

11237
2es.
11
Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



**"Criterios útiles en la Evaluación del Control de la
Diabetes Mellitus Juvenil y Relación del Grado de
su Control con la Retinopatía".**

T E S I S

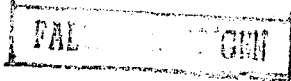
que para obtener el título de especialista en pediatría, presenta:

DR. ALVARO JOSE CABODEVILA PEREZ

Dirección de tesis: Dr. César Chavarría Bonequi, Jefe del
Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México.

México. D. F.

1978 - 1980.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	PAG.
Generalidades sobre diabetes mellitus.....	1
Criterios útiles en la evaluación del control de la diabetes mellitus juvenil y relación del grado de su control con la retinopatía.....	6
Material y métodos.....	14
Casos clínicos.....	18
Resultados.....	36
Discusión y conclusiones.....	39
Bibliografía.....	41

GENERALIDADES SOBRE DIABETES MELLITUS

DEFINICION.- La diabetes mellitus es un desorden común del metabolismo energético que resulta de deficiencia absoluta o funcional de insulina. La deficiencia de insulina conduce a trastornos en el metabolismo de la glucosa, a una disminución en almacenamiento y síntesis de lípidos y a una disminución en la síntesis de proteínas. Esas alteraciones bioquímicas conducen a complicaciones agudas y crónicas específicas.

CLASIFICACION.- Básicamente se dividen en dos grandes grupos: Diabetes primaria o idiopática o hereditaria, que comprende dos tipos muy bien diferenciados: Insulino-dependiente o inestable, y no dependiente de insulina o estable.

Diabetes secundaria o no hereditaria, que puede ser producida por daño pancreático, por algunas endocrinopatías, stress agudo o crónico y otras.

En cuanto a la diabetes primaria, que es la que nos ocupa en el presente estudio, aunque los dos tipos cursan con alteraciones metabólicas relacionadas con la insulina, existen diferencias básicas entre ellas: La diabetes insulino-dependiente o juvenil tiene un inicio brusco habitualmente en la infancia o en la adolescencia; en cambio la diabetes del adulto o estable es de inicio insidioso, puede controlarse con hipoglicemiantes orales y su inicio con más frecuencia es en la edad adulta. También se han encontrado diferencias en el aspecto genético, que referimos a continuación.

ETIOLOGIA.- Tattersal y Fajans (25), estudiando diabéticos juveniles, encontraron dos grupos diferentes en características: El primero con diabetes de comportamiento similar al del adulto (MOD, maturity-onset diabetes), puede controlarse sin insulina. En ellos, 85% tuvieron un padre diabético, 53% un hermano diabético y en 46%

existió diabetes en tres generaciones sucesivas; el tipo de diabetes era el mismo en casi todos los individuos afectados. Los autores sugieren una herencia autosómica dominante.

El segundo grupo, con típica diabetes juvenil (JOD, juvenile-onset diabetes), era dependiente de insulina; 11% tuvieron un padre diabético; 10% un hermano diabético y la enfermedad estaba presente en 6% en tres generaciones. Sugieren un modo diferente de transmisión hereditaria.

Actualmente la mayoría de los expertos aceptan que desde el punto de vista genético, la diabetes mellitus es heterogénea y con bases multifactoriales, con la expresión de la predisposición influenciada por los factores ambientales que son aún mal conocidos.

En relación a éstos últimos, se ha estudiado intensamente la asociación de enfermedades virales, en especial rubeola, parotiditis, e infecciones por Coxackie B4 y una mayor incidencia de diabetes juvenil, por lo que se han efectuado investigaciones de antígenos relacionados con dichos agentes virales, encontrando una mayor frecuencia en diabéticos, de antígenos H-LA 8 y W-15. También se ha encontrado el H-LA 8 en enfermedad de Graves y en enfermedad de Addison idiopática, lo que sugiere condiciones autoinmunes comunes.

En un estudio reciente (29), Yoon y colaboradores observaron el caso de un niño de 10 años, anteriormente sano, que ingresó al hospital con cetoacidosis después de 3 días de evolución de una infección viral de vías respiratorias altas (rinofaringitis). El muerto a los siete días y el estudio post-mortem mostró infiltrado linfocítico en los islotes de Langerhans y necrosis de células beta del páncreas. La inoculación de homogeneizado de páncreas del paciente a ratón, mono y cultivo de células, permitió aislar un vi-

rus. Los estudios de anticuerpos neutralizantes para este virus se elevaron de menos de 4 en el segundo día de hospitalización, hasta 32 en el día de su muerte. Los datos de neutralización mostraron que el virus estaba relacionado con una variedad diabetogénica derivada de virus Coxackie B4. La inoculación del virus al ratón, - produjo hiperglicemia, células inflamatorias en los islotes de Langerhans y necrosis de células beta. Hubo presencia de antígenos - relacionados con este virus en células beta.

Tanto el cuadro clínico como los hallazgos en ratón sugieren diabetes inducida por virus.

CUADRO CLINICO.- Su inicio suele ser brusco, de unos cuantos días a semanas, caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y posteriormente ataque al estado general, y en poco tiempo conduce acetoacidosis diabética, la cual es la condición en la que habitualmente se diagnostica a los pacientes en nuestro medio. Se ha observado que procesos infecciosos de diversa etiología lo desencadenan.

DIAGNOSTICO.- El diagnostico se realiza principalmente por el cuadro clínico descrito y se confirma con la determinación de glicemia, la cual se encuentra elevada; glucosuria fuertemente positiva y cetonuria. En caso de cetoacidosis, además se observan alteraciones del pH sérico y CO2 total, los cuales se encuentran en niveles bajos.

ESTADIOS.- Tradicionalmente se han considerado varios estadios en esta enfermedad.

1.- Prediabetes: Se considera al gemelo idéntico de un diabético y al hijo de ambos padres diabéticos o prediabéticos. Tienen glicemia y curva de tolerancia a la glucosa normales.

2.- Diabetes química: En este estadio la curva de tolerancia a la glucosa es anormal. No hay manifestaciones clínicas.

3.- Diabetes clínica: Se encuentran las manifestaciones clínicas - y tanto la glicemia como la curva de tolerancia a la glucosa son - anormales.

HISTORIA NATURAL.- La diabetes juvenil tiene una evolución característica: A partir del momento en que aparecen los signos cardinales, comprende las etapas siguientes: a) progreso muy rápido en la gravedad de la condición, hasta estado de cetoacidosis, con resistencia a la insulina. b) desaparición de la gravedad con persistencia de la resistencia a la insulina y necesidad de cantidades relativamente grandes de hormona exógena; c) disminución de los requerimientos de insulina, que en aproximadamente la tercera parte de los casos llega a ser discontinuada durante períodos variables; d) reaparición de hiperglicemia y glucosurias persistentes, que demandan la reinstalación del tratamiento insulínico en cantidades progresivamente mayores, hasta un nivel menos alto que en un principio, y cuya magnitud difiere de un niño a otro; e) aumento en requerimientos de insulina, en estrecha relación con la velocidad de crecimiento, fase que se prolonga hasta la culminación de la adolescencia; f) a partir de la madurez, que señala el principio de la edad adulta, cambios en las necesidades de insulina.

OBJETIVOS DE LA TERAPEUTICA QUE INDICAN UN BUEN GRADO DE CONTROL
EN EL DIABETICO INSULINO DEPENDIENTE.

- 1.- Eliminación completa de los síntomas agudos de diabetes manifiesta tales como poliuria, polidipsia y polifagia.
- 2.- Prevención de cetonuria, cetonemia y cetoacidosis.
- 3.- Prevención de hipoglicemia.

- 4.- El control de hiperglicemia y glucosuria para minimizar las -- pérdidas calóricas.
- 5.- Mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de lípidos dentro de límites normales para la edad.
- 6.- Lograr crecimiento y desarrollo normales, incluyendo el desarrollo de caracteres sexuales secundarios al tiempo adecuado.
- 7.- Mantenimiento de un alto nivel de aptitud física.
- 8.- Prevención de obesidad.
- 9.- Participación plena en todas las actividades apropiadas a la edad e intereses.
- 10.- Aceptación de una dieta que ayude a minimizar la hiperglicemia postprandial y a prevenir hiperlipidemia.
- 11.- Educación del paciente y su familia con relación a la diabetes y su tratamiento, para que puedan participar efectivamente en todas las actividades del manejo.
- 12.- Aceptación por el paciente de una responsabilidad progresivamente mayor para la administración de insulina, examen de orina, dieta y otras actividades cotidianas del manejo.
- 13.- Desarrollo en el paciente de una actitud psicológica de aceptación respecto de la diabetes y sus problemas, incluyendo una visión positiva hacia el futuro.
- 14.- El desarrollo pleno de sus potencialidades intelectuales, físicas y emocionales como un miembro productivo de la sociedad.
- 15.- La prevención de complicaciones vasculares, incluyendo aterosclerosis y enfermedad microvascular.

CRITERIOS UTILES EN LA EVALUACION DEL CONTROL-
DE LA DIABETES MELLITUS JUVENIL Y RELACION DEL
GRADO DE SU CONTROL CON LA RETINOPATIA.

INTRODUCCION.- Es la diabetes juvenil una enfermedad cuya importancia deriva de las consecuencias que sobre diversos órganos tienen los desórdenes metabólicos que la caracterizan, dando lugar a complicaciones agudas y crónicas. En cuanto a las agudas, destaca -- principalmente la cetoacidosis, consecuencia de las alteraciones metabólicas en carbohidratos, lípidos y proteínas originadas por la ausencia de insulina efectiva, con presencia de hiperglicemia, glucosuria, producción de cuerpos cetónicos y acidosis metabólica, que ponen en peligro la vida del paciente, llevando a un cuadro -- clínico característico con alteraciones de la conciencia, respiración tipo Kussmaul, etc.

En cuanto a las complicaciones crónicas, se conocen la retinopatía, nefropatía, neuritis periférica y enfermedad vascular periférica.

En el estudio de la etiología de la diabetes y sus complicaciones, se han observado alteraciones vasculares a nivel de páncreas, ojo, riñón, etc., cuya expresión difiere en los individuos, en cuanto en unos se expresaría por alteraciones oculares, en otros renales o neurológicas, ya que se han observado personas con las alteraciones vasculares características en la diabetes, sin haber presentado nunca ningún dato clínico o paraclínico de dicha enfermedad; y por el contrario, pacientes con diabetes manifiesta en quienes no se encuentran tales alteraciones. Esto concuerda con la opinión actual de los expertos de que la herencia en diabetes insulino-dependiente es multifactorial.

Otro aspecto de singular importancia en la etiopatogenia de -

las complicaciones crónicas de la diabetes juvenil, es el grado de control de la enfermedad. La gran mayoría de los autores están de acuerdo actualmente en que la hiperglicemia juega un papel importante en la fisiopatogenia de dichas complicaciones. Estudios bioquímicos (3) han revelado hiperglicemia persistente asociada con acumulación de sorbitol en nervio, ojo y tejido vascular, con alteraciones en membrana basal vascular. Recientemente se han encontrado hemoglobinas alteradas en el hombre y animales de experimentación en presencia de hiperglicemia prolongada. En biopsias de riñón y músculo no se han observado anormalidades en los primeros años de diabetes insulino-dependiente, excluyendo fenómenos hereditarios independientes. Se ha visto menor grado de retinopatía en pacientes bien controlados, por lo que no se puede sostener que las complicaciones microvasculares no tengan relación con la hiperglicemia, deficiencia de insulina y el control de los sucesos metabólicos. Es probable que dichas circunstancias, en un terreno propicio (alteraciones vasculares previas), sean las que determinen la presencia y el grado de las alteraciones.

Dentro de las complicaciones crónicas, la retinopatía ocupa un lugar importante por la incapacidad que ocasiona.

Uno de los problemas serios que existe en la diabetes juvenil es la dificultad de encontrar un método para la evaluación del control, sobre todo a largo plazo. Esto está condicionado a que es un padecimiento muy inestable, ya que en el lapso de pocas horas hay grandes oscilaciones de glicemia y glucosuria. Dicha inestabilidad hace necesaria la determinación de glucosuria y glicemia en varias ocasiones al día, por métodos sencillos que pueda manejar el propio paciente o su familiar. Dichos métodos, (glucocinta, clinitest, dextrostix, etc.), tienen cierto margen de error; además no siempre se realizan con las condiciones técnicas requeridas, ya sea por la falta de cultura o por la negligencia de las perso-

nas que la realizan. Esto redundaría en información falseada, lo --- que lleva a un manejo inadecuado de la insulina. Por otra parte, --- siendo este el criterio utilizado para la evaluación del control, --- no siempre proporciona datos fidedignos al médico.

Un índice que ha mostrado ser útil en la evaluación a largo plazo y que posee alto grado de veracidad, es la determinación del porcentaje de hemoglobinas glicosiladas.

En este estudio se pretende comprobar la utilidad de dicha determinación en la evaluación del grado de control del diabético. Se complementa el estudio metabólico con determinaciones de triglicéridos y colesterol para una más completa evaluación.

El grado de control así evaluado, se correlaciona con la presencia y grado de alteraciones vasculares en el fondo de ojo, realizando los mismos estudios en un grupo control de personas sanas.

HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS. - Rabhar, en 1968 (20), notó por vez primera un componente poco común de hemoglobina en hemolisados preparados de la sangre de ciertos sujetos diabéticos. En electroforesis de agar-gel, a un pH de 6.2 en buffers citratados, él identificó un componente que migraba cerca de la posición de hemoglobina fetal, pero una hemoglobina fetal desconocida; el componente no -- fue resistente a la desnaturalización por álcali y no fue distinguible de Hb A en electroforesis del gel de almidón a un pH alcalino. En un estudio subsecuente (21), Rabhar y cols., encontraron -- que dicho componente tenía las mismas propiedades cromatográficas y electroforéticas que la Hb Alc, un componente de hemoglobina de las personas normales, encontrado en hemolisados por Allen, Schroder y Balog en 1958 (2). La Hb Alc comprende aproximadamente de 5 a 7% de la hemoglobina de las personas normales, y Rabhar y cols.,

(21) observaron un incremento en la separación cromatográfica de Hb Alc, en un pequeño número de pacientes diabéticos. Aunque la electroforesis en agar-gel puede determinar la proporción de Hb Alc, es un método muy laborioso para aplicar a un gran número de muestras, por lo que otros investigadores han modificado la técnica y la han llevado a cabo por medio de resinas de intercambio catiónico.

En 1958, Balog y cols., (2), identificaron tres componentes menores de la hemoglobina humana normal: Hb Ala, Hb Alb y Hb Alc, las cuales exhibían movibilidades cromatográficas más rápidas que la banda principal de Hb A. Esos componentes referidos colectivamente como hemoglobinas glicosiladas (Hb-G), difieren de HbA solamente por tener una molécula de carbohidrato unida al nitrógeno terminal de la valina de la cadena beta de la globina. Las investigaciones de varios laboratorios han demostrado que la molécula de carbohidrato no es unida durante la biosíntesis de Hb A, y que es unida en forma no enzimática a la Hb A durante la vida del eritrocito. Dado que la unión ocurre lentamente y depende del nivel circulante de glucosa, el nivel de hemoglobinas glicosiladas representa una medición del nivel de glucosa a través del tiempo. Este fue demostrado en un estudio clínico reciente por Koenig y cols. (16). Siete pacientes hospitalizados tenían niveles de glucosa en sangre y en orina extremadamente altos. Las hemoglobinas glicosiladas también estuvieron elevadas. Mediante control estricto de dieta, ejercicio e insulina los niveles sanguíneos y urinarios de glucosa regresaron a la normalidad. Como era de esperarse, dada la naturaleza de su síntesis, las hemoglobinas glicosiladas retornaron a niveles normales después de un período de 3 a 4 semanas posterior a la normalización de glucosa en sangre y en orina. En otros estudios, (19), el nivel de hemoglobinas glicosiladas correlacionó directamente con intolerancia a la glucosa en series grandes de sujetos diabéticos y normales.

Por lo tanto, el conocimiento del nivel de hemoglobinas glicosiladas provee un criterio adicional acerca del estado del metabolismo de la glucosa en individuos normales y diabéticos. Una ventaja de medir este índice, es que una simple determinación puede substituir a varias de glucosa hechas a intervalos de tiempo diferentes. En segundo lugar, los niveles de hemoglobinas glicosiladas no varían inmediatamente después de comidas o ejercicio, y por lo tanto, las muestras pueden ser tomadas a cualquier hora del día.

METABOLISMO DE LOS LIPIDOS.- La disminución en la utilización de glucosa por el tejido adiposo, da como resultado reducción en la lipogénesis y aumento en la movilización de los depósitos de grasa del organismo provocando hiperlipemia, especialmente a partir de triglicéridos. Uno de los órganos que se ve invadido por lípidos es el hígado, el cual los convierte en acetyl coenzima A, formando posteriormente ácido acetoacético y ácido beta hidroxibutírico; estos ácidos dan lugar a acetonemia y posteriormente a acidosis metabólica y su eliminación por riñón, al rebasar el umbral de eliminación provoca que se pierdan bases, principalmente sodio. El resultado de este proceso, cuando es rápido y relativamente prolongado, es la disminución de la grasa en el organismo, aumento de los lípidos hepáticos y en suero en forma de triglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol.

CORRELACION ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS Y LIPIDOS - EN SANGRE.

En un estudio reciente (19), se observó que los niveles de hemoglobinas glicosiladas correlacionaban con los de triglicéridos y colesterol en forma directamente proporcional, en pacientes con descontrol importante o cetoacidosis, encontrándose ambos elevados

y regresando ambos a valores normales en relación al grado de control. La correlación fue más estrecha con el nivel de triglicéridos, no así con el de colesterol, con el cual lo fue en forma irregular.

RETINOPATIA DIABETICA.— Entre los problemas oftalmológicos comunes en el diabético, se encuentran las cataratas, cambios de refracción e iritis, y retinopatía, las cuales se pueden presentar aisladamente o en asociación. De éstos, el principal y más grave es la retinopatía.

Las alteraciones que se observan son principalmente vasculares y están constituidas por microaneurismas, anomalías de las venas de la retina, hemorragias, exudados, neoformación de vasos, proliferación de la glía y separación del vítreo. Se observan en diferentes combinaciones y suelen desarrollarse al mismo tiempo en ambos ojos.

Los microaneurismas aparecen en los capilares arteriales y venosos como pequeños puntos rojos en el fondo posterior del ojo; varían de tamaño, desde puntitos apenas visibles hasta casi el diámetro de una arteria, y son usualmente circulares. En ocasiones están a lo largo de vasos grandes, pero normalmente están lejos de ellos. Pueden existir de 1 ó 2 hasta 50 en un solo fondo de ojo y unirse en grupos de 4 ó 5.

Los microaneurismas son a menudo la evidencia inicial de retinopatía diabética, aunque suelen acompañarse de hemorragias o exudados. No son específicos de la diabetes mellitus.

Las anomalías de las venas de la retina consisten generalmente en dilatación uniforme, que puede ser irregular debido a

compresión, estrechez y aumento de la tortuosidad. Su frecuencia se eleva cuando la retinopatía se agrava, de tal suerte que se presenta en 80% de los pacientes con retinopatía proliferativa.

Al parecer no hay una asociación frecuente entre diabetes y trombosis de la vena central de la retina.

Las hemorragias de la retina, cuando son pequeñas, se observan circulares y con bordes definidos, en tanto que cuando son mayores, tienen bordes irregulares y no se pueden distinguir fácilmente de las producidas por hipertensión arterial. Se localizan preferentemente en el polo posterior del ojo. Pueden evolucionar hacia la desaparición o ser reemplazadas por exudados.

Las hemorragias pre-retinianas son por lo general sub-hialoides y pueden reabsorberse en semanas. Las que se producen en el vítreo impiden observar el fondo del ojo; la reabsorción a menudo no es completa y tarda meses o aún años.

Los exudados son de dos tipos: unos blancoamarillentos, brillantes y de bordes bien definidos; se encuentran, ya sea en grupos, formando anillos, o como placas grandes y de forma irregular. Estos exudados tienden a aparecer y desaparecer en un tiempo variable de meses o años. El otro tipo de exudados, de color grisáceo, son mayores que los descritos previamente, y tienen bordes borrosos. Aparecen y desaparecen en poco tiempo.

Los vasos neoformados provienen del disco óptico o de la periferia de la retina. En un principio se colocan en la cara anterior de ésta, en el espacio formado por la retina y la cara posterior del vítreo, puesto que existen adherencias y la cara posterior del vítreo, cuando éste se desprende se originan hemorragias en el espacio vítreo-retiniano. Más adelante, los vasos se rodean

por tejido conectivo que se hace más denso. El desprendimiento - del vítreo en estas circunstancias origina también desprendimiento de la retina. En otras condiciones la hemorragia puede producirse en el interior del vítreo.

La proliferación de la glia puede ocurrir en los sitios que la neovascularización dañó en la cara posterior del vítreo.

De los componentes de la retinopatía diabética, los micro---aneurismas, los cambios venosos y la neovascularización por sí misma no afectan la visión. Las alteraciones visuales, en menor o mayor grado, se producen por hemorragias, por exudados o por la proliferación de la glia. En general, la visión está más comprometida cuando más está involucrada la mácula.

En cuanto a la clasificación de la retinopatía, parece haber acuerdo en reunir a los microaneurismas, a las alteraciones venosas, a los exudados y a las hemorragias de la retina, bajo la denominación de angiopatías retinianas diabéticas o retinopatía simple, mientras que se nombra retinopatía diabética propiamente dicha o retinopatía maligna a la neovascularización, a las hemorragias pre retinianas o del vítreo y a la proliferación glial.

Los métodos terapéuticos más recientes y posiblemente los -- más efectivos, aun cuando lejos de lograr un 100% de curaciones, -- son la hipofisectomía y la fotocoagulación.

MATERIAL Y METODOS.- Se estudiaron ocho pacientes de la consulta de diabéticos del Hospital Infantil de México. Se estudió como -- grupo control a seis hermanos de los pacientes. En el grupo de -- diabéticos se incluyeron cuatro del sexo femenino y cuatro del masculino; la edad mínima fue de 5 años y la máxima de 18 años; el -- tiempo de evolución entre 2 meses y nueve años. En uno de ellos -- existía evidencia de daño renal, en dos patología ocular relacionada con el padecimiento (catarata bilateral y retinopatía). Dos de ellos han cursado con tuberculosis pulmonar y uno de los que cursaron con tuberculosis presentaba además caries dentales múltiples. El paciente con cataratas bilaterales, masculino de 16 años, cursaba con cuatro años de evolución, y a los seis meses de evolución presentó el problema oftalmológico, que fue resuelto quirúrgicamente hace tres años y medio. La paciente con retinopatía, femenino de 17 años, con 9 años de evolución de diabetes, nunca había presentado alteraciones en fondo de ojo hasta un año previo al estudio, su problema fue resuelto fuera de la Institución mediante fotocoagulación tres meses antes del estudio. Dos de los pacientes eran hermanos.

En cuanto al grupo control, formado por hermanos de los pacientes; una de las pacientes, por ser hija única no tiene control. Fue un grupo de seis personas, tres de ellas del sexo femenino y -- tres del masculino entre 8 y 13 años de edad, clínicamente sanas y sin ninguna sintomatología que hiciera sospechar diabetes mellitus.

En los grupos se realizaron los siguientes estudios:

- 1.- Estudio de fondo de ojo.
- 2.- Determinación de hemoglobinas glicosiladas.
- 3.- Determinación de triglicéridos en suero.
- 4.- Determinación de colesterol en suero.

1.- El estudio de fondo de ojo se realizó en el Departamento de Oftalmología, con oftalmoscopio, y además se realizó registro fotográfico.

2.- La determinación de hemoglobinas glicosiladas, se realizó mediante una técnica microcromatográfica. El método más comunmente empleado para la determinación de las hemoglobinas glicosiladas es el intercambio catiónico cromatográfico. Una técnica microcromatográfica ha sido desarrollada, en la cual dichas hemoglobinas se determinan rápida y sencillamente. Las microcolumnas utilizan pequeños volúmenes (7ul.) de sangre fresca con anticoagulante ---- (EDTA), eliminado la necesidad de centrifugación. La resina carga da negativamente exhibe una afinidad para las moléculas cargadas positivamente. A un pH y concentración iónica seleccionados, las hemoglobinas glicosiladas son eluidas mientras que los otros componentes de la hemoglobina son retenidos. Con la aplicación del segundo buffer revelador (buffer revelador de fracción lenta), las hemoglobinas restantes, la mayoría de las cuales son hemoglobina A son eluidas. Después de la elución, la absorbancia de cada fracción es leída en un espectrofotómetro (Coleman) y se calcula el porcentaje de hemoglobinas glicosiladas.

D.O. del tubo de F.R.

$\frac{\text{D.O. del tubo de F.R.}}{\text{D.O. del tubo de F.R.} + 5(\text{D.O. del tubo de F.L.})} (\times 100) = \text{Hb-G\%}$

En la fórmula:

D.O. del tubo de FR= densidad óptica del contenido del tubo de fracción rápida leída a 415 nanómetros.

D.O. del tubo de FL= densidad óptica del contenido del tubo de fracción lenta leída a 415 nanómetros
5= factor de dilución (15 ml. de tubo de fracción lenta / 3 ml. de tubo de fracción rápida = 5)

100 = factor de conversión de porcentaje.

SIGNIFICADO CLINICO DE LA DETERMINACION DE
HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS (27)

	HbA1a + HbA1b de Hgb total	Hb Alc del total de Hgb	HbA1a HbA1b + HbA1c del total de Hgb.
VALORES NORMALES	1-2%	4-6%	6.0 $\pm$ 1.7%
DIABETES INSULINO DEPENDIENTE	2.6 $\pm$ 0.7%	8.6 $\pm$ 3.1%	10-22%
CETOACIDOSIS			16.9 $\pm$ 2.6%
DIABETES QUIMICA			8.3 $\pm$ 0.77%
FIBROSIS QUISTICA CON DIABETES INSULINO / DEPENDIENTE			15.9 $\pm$ 2%
FIBROSIS QUISTICA CON DIABETES INSULINO/ INDEPENDIENTE.			7.8 $\pm$ 1.3%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS.- La determinación de triglicéridos se realizó en suero. Consiste en una determinación de los triglicéridos después del desdoblamiento enzimático.

El fundamento es el siguiente:

lipasa/esterasa
Triglicéridos -----> glicerol + ácidos grasos

GK
Glicerol+ATP -----> Glicerol-3-fosfato+ADP

PK
ADP+PEP -----> piruvato + ATP

LDH
Piruvato + NADH + H* -----> Lactato +NAD⁺

Los valores normales son 74 - 172 mg./100 ml.

Se leyeron los valores en espectrofotómetro Beckman a 340 nm.

DETERMINACION DE COLESTEROL.- Se realizó en suero.

Método: Anhídrido acético/ácido sulfúrico.

Fundamento: El colesterol forma con el anhídrido acético y ácido sulfúrico concentrado un complejo coloreado.

Valores normales: 180-250 mg/100 ml.

Se leyeron los valores en espectrofotómetro Coleman a 580 nm.

CASO I

A.H.L.

SEXO: Femenino

EDAD: 5 años 8 meses

PESO: 16.9 Kg.

TALLA: 106 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Negativos.

TIEMPO DE EVOLUCION: 2 meses.

COMPLICACIONES AGUDAS: Cetoacidosis diabética 2 meses previos a -
su ingreso; fue la primera manifestación clínica. Ameritó interna
miento en el Departamento de Endocrinología, logrando controlarse
satisfactoriamente, por lo que se egresó en buenas condiciones.

COMPLICACIONES CRONICAS: Ninguna conocida.

GRADO DE CONTROL: Bueno

ULTIMA GLICEMIA: 20 mg./dl.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 34-44 U. insulina NPH.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Medios transparentes normales A.O.

Fondo de ojo: Disco de bordes normales; excavación 3/10 ambos ojos,
coloración normal. Arterias y venas en límites normales.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 10.1%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 70.75 mg./ dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 128.31 mg./ dl.

A.H.F. HERMANO SANO DE LA PACIENTE DEL CASO 1.

SEXO: Masculino

EDAD: 13 años

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 4.4%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 70.39% mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 114.40 mg./dl.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Membranas y medios transparentes normales.

Fondo de ojo: Disco normal. Vasos con discreto aumento en el calibre venoso. Arterias de trayecto tortuoso. Retina y coroides - normal.

CASO 2

L.P.M.

SEXO: Femenino
EDAD: 17 años 5 meses
PESO: 55 Kg.
TALLA: 155 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Abuela materna, tres tíos maternos.

TIEMPO DE EVOLUCION: 9 años

COMPLICACIONES AGUDAS: Cetoacidosis en 1970 como primera manifestación del padecimiento. Cetoacidosis 3 meses antes del presente estudio, desencadenada por infección de vías respiratorias altas; se logró su control satisfactoriamente, no ameritó internamiento.

COMPLICACIONES CRONICAS: Presentó retinopatía 3 meses antes del estudio, tratada por medio de fotocoagulación en otra institución.

GRADO DE CONTROL: En los 2 meses previos al estudio fue bueno; anteriormente, 12 a 6 meses antes, presentó glucosurias +++ a +++ en forma constante en varias ocasiones.

ULTIMA GLICEMIA: 225 mg./dl.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 44-96-U de insulina NPH porcina.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO: Estudio de fluoroangiografía de fondo de ojo: O.I.: En la región macular se aprecian manchas grises que aumentan ligeramente en las fotos finales y que interesa la mitad inferior de la foveola.

La cubierta está cubierta por un manchón fluorescente que se extiende por las arcadas, en los cuadrantes nasales hay pequeñas áreas grises y manchas difusas.

O.D. En la mácula se aprecian numerosos puntos brillantes y capilares dilatados, en las fotos finales se tiñe la región macular. - La papila muestra una mancha fluorescente que se extiende más allá

de sus límites; en los cuadrantes nasales hay pequeñas áreas grises y puntos fluorescentes.

DIAGNOSTICO: Los puntos fluorescentes de la mácula corresponden a microaneurismas y el manchón indica edema macular. La mancha fluorescente de la pupila se origina de numerosos vasos neoformados. Llama la atención la poca visibilidad de los vasos neoformados de la papila del ojo izquierdo.

Retinopatía diabética (Grado III), con proliferación papilar (pr-2 proliferación más de un D.P.)

Edema macular moderado.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 5.9%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 150 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 199.42 mg./dl.

CASO 3

R.M.M.

SEXO: Femenino

EDAD: 18 años 10 meses

PESO: 46.5 Kg.

TALLA: 159 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Un tío paterno y un hermano.

TIEMPO DE EVOLUCION: 7 años

COMPLICACIONES AGUDAS: Ninguna

COMPLICACIONES CRONICAS: Hay evidencia de daño renal; se reportó recientemente albuminuria discreta.

PADECIMIENTOS INTERCURRENTES: Cursa con tuberculosis pulmonar de 2 años de evolución, aun bajo tratamiento con triple antifímico. - Hace 2 años probable pielonefritis ameritando internamiento, egresa por mejoría.

GRADO DE CONTROL: Bueno.

ULTIMA GLICEMIA: 90 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 70-74 U. insulina NPH por la mañana y - 10-12 U. por la noche (esquema de dos dosis).

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Segmento anterior normal ambos ojos

Fondo de ojo: Disco de bordes bien definidos

Vasos: Venas con aumento en el calibre, en especial la temporal superior. Arterias normales en calibre con algunas neovascularizaciones capilares en vasos gruesos. En O.I. se aprecian alteraciones retinianas poco definidas en región paramacular.

HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 11.5%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 88.164 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 165. 54 mg./dl.

R.M.C.A. HERMANO SANO DE LA PACIENTE DEL CASO 3.

SEXO: Masculino

EDAD: 8 años

ESTUDIO OFTALMOLOGICO: ----

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 5.3%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 82.12 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 107.26 mg./dl.

CASO 4

T.B.E

SEXO: Masculino

EDAD: 11 años 4 meses.

PESO: 35.9 Kg.

TALLA: 143 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Negativos.

TIEMPO DE EVOLUCION: 1 año.

COMPLICACIONES AGUDAS: Cetoacidosis diabética en dos ocasiones: la primera como manifestación clínica inicial y la segunda 8 meses antes del estudio presente.

COMPLICACIONES CRONICAS: Ninguna conocida.

PADECIMIENTOS INTERCURRENTES: Ninguno.

GRADO DE CONTROL: Bueno en los 6 meses previos al estudio.

ULTIMA GLICEMIA: 240 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 50-60 U. insulina NPH.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Membranas y medios transparentes normales A.O. Reflejos normales.

Fondo de ojo: Disco normal, excavación fisiológica normal, excavación normal de papila.

Vasos: En venas se encontró aumento del calibre venoso y alteraciones en su trayecto. Arterias: Se encontró aumento en la banda refleja y vasos de neoformación del trayecto venoso en la zona intermáculopapilar. (ver fig.1 pág. 34)

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 12.3%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 99.184 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 184.5 mg./dl.

T.B.D. HERMANA DEL PACIENTE DEL CASO 4. (SANA)

SEXO: Femenino

EDAD: 10 años

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Medios transparentes normales. Reflejos pupilares normales.

Fondo de ojo: Disco normal. Existen microcapilares numerosos --- próximos a papila y mácula en trayecto sinuoso; dilatación sacular en la arteria cilio-retiniana. Presenta vasculopatía más acentuada que el hermano. (ver fig. 2 pág. 35)

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 6.2%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 88.16 mg./dl

DETERMINACION DE COLESTEROL: 185.37 mg./dl.

CASO 5

J.C.R.

SEXO: Masculino

EDAD: 18 años 9 meses

PESO: 63 Kg.

TALLA: 171 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Abuelo paterno, tío paterno, tío materno y un hermano.

TIEMPO DE EVOLUCION: 9 años.

COMPLICACIONES AGUDAS: Cetoacidosis en dos ocasiones: La primera como manifestación inicial en 1970, y la segunda en junio de 1973, desencadenada por bronconeumonía, otitis derecha y lesiones en tejidos blandos de pié derecho, ameritando hospitalización. Su evolución fue satisfactoria, lográndose su control metabólico y la curación de los procesos que originaron el descontrol.

COMPLICACIONES CRONICAS: Ninguna conocida.

PADECIMIENTOS INTERCURRENTES: Bronconeumonía, otitis derecha, lesiones de tejidos blandos y probable coagulación intravascular diseminada en junio de 1973, siendo hospitalizado y evolucionando satisfactoriamente.

GRADO DE CONTROL: En los primeros años fue irregular.- Durante el último año ha sido muy bueno.

ULTIMA GLICEMIA: 120 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 60-80 U. insulina NPH porcina.

ESTUDIO OPTALMOLOGICO: Fondo de ojo: Disco de características -- normales. Alteraciones vasculares caracterizadas por aumento del calibre venoso. Aumento en la banda refleja de la arteria. Microaneurisma en zona perimacular. En retina alteraciones en forma de media luna rodeando región macular.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 6.8%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 225 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 189.225 mg./dl.

CASO 6

J.C.R.

SEXO: Masculino

EDAD: 16 años 5 meses

PESO: 55.5 Kg.

TALLA: 165.8 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Abuelo paterno, un tío paterno, un tío - materno, un hermano (caso 5).

TIEMPO DE EVOLUCION: 2 años 7 meses.

COMPLICACIONES AGUDAS: Ninguna

COMPLICACIONES CRONICAS: Ninguna conocida

PADECIMIENTOS INTERCURRENTES: Ninguno

GRADO DE CONTROL: Muy bueno

ULTIMA GLICEMIA: 115 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 62-70 U. insulina NPH.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO: Fondo de ojo: disco normal. Vasos: aumento de calibre venoso. Pérdida de la relación arteria vena por aumento del calibre venoso. Vasculopatía leve.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 5.4%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 113.05 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 184.38 mg./dl.

J.C.R. HERMANA DE LOS PACIENTES CASO 5 Y 6 (SANA).

SEXO: Femenino

EDAD: 13 años

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 5.4%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 93.85 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 132.57 mg./dl.

CASO 7

N.A.M.

SEXO: Femenino

EDAD: 10 años 10 meses

PESO: 23.9 Kg.

TALLA: 127 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Negativos

TIEMPO DE EVOLUCION: 7 meses

COMPLICACIONES AGUDAS: Ninguna

COMPLICACIONES CRONICAS: Ninguna

PADECIMIENTOS INTERCURRENTES: Rinofaringitis frecuentes durante -
el mes previo al presente estudio.

GRADO DE CONTROL: Malo

ULTIMA GLICEMIA: Más de 400 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 20-30 U. insulina NPH

ESTUDIO OFTALMOLOGICO:

Cristalino transparente. Fondo de ojo: disco normal. Vasos con-
caracteres normales. No hay alteraciones en retina y coroides.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 11.9%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 97.05 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 223.3 mg./dl.

N.A.V. HERMANA DE LA PACIENTE DEL CASO 7 (SANA)

SEXO: Femenino

EDAD: 10 años

ESTUDIO OPTALMOLOGICO:

Disco normal. Vasos con aumento de calibre venoso discreto. Reti
na y coroides normales.

HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 7.1%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 100.9 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 182.8 mg/dl.

CASO 8

R.C.J.

SEXO: Masculino

EDAD: 16 años 10 meses

PESO: 36 Kg.

TALLA: 142.5 cm.

ANTECEDENTES DIABETICOS: Negativos

TIEMPO DE EVOLUCION: 4 años.

COMPLICACIONES AGUDAS: Ninguna

COMPLICACIONES CRONICAS: Catarata bilateral, corregida quirúrgica
mente en los meses de junio-julio de 1976.

PADECIMIENTOS INCURRENTES: Tuberculosis pulmonar de 3 años de evolución; inició tratamiento en octubre de 1976 con triple antituberculoso: estreptomycin, INH y Myambutol, posteriormente en febrero -- 1978 continuó con myambutol y rimifin. Actualmente sin tratamiento. Presenta acceso de tos ocasionalmente. Baciloscopia positiva en enero 1979. Caries dentales múltiples actualmente.

GRADO DE CONTROL: Regular

ULTIMA GLICEMIA: 270 mg.

DOSIS Y TIPO DE INSULINA: 20-38 U. insulina NPH.

ESTUDIO OFTALMOLOGICO: Se reporta fondo de ojo normal.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 12.4%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 94.56 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 132.26 mg./dl.

R.C.I. HERMANO SANO DEL PACIENTE CASO 8.

SEXO: Masculino.

EDAD: 12 años.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS: 5.4%

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS: 104.87 mg./dl.

DETERMINACION DE COLESTEROL: 147.37 mg./dl.

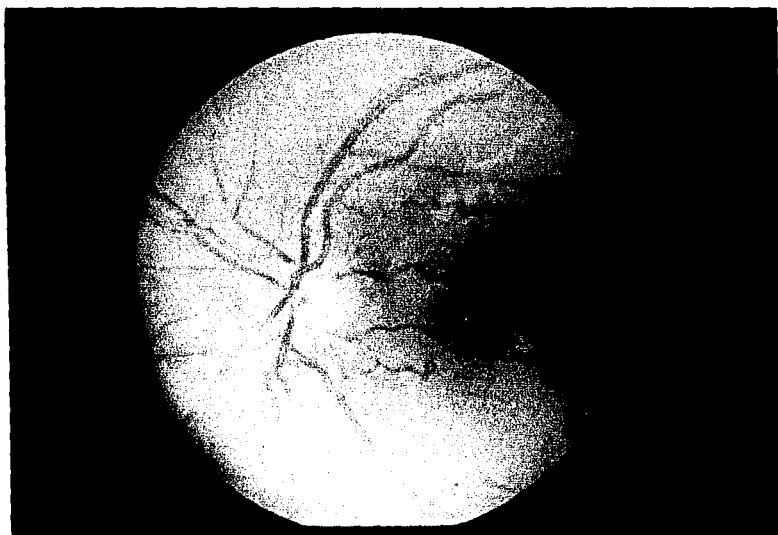


FIG. 1

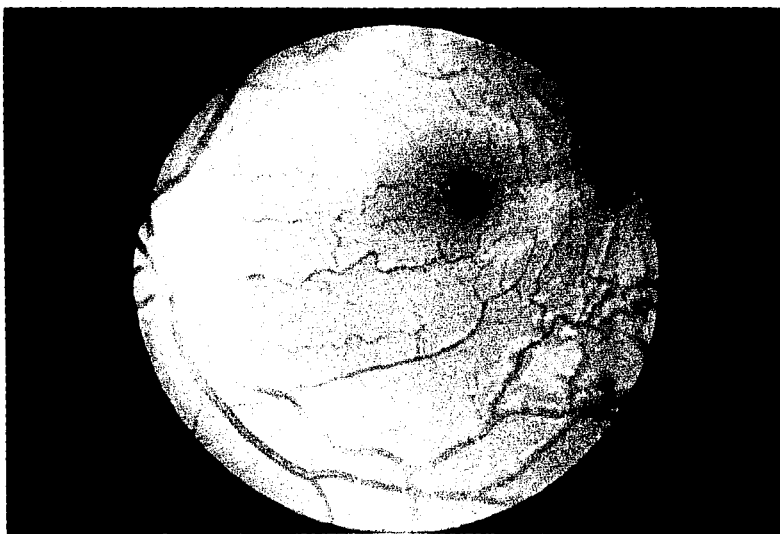


FIG. 2

CRECIMIENTO Y DESARROLLO.- De los ocho pacientes estudiados, sólo se encontraron tres con alteraciones en peso y talla. En uno de ellos sólo se encontró alterado el peso, siendo normal la talla; se trata del caso 3 que cursa con tuberculosis pulmonar de dos años de evolución, de lo que se deduce que no sólo la diabetes es la causa de su desnutrición. El caso 8 tiene alteraciones importantes en peso y talla, con desaceleración importante del crecimiento; cursa también con tuberculosis pulmonar. El caso 7 presenta desaceleración del crecimiento evidenciada por peso y talla bajos; cursa con diabetes de 7 meses de evolución y no hay padecimiento intercurrente, por lo que se puede considerar a la diabetes como factor importante en la desaceleración del crecimiento, sin excluir otros factores posibles como herencia y nutrición.

	PESO (Kg.)	PERCENTILA	TALLA (Cm.)	PERCENTILA
1	16.9	10	106	25
2	55	25-50	155	25
3	46.5	3-10	159	50
4	35.9	50	143	50
5	63	25-50	171	50
6	55.5	10-25	165	25
7	23.9	<3	127	<3
8	36	<3	142.5	<3

RETINOPATIA.- En el grupo de diabéticos se observó evidencia de daño vascular en cinco casos, principalmente en aquellos de larga evolución (casos 2 y 5), aunque también existen datos de vasculopatía en pacientes de 1 a 2 años de evolución (casos 4 y 6). Las alteraciones van desde aumento del calibre venoso con pérdida de la relación arteria/vena en tres casos, hasta la presencia de microaneurisma en un caso. En dos casos se observaron neovascularizaciones.

En el grupo control, se realizó estudio de fondo de ojo a tres pacientes, observando alteraciones vasculares en todos ellos, caracterizadas por aumento en el calibre venoso (hermanos del caso 1 y 2), arterias de trayecto tortuoso en uno de ellos (hermano del caso 1), y neovascularización en otro (hermano del caso 4). Comparativamente existió mayor grado de vasculopatía en el hermano sin diabetes que en el diabético en los tres casos.

HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS.- Se observó mayor porcentaje de hemoglobinas glicosiladas en los pacientes diabéticos, hallándose cinco pacientes dentro de los valores esperados en diabéticos insulino dependientes (10-22%). Tres de los pacientes exhibieron valores esperados en sujetos normales. En el grupo control solo se encontraron valores normales.

TRIGLICERIDOS.- En la mayoría de los pacientes se observaron niveles normales. Sólo en uno se encontraron niveles elevados; se trata de un paciente que utiliza insulina porcina por dificultad en el control. Aunque dentro de límites normales, el otro valor más alto lo presentó un paciente que también utiliza insulina porcina debido a dificultad en el control.

COLESTEROL.- En ambos grupos se encontraron valores normales.

	RETINOPATIA	HB-G	TRIGLICERIDOS	COLESTEROL	EVOL.
CASO 1	ausente	10.1%	70.75 mg.	128.31 mg.	2/12
CASO 2	presente	5.9%	150 mg.	199.42 mg.	9 a.
CASO 3	presente	11.5%	88.164 mg.	165.54 mg.	7 a.
CASO 4	presente	12.3%	99.184 mg.	184.5 mg.	1 a.
CASO 5	presente	6.8%	225 mg.	189.225 mg.	9 a.
CASO 6	presente	5.4%	113.05 mg.	184.38 mg.	2 a.
CASO 7	ausente	11.9%	97.05 mg.	223.3 mg.	7/12
CASO 8	ausente	12.4%	94.56 mg.	132.26 mg.	4 a.

HERMANO 1 presente	4.5%	70.39 mg.	114.40 mg.	--
HERMANO 3 -----	5.3%	82.12 mg.	107.26 mg.	--
HERMANO 4 presente	6.2%	88.16 mg.	185.37 mg.	--
HERMANO 5/6-----	5.4%	93.85 mg.	132.57 mg.	--
HERMANO 7 presente	7.1%	100.9 mg.	182.8 mg.	--
HERMANO 8 -----	5.4%	104.87 mg.	147.37 mg.	--

DISCUSION.

Sobre la etiopatogenia de la diabetes mellitus, uno de los - aspectos interesantes, es su carácter hereditario. Aunque desde - 1933 se dijo que la enfermedad se transmitía con carácter autosómi - co recesivo y existe mucha información para apoyar esta hipótesis, otros investigadores consideran que la entidad se hereda con carác - ter multifactorial.

Tanto la diabetes mellitus insulino-dependiente como la de - otros tipos se acompaña de lesiones vasculares localizadas en ojo, riñón y enfermedad vascular periférica.

El presente estudio se realizó ante la posibilidad de inclu - ir:

- 1.- Marcador del control de glicemia (hemoglobinas glicosila - ladas).
- 2.- Hermanos accesibles.
- 3.- Antígenos (determinación).
- 4.- Estudio de metabolismo graso mediante determinación de - triglicéridos y colesterol.
- 5.- Evaluación de crecimiento y desarrollo.

El estudio de antígenos no se realizó. Ello será objeto de - investigación en trabajos subsecuentes.

Si la vasculopatía fuera hereditaria, lo que esperabamos en - contrar era: que abundara en hermanos, no tuviera relación con el - control y sí con antígenos. Si no fuera hereditaria, que tuviera - relación con el grado de control (porcentaje de hemoglobinas glico - siladas, nivel de lípidos, talla, edad o evolución).

Los resultados que obtuvimos muestran alta frecuencia de vasculopatía en hermanos no diabéticos; incluso de mayor grado que en los hermanos diabéticos. Sin embargo, también se observó frecuencia elevada de vasculopatía en diabéticos con mayor tiempo de evolución y mal controlados. Entre éstos últimos, dos de ellos, con evolución de 9 años y dificultad en el control, por lo que ambos -- utilizan insulina porcina, tuvieron vasculopatía. Uno de ellos -- tratado mediante fotocoagulación 3 meses antes del estudio. El -- otro, aun sin tratamiento, presenta microaneurisma.

En consecuencia, la vasculopatía parece ocurrir en nuestras familias independiente de presencia de diabetes. ¿Significa herencia o ambiente que rodea a esa familia?

CONCLUSIONES.-

Las hemoglobinas glicosiladas son un índice útil en la evaluación del grado de control de la diabetes mellitus.

No hubo correlación entre el porcentaje de hemoglobinas glicosiladas y los niveles de lípidos (triglicéridos y colesterol).

Es evidente que el grado de control y tiempo de evolución -- juegan un papel importante en la etiopatogenia y el grado de alteraciones vasculares en diabéticos; pero que dichas alteraciones están presentes en hermanos no diabéticos, indica que también otros factores no bien definidos, como el genético y el ambiental, pueden influir en su aparición, y que merecen ser objeto de investigaciones posteriores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abraham, E.C. Ph. D., Huff, T.A., M.D., Cope, N.D., Wilson J.B., Jr. : Determination of the Glycosylated Hemoglobins (Hb A₁) with a New Microcolumn Procedure. Diabetes 27:931-37, September, 1978.
- 2.- Allen, D.W., Schroeder, W.A., Balog, J.: Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin, a study of the effects of crystalization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. J. Am. Chem. Soc. 80:1628 1634, (1958).
- 3.- Cahill George F. Jr. M.D., Etzwiler Donell D.M.D., Freinkel Norbert, M.D. : "Control" and diabetes. The New England Journal of Medicine. 1004, abril 29, 1976.
- 4.- Chavarría Bonequi, César. Diabetes Mellitus en el niño y en el adolescente. 1-6, 101-104, Francisco Méndez Oteo, Editor, 2a. Edición, México, D.F., 1978.
- 5.- Cudworth A.G., White G.B.B., Woodrow J.C.: Etiology of juvenile-onset diabetes. The Lancet, 385-388, Febrero 19, 1977.
- 6.- Drash, Allan, M.D.: Diabetes Mellitus in childhood: A review. The Journal of Pediatrics, pp. 919-941, Junio 1971, volumen 78 número 6.
- 7.- Drash Allan, M.D. : The control of diabetes mellitus: Is it achievable? Is it desirable? The Journal of Pediatrics. Vol. 88, No. 6, pp. 1074-1076.

- 8.- Drash Allan, M.D.: Hyperlipidemia and the Control of Diabetes Mellitus. Am J Dis Child-Vol. 130, Oct. 1976 pp. 1057-1058.
- 9.- Drash Allan, M.D.: Metabolic Disorders. Diabetes Mellitus, in Textbook of Pediatrics, Nelson. Eleventh Edition. 1979. W.B. SAUNDERS COMPANY, p.p. 1581-1597.
- 10.- Forrest Jill M., Menser Margaret A.: High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. The Lancet, agosto 14, 1971. p.p. 332-334.
11. Gabbay Kenneth H., Sosenko Jay M., Banuchi Grace A.: Glycosylated Hemoglobins: Increased Glycosylation of Hemoglobin A in Diabetic Patients. Diabetes, Vol. 28, april 1979, - pp. 337-340.
12. Gamble D.R., Kinsley M.L., Fitzgerald M.G., BOLTON R., M.B., Taylor K.W. M.D. : Viral antibodies in diabetes mellitus. British Medical Journal, 1969, 3, 627-630.
13. Goldstein David E., M.D., Drash Allan, M.D. , : Diabetes mellitus: The incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric, and adrenal tissue. The Journal of Pediatrics, August, 1970, 304-306.
14. Gonen Boas, Rochman Hyman, Rubenstein Artur H., Tanega Sonia - P., Horwitz David L. : Haemoglobin Alc: an indicator of the metabolic control of diabetic patients. The Lancet, October, 1977, 734-736.
15. Heinze, E., Kohne, E., Meissner, C., Beischer, W., Teller, W.-M., and Kleihauer, E. : Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in children

with long standing and newly diagnosed diabetes mellitus. Acta Paediatr Scand, 68:609-612, 1979.

- 16.- Koenig, Ronald J. B.S., Peterson, Charles M., : Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus New England Journal of Medicine 295: 417-429, (1976).
- 17.- Malone John I., M.D., Hellrung, John M. M.D., Malphus, Edward W., M.D.: Good diabetic control- study in mass delusion. The Journal of Pediatrics, June 1976, Vol. 88, No. 6, pp. 943 947.
- 18.- Nerup, J. , Platz, P.: HL-A antigens and diabetes mellitus. The Lancet, October 12, 1974, pp. 864-866.
- 19.- Peterson, Charles M., M.D., Koenig Ronald J., B.S. : Correlation of Serum Triglyceride Levels and Hemoglobin Alc Concentrations in Diabetes Mellitus. Diabetes 26: 507-09, May., 1977.
- 20.- Rahbar, Samuel. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. Clin Chem. Acta. 22: 296-298, (1968).
- 21.- Rahbar, S., Blumenfeld, O., and Ranney, H.M. Studies on unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Biochem. Biophys. Res. Commun. 36: 838-843, (1969).
- 22.- Schnek, A.C., and W.A. Schroeder. The Relation between the Minor Components of Whole Normal Human Adult hemoglobin as isolated by Chromatography and Starch Block Electrophoresis. J. Amer. Chem. Soc., 83: 1472-1478, (1961).

- 23.- Sultz , Harry A.D.D.S. , M.P.H., Benjamin A. Hart, M.D. ,
Maria Zielezny, Ph. D.: Is mumps virus an etiologic factor in
juvenile diabetes mellitus? The Journal of Pediatrics April -
1975, Vol. 86, No. 4, pp. 654-656.
- 24.- Solway, Julian, Mc Donald Melisenda, Franklin Bunn H., :
Biosynthesis of glycosylated hemoglobins in the monkey.
J. Lab. Clin. Med. 93:962, 1979.
- 25.- Tattersall, Robert B., M.R.C.P. and Stefans S. Fajans, M.D. ,
Ann Arbor: A Difference Between the Inheritance of Classical
Juvenile-onset and Maturity-onset Type Diabetes of Young
People. Diabetes 24:44-53, January, 1975.
- 26.- Tattersall, Robert B., M.R.C.P. , David A. Pyke, F.R.C.P.
Hemoglobin components in diabetes mellitus: Studies in identi-
cal twins. New England Journal of Medicine. 293: 1171-1173.
1975.
- 27.- Trivelli, Liliana A., M.D., Helen M. Ranney, M.D., and Hong
Tiend-Lai, D.D.S., M.S. : Hemoglobin components in patients
with diabetes mellitus. The New England Journal Of Medicine.
Feb. 18, 1971, Vol. 284 No. 7, pp. 353-357.
- 28.- Was Jun Tze, M.D., F.R.C.P. ., Katherine Hirsch Thompson, M.
Sc., and. Joseph Leichter, Ph. D., : HbA_{1c}-an indicator of dia-
betic control. The Journal of Pediatrics, July 1978, Vol. 93,
No. 1 pp. 13-16
- 29.- Yoon Ji-Won, Ph.D., Marshall Austin, M.D.: Virus - induced -
diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 300: 1173-
1179, 1979.