4	9	21,9
Reactiva	9	81,9	11	78,6	30	73,2

Grupo 1: SHFR ICA+ y AAI-. N: Número de casos con hipoglicemias. Grupo 2: SHFR ICA- y AAI+. Grupo 3: SHFR ICA- y AAI-. a: p = 0,041 vs Grupo 3. b: p = 0,0079 vs Grupo 2. c: p = 0,0036 vs Grupo 3.

analysis) para detectar subsíndromes dentro de la población estudiada con las siguientes variables: ICA, AAI, IMC, insulinemia: áreas 0-6 h, áreas 0-2 h, 2-4 h, 4-6 h; al ser el peso relativo de las variables igual, las mismas fueron estandarizadas; se empleó la distancia euclídeana y el método de aglomeración «between average». Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS/PC+, versión 3.1.

RESULTADOS

Al analizar la frecuencia de positividad de ICA y AAI en pacientes con síndrome hipoglicémico funcional reactivo (SHRF) encontramos su presencia en 16,6% (11/66) y en el 22,7% (15/66), respectivamente (Tabla I). De los pacientes ICA+ el 45% (5/11) fija-ba complemento CF-ICA).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos atendiendo a la presencia o no de ICA y AAI:

- Grupo 1: Síndrome hipoglicémico funcional reactivo, ICA+ y AAI-
- Grupo 2: Síndrome hipoglicémico funcional reactivo, ICA- y AAI+
- Grupo 3: Síndrome hipoglicémico funcional reactivo, ICA- y AAI-

Al comparar las características clínicas de los diferentes grupos de pacientes con SHFR (Tabla II), los pacientes del Grupo 1 presentaron valores de IMC inferiores a los del Grupo 2 ($p = 0,0079$) y del Grupo 3 ($p = 0,0036$). En esta misma tabla observamos que el Grupo 2 presentaba una menor duración de los síntomas que el Grupo 3 ($p = 0,041$).

La tabla III muestra la frecuencia de hiperinsulinismo en cada uno de los grupos estudiados donde se observa que el Grupo 2 presenta un elevado nivel de IRI durante la TTOG de 6 horas en comparación al Grupo 3 ($p = 0,0016$). En relación a los antecedentes familiares de diabetes mellitus, el Grupo 3 presentó un alto porcentaje de antecedentes paternos con DMINID en relación

al Grupo 1 ($p = 0,019$) (Tabla IV). En cuanto a los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes y síndrome hipoglicémico no encontramos diferencias entre los grupos estudiados (Tabla IV).

Los cinco pacientes del Grupo 3 (grupo 3a) que presentaron hiperinsulinismo (Tabla III) eran todos ellos del sexo femenino y presentaban un aumento del IMC ($38,0 \pm 10,6$) en relación al resto de los pacientes sin hiperinsulinismo del mismo grupo ($26,1 \pm 15,4$) ($p = 0,040$) (grupo 3b). Asimismo, los cinco presentaban al menos uno de los progenitores y más de un familiar (de segundo grado) con antecedentes de diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), en comparación con los Grupos 1 y 2 (Tabla IV), así como aquellos con SHFR sin hiperinsulinismo (grupo 3b) (datos no mostrados).

En relación a los valores de IRI en cada una de las horas analizadas durante la TTOG de 6 horas (media y desviación estándar) de los distintos gru-

TABLA III FRECUENCIA DE HIPERINSULINISMO EN LOS PACIENTES CON SHFR DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS (ICA Y AAI)

	Grupo 1 (n = 11)	Grupo 2 (n = 14)	Grupo 3 (n = 41)
Hiperins. N (%)	3 (27,3)	8 (57,1) ^a	5 (12,2)

Grupo 1: SHFR ICA+ y AAI-. Grupo 2: SHFR ICA- y AAI+. Grupo 3: SHFR ICA- y AAI-.

^a p = 0,0016 vs Grupo 3.

pos estudiados, fueron en el Grupo 2 elevados fundamentalmente en la hora 3 ($75,5 \pm 79,5 \mu\text{U/ml}$) en relación con el Grupo 1 ($23,5 \pm 18,7 \mu\text{U/ml}$) ($p = 0,045$) y el Grupo 3 ($40,9 \pm 62,2 \mu\text{U/ml}$) ($p = 0,016$) (Figura 1). Al comparar los valores de IRI durante las horas de la TTOG, observamos que dentro del Grupo 3 existía gran variabilidad de datos, debido a un reducido número de pacientes ($n = 5$), que presentaron un hiperinsulinismo postestimulación (grupo 3a).

La tabla V muestra las áreas bajo las curvas de glicemia e insulinemia en los pacientes con SHFR según la presencia de anticuerpos (ICA y AAI) durante la TTOG de 6 horas; el Grupo 2 presentó una mayor área bajo la curva de insulina, principalmente en las horas 2 y 4 en relación al Grupo 3.

En la tabla VI se presentan los tres grupos estudiados y la solución con 8 conglomerados según el análisis de conglomerados.

Como se observa, tres de los ocho conglomerados clasifican «correctamente» a 56 de los 66 pacientes estudiados (84,8%). En esta misma tabla observamos también como el 100% de los pacientes del Grupo 1 fueron caracterizados homogéneamente por la prueba de conglomerado; en los Grupos 2 y 3 se encontró que el 78,6%

y 82,9%, respectivamente, fueron agrupados por presentar características similares.

En el Grupo 2 sólo se detectan tres pacientes atípicos agrupados en dos conglomerados, uno de dos sujetos y otro de un paciente debido a que los dos primeros presentaban una gran área bajo la curva de insulinemia, principalmente entre las horas 4-6 y el tercer paciente presentaba altos niveles de AAI (1.000 nU/ml) y una gran área bajo la curva de insulinemia, principalmente entre las áreas de 0-2 y 2-4. En el Grupo 3 encontramos siete pacientes atípicos en los cuales seis se agrupaban en dos conglomerados, el primero caracterizando al 60% (3/5) de los del Grupo 3 con hiperinsulinismo (grupo 3a) (Tabla III) y una gran área bajo la curva de insulinemia durante las 0-6 horas de la TTOG, así como un incremento fundamentalmente del área de 0-2 (Tabla III). El segundo conglomerado caracterizaba a aquellos pacientes con un IMC elevado incluyendo a uno de los sujetos que presentaban hiperinsulinismo fundamentalmente a la hora 3; el séptimo sujeto se agrupaba en un conglomerado independiente por presentar hiperinsulinismo durante todas las horas postestimulación con un IMC normal (23,1).

DISCUSIÓN

Son pocos los trabajos que han estudiado un gran número de pacientes con síndrome hipoglicémico para conocer mejor la fisiopatología de esta entidad. Nuestros datos indican que el SHFR puede cursar con AAI+, ICA+, así como ICA- y AAI- con y sin hiperinsulinismo, por lo que dentro de este síndrome existe una gran heterogeneidad de pacientes.

Con la combinación de los parámetros inmunológicos y clínico-bioquímicos analizados en nuestro estudio, se podría caracterizar al SHFR de la siguiente forma:

1. **Síndrome hipoglicémico funcional reactivo con alto riesgo a desarrollar DMID:** pacientes positivos para anticuerpos anti-islotos (ICA) y con un IMC bajo (Grupo 1).
2. **Síndrome hipoglicémico funcional reactivo autoinmune a la insulina:** pacientes con presencia de autoanticuerpos antiinsulina (AAI), niveles de IRI, fundamentalmente a la tercera hora posterior de la sobrecarga oral a la glucosa y una mayor área bajo la curva de insulinemia durante el intervalo de 2 a 4 horas (Grupo 2).
3. **Síndrome hipoglicémico funcional reactivo con alto riesgo a**

desarrollar DMNID: pacientes negativos para AAI e ICA, hijos de diabéticos no insulino-dependientes, predominantemente del sexo femenino con hiperinsulinismo en ayunas y postestimulación después de una TTOG, con una gran área bajo la curva de insulinemia durante las 6 horas de la TTOG (Grupo 3a).

4. **Síndrome hipoglicémico funcional reactivo no determinado:** pacientes con causa no determinada, negativos para AAI e ICA, sin hiperinsulinismo (Grupo 3b).

En la literatura revisada no existen datos sobre la frecuencia de los AAI e ICA dentro del síndrome hipoglicémico.

Hirata y cols.⁽⁴⁾ en 1970 describieron el primer paciente con hipoglicemia debido a anticuerpos antiinsulina, que tras el informe del segundo caso en Japón⁽³²⁾ fue denominado «síndrome autoinmune a la insulina». Desde entonces varios informes han aparecido en la literatura que, en general, describen a un reducido número de pacientes^(5,6-11), con la excepción de los estudios realizados por Japón⁽⁵⁾. En la actualidad se han descrito 190 casos del síndrome hipoglicémico autoinmune a la insulina (SHAI) durante los últimos 20 años, comparado con sólo aproximadamente 20 en Europa; esta diferencia refleja un efecto de las razas en el desarrollo de esta enfermedad⁽⁵⁾, o una menor investigación de tal entidad. En cambio, en nuestro trabajo se encontró un 22,7% (14/66) de pacientes con SHAI del total de SHFR del estudio multicéntrico, a pesar de que nuestra población presentó una alta heterogeneidad desde el punto de vista racial.

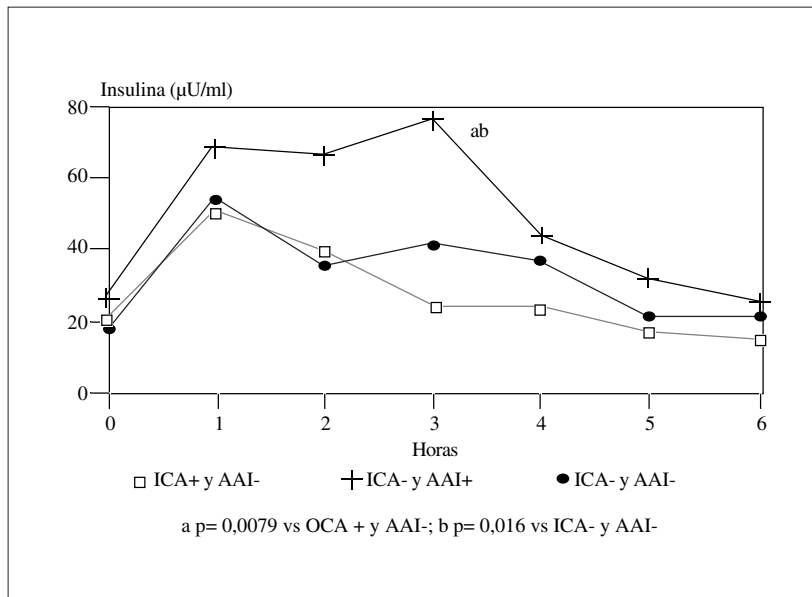


Figura 1. Valores de insulina (media) durante la TTOG en los diferentes grupos de pacientes con SHFR de acuerdo a la presencia o no de anticuerpos (ICA y AAI).

Es conocido que los anticuerpos antiinsulina interfieren con la determinación de insulina por radioinmunoensayo produciendo un incremento de los niveles de insulina inmunorreactiva (IRI), debido a que esta metodología mide tanto insulina libre como insulina, formando parte de inmunocomplejos⁽³³⁾. Nosotros encontramos que el 57% de los SHFR del Grupo 2 presentaron hiperinsulinismo postestimulación de la TTOG de 6 horas, por lo que estos datos podrían representar la interferencia de los AAI de estos pacientes en la determinación de IRI. Sin embargo, observamos que en un grupo de estos pacientes presentaban niveles normales de IRI, lo que podría explicar una menor afinidad de los anticuerpos antiinsulina en este grupo de pacientes en comparación con los que presentaban valores elevados de IRI, por lo que se obtendrían valores normales de IRI en suero, en presencia de AAI⁽³⁴⁾.

Sin embargo, en nuestro trabajo no pudimos dilucidar si la afinidad de AAI interfería en los niveles de IRI.

Los mecanismos a través de los cuales los anticuerpos antiinsulina llevan a la hipoglicemia en el SHFR no están completamente conocidos. Por un lado, la combinación de altos niveles de insulina, proinsulina y péptido C después de una TTOG sugiere un incremento de la reacción a la insulina debido a anticuerpos o a una producción inapropiadamente alta de insulina endógena después de una postestimulación⁽²⁰⁾. Benson y cols.⁽¹⁰⁾ sugieren que los anticuerpos antiinsulina por sí mismos quizás estimulen la secreción de insulina; observaron hiperplasia de las células β -pancreáticas en un paciente con síndrome hipoglicémico autoinmune a la insulina. Además, ha sido informado que el suero humano que contiene anticuerpos antiinsulina amplifica la insulino secreción de islotes pancreáticos

TABLA IV ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS, ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SÍNDROME HIPOGLICÉMICO EN LOS PACIENTES CON SHFR DE ACUERDO A LA PRESENCIA O NO DE ANTICUERPOS (ICA, AAI)

Ant. familiares	Grupo 1 (n = 11)		Grupo 2 (n = 14)		Grupo 3 (n = 41)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
DMNID						
Simple	5	(45,4)	4	(28,6)	11	(26,8)
Múltiple	4	(36,4)	4	(28,6)	15	(36,5)
Progenitores	0	(0,0)	2	(14,3)	14	(34,1) ^a
DMID						
Simple	3	(27,3)	1	(7,1)	9	(21,9)
Múltiple	1	(9,1)	1	(7,1)	7	(17,9)
Progenitores	1	(9,1)	1	(7,1)	2	(4,9)
Enfermedad autoinmune	1	(9,1)*	2	(14,3)**	5	(12,2)
Síndrome hipogli.	0	(0,0)	1	(7,1)	5	(12,2)

*N: Número de casos con antecedentes. Simple: Un solo familiar conocido con antecedente de DM. Múltiple: Dos o más familiares conocidos con antecedentes de DM. * Vitiligo y enfermedad de Graves. ** Enfermedad de Graves. ^a p = 0,019 vs Grupo 1.*

aislados de ratas estimulados por glucosa⁽³⁵⁾. La disociación espontánea de la insulina unida a anticuerpos, no sujeta a los mecanismos de regulación por retroalimentación por los niveles de glucosa, responde quizás al decremento de los niveles de insulina en el suero de estos pacientes, y que ocurre algunas horas después de las comidas, representa otro de los mecanismos potencialmente causantes de hipoglucemia reactiva en el síndrome hipoglicémico autoinmune a la insulina⁽³⁶⁾.

Estudios recientes sugieren que la presencia de ICA puede ser utilizada en la predicción de individuos con posibilidad de desarrollar la diabetes tipo I⁽²¹⁻²⁴⁾.

La frecuencia de los ICA en el síndrome hipoglicémico ha sido poco estudiada en series con un gran número de pacientes. DiMario y cols.⁽³⁷⁾, en 10 pacientes con hipoglicemias de causa desconocida, encontraron un paciente positivo para ICA (10%) que presen-

taba un tumor gastrointestinal. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos un 16% de pacientes con presencia de ICA, sin comprobarse la presencia de tumores gastrointestinales. Pensamos que la presencia de ICA en asociación con la disminución del IMC en este grupo de pacientes con SHFR (Grupo 1) nos pudiera indicar que estos sujetos tendrían un gran riesgo a desarrollar DMID por presentar características clínicas e inmunológicas similares a los diabéticos insulino-dependientes recién diagnosticados⁽²²⁾. Es conocido también que algunas de las hipoglicemias reactivas podrían ser un estadio precoz del desarrollo de diabetes mellitus⁽¹¹⁾.

El hiperinsulinismo presente en los pacientes con SHFR (Grupo 3a) pudiera ser explicado por la gran carga genética de DMNID, al ser la predisposición genética a desarrollar la DMNID alta, además de que este hiperinsulinismo pudiera estar influenciado en

estos pacientes por el elevado IMC en relación a los pacientes con ausencia de hiperinsulinismo y de anticuerpos. Es conocido que la tendencia a la obesidad y la presencia de hiperinsulinismo son factores de riesgo para el desarrollo de una DMNID⁽³⁸⁾. Por otro lado, recientemente se ha encontrado que los bajos niveles de globulinas unidas a hormonas sexuales en hombres y mujeres también está asociada con la insulinoresistencia, hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa y obesidad de la región superior del cuerpo⁽³⁹⁾.

Existe una serie de factores implicados en la regulación de la glicemia que actúan en función de los niveles de insulina. Por lo tanto, es necesario conocer los mecanismos contrarreguladores de la cinética de la glucosa durante la hipoglicemia. Los principales mecanismos de defensa de la hipoglicemia son la disminución de la utilización de glucosa (hipoinsulinismo) y la estimulación de su produc-

TABLA V AREAS BAJO LAS CURVAS DE GLICEMIA E INSULINEMIA EN LOS PACIENTES CON SHFR DE ACUERDO A LA PRESENCIA O NO DE ANTICUERPOS (ICA Y AAI)

Áreas bajo las curvas	Grupo 1 (n = 11) Media ± DS	Grupo 2 (n = 14) Media ± DS	Grupo 3 (n = 41) Media ± DS
Glicemia 0-6 horas	19,5 ± 5,7	18,1 ± 2,7	19,5 ± 5,0
Insulinemia 0-6 horas	171,4 ± 96,9	310,4 ± 261,0 ^a	207,4 ± 307,0
Insulinemia 0-2 horas	80,9 ± 58,4	114,5 ± 124,1	80,9 ± 98,2
Insulinemia 2-4 horas	54,6 ± 32,7	130,1 ± 127,8 ^b	76,9 ± 157,8
Insulinemia 4-6 horas	35,9 ± 16,7	65,7 ± 62,8	49,6 ± 64,7

^a p = 0,0092 vs Grupo 3. ^b p = 0,023 vs Grupo 3.

TABLA VI RELACIÓN DE LOS DISTINTOS GRUPOS ESTUDIADOS CON EL AGRUPAMIENTO POR CONGLOMERADOS

Grupos por conglomer. N (%)	Grupo 1 (n = 11) 11 (100)	Grupo 2 (n = 14) 11 (78,6)	Grupo 3 (n = 41) 34 (82,9)
N: Número de casos. Resultados para la solución de 8 conglomerados (cluster).			

ción por las distintas vías contrarreguladoras (glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento y cortisol, entre otras). Se ha demostrado que estas hormonas antes mencionadas están involucradas en la protección de hiperinsulinismo⁽⁴⁰⁾.

Debido a la carencia de hiperinsulinismo en el SHFR (Grupo 3b) creemos que su patogenia podría, en parte, estar relacionada con las alteraciones de las hormonas contrarreguladoras, neurotransmisores (clásicos y peptidérgicos) y sustratos metabólicos intermedios⁽⁴⁰⁾, aunque en este trabajo no fue posible estudiarlos.

El análisis de conglomerados apoya la gran heterogeneidad existente en el SHFR y la caracterización del SHFR en diversos grupos, pudiera ayudar a una nueva clasificación de esta entidad en distintos subsíndromes.

En conclusión podemos decir que quizá sea posible crear las bases de una nueva clasificación del SHFR tomando en cuenta los factores inmunológicos y bioquímico-clínicos de nuestro estudio, así como con la inclusión de otros parámetros no analizados en nuestra investigación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración y asistencia técnica de Susana García, Marisol Hernández, Teresa Milanés, Darwin Reyes, Zulema Carreras y la licenciada Eva Julia Díaz en la realización de las distintas pruebas inmunológicas y bioquímicas realizadas en este trabajo. Agradecimiento a los Dres. Manuel Puig, Susan Webb y José M. Pou, del departamento de endocrino-

logía del Hospital Sant Pau (Barcelona), por la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1144-1152.
- Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW, Gerich JE. Oral glucose tolerance test compared with mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia: a caveat on stimulation. *Mayo Clin Proc* 1983; **58**: 491-496.
- Andreani D, Marks V, Lefebvre PJ (eds). *Hypoglycemia*, vol. 38. Sero Symposia Publication. New York: Raven Press, 1987; 312-319.
- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N y cols. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jap Diab Soc* 1970; **13**: 312-320.
- Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y. Hypoglycemia

- due to insulin autoantibody. *American J of Medicine* 1993; **94**: 556-557.
- 6 Hirata Y, Ishizu H. Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin. *Tohoku J Exp Med* 1972; **197**: 277-286.
 - 7 Folling I, Norman N. Hyperglycemia, hypoglycemic attacks, and production of anti-insulin antibodies without previous known immunization: immunological and functional studies in a patient. *Diabetes* 1972; **21**: 814-826.
 - 8 Ohneda A, Matsuda K, Sato M, Yamagata S, Sato T. Hypoglycemia due to apparent autoantibodies to insulina: Characterization of insulin binding protein. *Diabetes* 1974; **23**: 41-48.
 - 9 Goldman J, Balwing D, Rubenstein AH, Klink DD, Blackard WG, Fischer LK, Roe TF, Schnure JJ. Characterization of circulating and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J Clin Invest* 1979; **63**: 1050-1059.
 - 10 Benson EA, Ho P, Wang C, Wu PC, Fredlund PN, Yueng RT. Insulin autoimmunity as a cause of hypoglycemia. *Arch Intern Med* 1984; **144**: 2351-2354.
 - 11 Shultz BM. Hypoglycemia in the elderly. *Diabetes Mellitus in the elderly*. Steven R. Gamber (ed). Raven Press, Ltd. New York 1990; 13: 165-185.
 - 12 Ichihara K, Shima K, Saito Y y cols. Mechanism of hypoglycaemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes* 1977; **26**: 500-506.
 - 13 Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycaemia. *Lancet* 1983; **II**: 1037-1038.
 - 14 Benson EA, Healey LA, Barron EJ. Insulin antibodies in patients receiving penicillamine. *Am J Med* 1985; **78**: 857-860.
 - 15 Wilkin TJ, Nicholson S. Autoantibodies against human insulin. *Br Med J* 1984; **288**: 349.
 - 16 Hirata Y, Tominaga M, Ito J, Noguchi A. Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Grave's disease. *Ann Intern Med* 1974; **81**: 214-218.
 - 17 Berson S, Yalow R, Bauman A, Rothschild M, Newerly K. Insulin-I131 metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 1956; **35**: 170-190.
 - 18 Van Haeften T, Bolli G, Dimitriadis G, Gottesman I, Horwitz D, Gerich J. Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1986; **35**: 649-657.
 - 19 Bolli G, Dimitriadis G, Pehling G, Baker B, Haymond M, Cryer P, Gerich J. Abnormal glucose counter regulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1706-1711.
 - 20 Sklenar I, Wilkin TJ, Díaz JL, Erb P, Keller U. Spontaneous Hypoglycemia associated with autoimmunity specific to human insulin. *Diabetes Care* 1987; **2**: 152-160.
 - 21 Palmer JP, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; **222**: 1337-1339.
 - 22 Palmer JP. Predicting IDDM. Use of humoral immune markers. *Diabetes Review* 1993; **1**: 104-115.
 - 23 Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individual with type I diabetes. *Diabetes* 1989; **38**: 1320-1329.
 - 24 Jackson RA. Dual parameter lineal model for prediction of onset type I diabetes in islet-cell antibody positive relatives. *Clin Res* 1988; **36**: 493A.
 - 25 Trinder P. Determination of glucose oxidase with one alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; **6**: 24-27.
 - 26 WHO Study Group Report. *Prevention of Diabetes Mellitus*. Technical Report Series 844. Geneva. WHO, 1994.
 - 27 Arranz C, González RM. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el RIA de insulina. *Rev Cub Biomed* 1989; **17**: 320-324.
 - 28 Tai MM. A mathematical model for the determination of total area and the glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994; **17**: 152-154.
 - 29 Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; **II**: 1279-1292.
 - 30 Bottazzo GF, Gorsuch AN, Dean BM, Cudworth AG, Doniach D. Complement fixing islet cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active B cell damage. *Lancet* 1980; **I**: 268-273.
 - 31 Vardi P, Dib SA, Tuttleman M, Connelly JE, Grinbergs M, Rabizadeh A, Riley WJ, MacLaren NK y cols. Competitive insulin autoantibody assay: Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; **36**: 1286-1291.
 - 32 Hirata Y, Arimichi M. Insulin Autoimmune syndrome: The second case. *J Jpn Diabetes Soc* 1972; **15**: 187-192.
 - 33 Armitage M, Wilkin T, Wood P, Casey C, Loveless R. Insulin Autoantibodies and insulin assay. *Diabetes* 1988; **37**: 1392-1396.
 - 34 Ichikawa K, Hishii Y, Hashizume K, Chino M, Kobayashi M, Koizumi Y, Arai M, Komatsu M y cols. A case of autoimmune insulin antibody syndrome associated with polymyositis, empty sella and apparent high urinary output of immunoreactive insulin. *Endocrinol Japan* 1992; **39**: 307-313.
 - 35 Hahn HJ, Menzel R, Gottschling HD, Jahr D. Enhancement of glucose-stimulated insulin

- secretion from isolated rat pancreatic islets by human insulin antibodies. *Acta Endocrinol* 1976; **83**: 123-132.
- 36 Burch HB, Clement S, Sokol MS, Landry F. Reactive hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome: Case report and literature review. *Am J Med* 1992; **92**: 681-685.
- 37 DiMario U, Tamburrano G, Iavicoli M, Irvine WH. Hypoglycaemia syndrome and antibodies to pancreatic islet cells. *Clin Exp Immunol* 1977; **29**: 523-524.
- 38 Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 909-915.
- 39 Birkeland KI, Hanssen KF, Torjesen PA, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type II diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**: 275-278.
- 40 Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. Editorial Review. *Am Phys Soc* 1993; E149-155.