

12. *González del Arbol, T.:* Radioinmunoensayo de la hormona de crecimiento. Trabajo de diploma INEM, 1976.
13. *Finkestein, J. W. et al.:* Age related change in the Twenty Four-Hours spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 665, 1972.
14. *Deller, J. J. et al.:* Growth hormone- studies in growth retardation. Therapeutic response to administration of androgen. *Calif Med* 104: 359, 1966.
15. *Abrams, R. L. et al.:* Hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Invest* 43: 1243, 1964.

Recibido: 25 de junio de 1983.

Aprobado: 25 de agosto de 1983.

Dr. Pedro González

Departamento de endocrinología infantil.

Hospital Infantil Sancti Spiritus.

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Anticuerpos anti-insulina en el niño diabético insulinodependiente tratados con insulina altamente purificada

Por los Dres.:

FRANCISCO CARVAJAL*, RENE ROBAINA**, VALENTINA DE ARMAS***,
DANIA CHIONG****, JULIO GONZALEZ**** y RICARDO GÜELL****

Carvajal, F. y otros. *Anticuerpos anti-insulina en el niño diabético insulinodependiente tratados con insulina altamente purificada.* Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Se estudian 81 niños diabéticos insulinodependientes con edades comprendidas entre 9 y 14 años, atendidos en el departamento de endocrinología infantil del Instituto Nacional de Endocrinología (INE), en el hospital "Pedro Borrás Astorga", los cuales fueron tratados durante un año con insulina lenta altamente purificada o monocompuesta

* Especialista de I grado en endocrinología del departamento de endocrinología infantil. Instituto Nacional de Endocrinología (INE). Hospital "Pedro Borrás Astorga".

** Especialista de I grado en inmunología INE.

*** Especialista de I grado en pediatría INE.

**** Especialista de I grado en endocrinología INE.

(MC). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo I, 25 niños tratados con insulina lenta monocompuesta desde el inicio de la diabetes; Grupo II, 56 pacientes con antecedentes de ser diabéticos y haber sido tratados previamente con insulina lenta convencional. A todos los pacientes se les dosificó anticuerpos anti-insulina en cuatro periodos diferentes previo al inicio del tratamiento con insulina MC (0 meses) y a los 3, 6 y 12 meses de iniciado éste. Encontramos en los pacientes del Grupo I predominio en los cuatro periodos estudiados de títulos escasos o nulos de anticuerpos anti-insulina, mientras en el Grupo II los títulos eran elevados previo al tratamiento con insulina MC, disminuyendo gradualmente posterior a éste. Se señala el valor del uso de las insulinas altamente purificadas en el niño diabético insulín dependiente.

En 1956, *Yalow y Berson*, evidenciaron por primera vez la existencia de anticuerpos anti-insulina en personas tratadas con este medicamento.¹ No es hasta 1968, en que *Schichkrull et al.*, definieron que la molécula de insulina *per se*, no es inmunogénica y que los anticuerpos detectados en pacientes tratados con insulina convencionales, se deben a otros factores, como son: impurezas y proteínas de origen pancreático, así como derivados insulínicos producidos durante el proceso de elaboración comercial de ésta.²

Steiner et al.,³ mediante la filtración con Sephadex G-50 han podido determinar tres fracciones en la molécula de insulina: fracción a, peso molecular superior a 20 000 con grandes moléculas de proteínas pancreáticas a las que se unen pequeñas cantidades de insulina y constituyen verdaderos inmunógenos; fracción b, compuesta por pro-insulina, consiste en la cadena A-B de insulina y el péptido C, además puede tener también compuestos parecidos a la insulina (*insulin-like*); fracción c, al ser eliminados otros compuestos como son: arginilinsulina, éster de etilinsulina y la monodesamidoinsulina se obtiene la insulina purificada tipo "Sanger" o insulina monocomponente (MC) con actividad inmunogénica escasa o nula.

El tratamiento insulínico de la diabetes mellitus ha experimentado diferentes modificaciones. A pesar de los modernos métodos de extracción y purificación, las insulinas convencionales son preparadas con gran cantidad de impurezas y provoca altos títulos de anticuerpos, facilitan la aparición de lipodistrofia insulínica, etc.; es por eso que las insulinas altamente purificadas ocupan en la actualidad un lugar especial en el tratamiento del diabético insulín dependiente con indicaciones precisas, como son: lipodistrofia insulínica, alergia a la insulina, insulínorresistencia y aquellos pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-insulina.⁴⁻⁶

En este trabajo nos proponemos evaluar los resultados de la dosificación de anticuerpos anti-insulina en un grupo de niños diabéticos tratados durante un año con insulina monocompuesta.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 81 niños diabéticos insulín dependientes con edades comprendidas entre 9 y 14 años, atendidos en el departamento de endocrinología infantil del Instituto Nacional de Endocrinología (INE), en el hospital "Pedro Borrás Astorga" en la Ciudad de La Habana, los cuales fueron tratados durante un año con insulina lenta altamente purificada o monocompuesta (MC).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo I, 25 niños tratados con insulina lenta monocomponente desde el inicio de la diabetes; Grupo II, 56 pacientes con antecedentes de ser diabéticos y haber sido tratados previamente con insulina lenta convencional.

A todos los pacientes se les dosificó los anticuerpos anti-insulina en cuatro períodos diferentes: previo al inicio del tratamiento con insulina MC (0 meses) y a los 3,6 y 12 meses de iniciado éste.

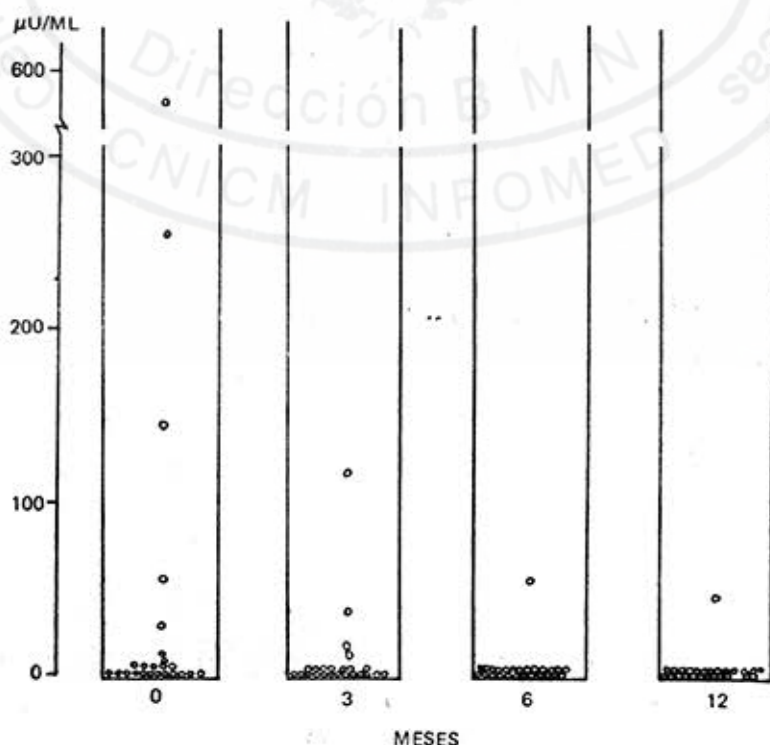
Los anticuerpos anti-insulina fueron medidos por el método de *Anderson et al.*,⁷ y los resultados expresados como $\mu\text{U/ml}$ de capacidad de unión de la insulina.

RESULTADOS

Como se observa en el gráfico 1, en el grupo estudiado previo al tratamiento (0 meses), encontramos de 25 niños analizados a sólo ocho (48%) con títulos de anticuerpos detectados, de éstos sólo tres tenían

Gráfico 1

ANTICUERPO ANTI-INSULINA EN 25 NIÑOS DIABÉTICOS INSULINO-DEPENDIENTES TRATADOS CON INSULINA ALTAMENTE PURIFICADA (MC) DESDE LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD

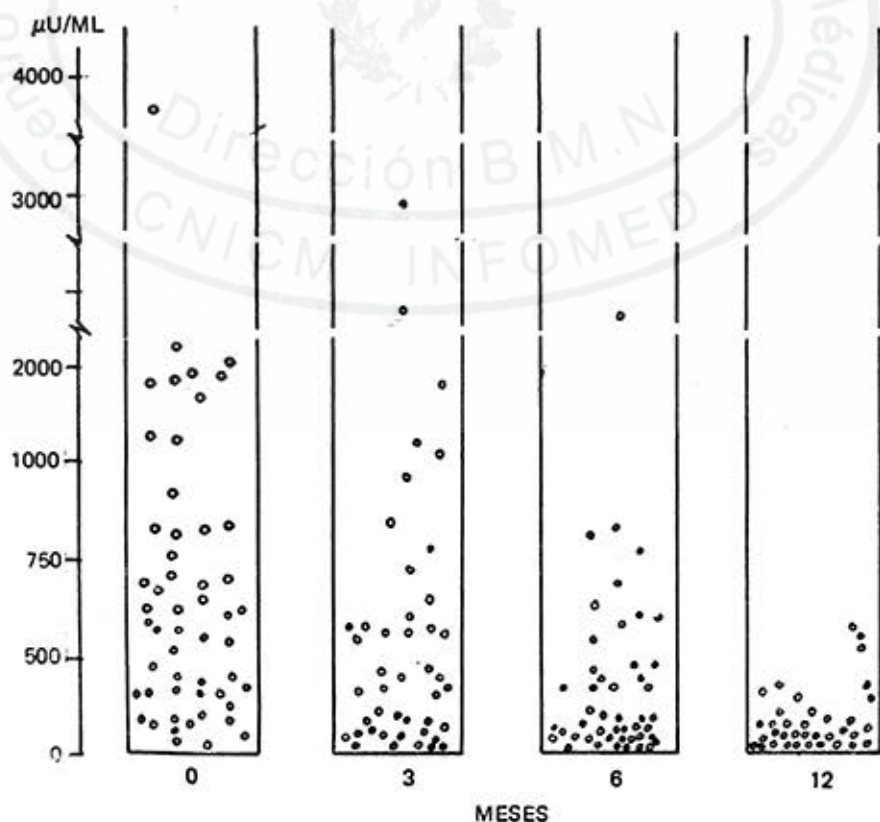


valores superiores 65 $\mu\text{U/ml}$; a los tres meses observamos cinco diabéticos (20%) con anticuerpos detectables, de éstos, cuatro tenían títulos inferiores a 40 $\mu\text{U/ml}$; mientras a los 6 meses y al año encontramos sólo un paciente con anticuerpos detectables (inferiores a 60 $\mu\text{U/ml}$).

En el gráfico 2 encontramos que de 56 pacientes estudiados fue posible evaluar previo el tratamiento con insulina monocompuesta a 55 (98%), de éstos, todos (100%) tenían títulos de anticuerpos detectables, superiores en 30 niños (65%) a los 200 $\mu\text{U/ml}$; a los tres meses fue posible evaluar a 42 diabéticos (76%), de éstos, en 39 (92%) se encontró anticuerpos anti-insulina mientras sólo en 19 pacientes (48%) los títulos eran superiores a los 200 $\mu\text{U/ml}$; a los seis meses se estudiaron 47 niños (84%), de éstos se detectaron anticuerpos en 42 (89%) y sólo en 13 (31%) eran superiores a los 200 $\mu\text{U/ml}$; a los 12 meses se evaluaron 36 niños (64%) detectándose títulos de anticuerpos en 26 (76%), de éstos, sólo tres pacientes (11%) tenían niveles superiores a los 200 $\mu\text{U/ml}$.

Gráfico 2

ANTICUERPO ANTI-INSULINA EN 56 NIÑOS DIABÉTICOS INSULINO-DEPENDIENTES TRATADOS DURANTE UN AÑO CON INSULINA ALTAMENTE PURIFICADA (MC)



COMENTARIOS

Es conocido que en casi todos los diabéticos tratados con insulinas convencionales se desarrollan anticuerpos a esta hormona.⁸

Estos títulos son mayores durante el empleo de insulina de depósito que con las de absorción rápida y con las insulinas bovinas o mezclas de éstas que las de procedencia porcina.⁹

La mayoría de los trabajos publicados que estudian los títulos de anticuerpos anti-insulina han sido realizados en pacientes adultos, por lo que existe muy poca experiencia en el niño diabético.

Se ha analizado la función de los anticuerpos anti-insulina en la patogénesis de la microangiopatía diabética, y existe alguna evidencia que sugiere que éstos puedan tener relación con esta complicación.¹⁰ *Anderesen y Egeberg*¹¹ estudiaron el grosor de la membrana basal capilar en un grupo de pacientes durante el tratamiento insulínico por espacio de 8-9 años, valorando en éstos los títulos de anticuerpos anti-insulina, y concluyendo que el grosor de la membrana basal era significativamente mayor en los pacientes con altos títulos de anticuerpos. Por otro lado, otros autores¹² consideran que todo diabético joven debe tratarse desde el inicio con insulina MC y sólo así podrá ser valorado el efecto del factor inmunológico en la patogenia de las complicaciones vasculares al cabo de 10-20 años de tratamiento.

Sin embargo, en la actualidad es difícil evaluar de forma selectiva la función de los anticuerpos anti-insulina en la patogenia de la microangiopatía, ya que existen dos factores importantes a resolver como son: la heterogeneidad de la diabetes, así como las múltiples causas que quizás originen la lesión vascular.

En este estudio, al evaluar los pacientes tratados con insulina monocomponente desde el inicio de la enfermedad diabética, encontramos varios aspectos importantes a destacar: observamos predominio en los cuatro períodos de investigación, de títulos escasos o nulos de anticuerpos, además se encontró en algunos pacientes títulos de anticuerpos anti-insulina elevados desde el inicio del tratamiento, aunque posteriormente descendieron. *Arkeblon y Mäkla* han publicado resultados similares.¹³ Esto puede deberse a que el niño presenta un organismo inmunológicamente más activo, ya que su tejido linfático está en desarrollo.

También investigamos a 56 niños diabéticos previamente tratados con insulina convencionales, encontramos en este grupo títulos elevados de anticuerpos anti-insulina previo tratamiento con insulina MC y disminución gradual de éstos, posterior a éste. Ningún niño presentó durante el estudio insulinoresistencia.

Diversos autores⁵⁻¹⁵ han señalado posibles relaciones entre los títulos de anticuerpos anti-insulina y los requerimientos insulínicos, encontrando disminución de estos últimos en los pacientes tratados con insulina MC; nosotros en un trabajo anterior en el que analizamos 145 niños tratados

con insulina monocomponente, no encontramos disminución de los requerimientos insulínicos y sí desaparición de la lipodistrofia insulínica en el 97,6% de los pacientes afectados.¹⁶ Opinamos que basados en la mayor frecuencia de lipodistrofia insulínica observable en niños y altos títulos elevados de anticuerpos anti-insulina encontrados en los pacientes en tratamiento con insulinas convencionales, así como a la disminución o desaparición de éstos al utilizar insulina altamente purificada, como se demuestra en nuestro trabajo, se justifica el uso de éstas en el niño diabético insulínod dependiente.

SUMMARY

Carvajal, F. et al. *Anti-insulin antibodies in the insulino-dependent diabetic child treated with purified insulin.* Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Eighty one insulínod dependent diabetic children, aged 9-14 years, are studied. The children were assisted at the Department of Infantile Endocrinology, National Institute of Endocrinology, "Pedro Borrás Astorga" Hospital, and were treated with highly purified or monocompound (MC) slow insulin, during one year. The patients were divided into two groups: Group I, 25 children treated with slow monocompound insulin since onset of diabetes; Group II, 56 patients with diabetic history and being previously treated with slow conventional insulin. To all the patients anti-insulin antibodies were dosified in four different periods: previously to starting treatment with MC insulin (0 month) and at 3, 6 and 12 months after starting it. During the four periods studied we found in Group I prevalence of nule or few anti-insulin antibodies, while in Group II, previously to treatment with MC insulin, titers were high, gradually decreasing after treatment. Value of using highly purified insulin in the insulínod dependent diabetic child, is pointed out.

RÉSUMÉ

Carvajal, F. et al. *Anticorps anti-insuline chez l'enfant diabétique insulínodépendant traité par insuline purifiée.* Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

L'étude a porté sur 81 enfants diabétiques insulínodépendants, âgés entre 9 et 14 ans, traités dans le département d'endocrinologie infantile de l'Institut National d'Endocrinologie (INE), dans l'hôpital "Pedro Borrás Astorga"; ces enfants ont été traités pendant une année avec de l'insuline lente hautement purifiée ou monocomposée (MC). Les patients ont été distribués en deux groupes: Groupe I, 25 enfants traités par insuline lente monocomposée dès le début du diabète; Groupe II, 56 patients avec des antécédents d'avoir été diabétique et d'avoir été traités au préalable avec de l'insuline lente conventionnelle. Chez tous les patients on a fait le dosage des anticorps anti-insuline en quatre périodes différentes: avant le début du traitement par insuline MC (0 mois), et au 3e, ou 6e et au 12e mois après le début du traitement. Chez les malades du Groupe I nous avons trouvé une prédominance de titres déficients ou nuls d'anticorps anti-insuline dans les quatre périodes étudiées, tandis que chez les patients du Groupe II les titres étaient élevés avant le traitement par insuline MC, et ils diminuaient après le traitement. Il est signalé la valeur de l'emploi des insulines hautement purifiées chez l'enfant diabétique insulínodépendant.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bersen, S.; R. Yalow:* Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 38: 1996, 1959.
2. *Schlichtkrull, J. et al.:* Clinical aspects of insulin antigenicity. *Diabetes* 21: 649, 1972.
3. *Steiner, D. et al.:* Isolation and properties of proinsulin, intermediate forms, and other minor components from crystalline bovine insulin. *Diabetes* 17: 725, 1968.
4. *Bruni, B. et al.:* Clinical trial with monocomponent lente insulin. *Diabetología* 9: 492, 1973.
5. *Lithner, F.:* Treatment of diabetes mellitus with monocomponent insulins. *Opuscula Medica* 20: 249, 1975.
6. *Teuscher, A.:* Treatment of insulin lipotrophy with monocomponent insulin. *Diabetología* 10: 211, 1974.
7. *Andersen, O.; O. Brinlfelst; K. Abiddgard:* Method for quantitative determination of insulin antibodies in human plasma. *Acta Endocrinol* 69: 195, 1972.
8. *Cayayk, A. et al.:* Serum levels of insulin binding antibodies in diabetic patients treated with monocomponent insulin. *Diabetología* 10: 233, 1974.
9. *Nirouse, J. et al.:* Diabetes sucre. Son traitement por las insulines purifiées monocomposées. *Nour. Pres Med* 2. 1981, 1973.
10. *Andersen, O.:* Antibodies and late diabetic complications. *Acta Endocrinol* 83: 329, 1976.
11. *Andersen, O.; J. Egeberg:* The clinical significance of insulin antibodies. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 270: 63, 1979.
12. *Eberli, B.:* Bedeutung sirkulierender insulinantikorper beim diabetischen. *King Diss Berne*, 1974.
13. *Akerblom, H.; A. Mäklä:* Insulin antibodies in the serum of diabetic children treated from the diagnosis of the disease with highly purified insulins. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 270: 69, 1979.
14. *Andreani, D. et al.:* Esperienza el trattamento del diabete con la insulina di tipo monocomponent (MC) e monospecie (MS). *Folia Endocrinol* 25: 516, 1972.
15. *Schlichtkrull, J. et al.:* Monocomponent insulin and its clinical implications. *Horm Metab Res* 5: 124, 1974.
16. *González, J. et al.:* Utilidad de la insulina altamente purificada monocomponente o monocompuesta (MC) en el tratamiento del niño diabético. *Estudio clínico. Rev Cub Ped* 53: 93, 1981.

Recibido: 15 de marzo de 1983.

Aprobado: 16 de septiembre de 1983.

Dr. *Francisco Carvajal*

Instituto de Endocrinología, 27 y F,
Ciudad de La Habana