

**FALLA DE ORIGEN  
EN SU TOTALIDAD**

11213/

6  
2EJ

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL

TITULO DE

**MEDICO ENDOCRINOLOGO**

PRESENTA

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SANCHEZ**

*Características del eje somatotropico en la  
retinopatía diabética*

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE  
ENDOCRINOLOGIA

HE "DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
CMN SXXI IMSS

ASESOR DE TESIS:

DR. MOISES MERCADO ATRI

MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA HE CMN SXXI

MEXICO, D.F.

FEBRERO/1995

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL**

**SEGURO SOCIAL**

**DELEGACION No. 3 SUROESTE**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“ DR. BERNARDO SEPULVEDA “**

**DEL CMN SXXI**

**T E S I S**

**“CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA”**

**FALLA DE ORIGEN**

*M.M.*

---

DR. MOISES MERCADO ATRI  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS

*M.M.*

---

DR. MOISES MERCADO ATRI  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

*[Signature]*

---

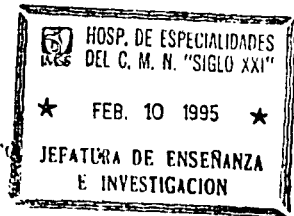
DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA



*W.R.*

---

DR. NIELS WACHER RODARTE  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI DR. BERNARDO SEPULVEDA



**INDICE:**

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
III.	HIPOTESIS .....	7
IV.	OBJETIVO .....	8
V.	MATERIAL, PACIENTES Y METODOS .....	9
	1. Diseño del estudio .....	9
	2. Universo de Trabajo .....	9
	3. Descripción de las Variables .....	9
	4. Selección de la Muestra .....	10
	5. Procedimientos .....	12
VI.	ANALISIS ESTADISTICO .....	13
VII.	CONSIDERACIONES ETICAS .....	14
VIII.	RECURSOS PARA EL ESTUDIO .....	14
IX.	ANEXOS .....	15
X.	RESULTADOS .....	16
XI.	DISCUSION .....	18
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	20

**FALLA DE ORIGEN**

## INTRODUCCION:

El eje GH/IGF-1 y el eje insulino-nutricional constituyen dos sistemas hormonales anabólicos que interactúan en varios niveles. La hormona de crecimiento (GH) juega un papel importante en la homeostasis del metabolismo en sujetos sanos y en pacientes con Diabetes Mellitus (DM).

Actualmente se sabe que la Diabetes Mellitus Insulinodependiente (DMID) cursa con trastornos en el eje GH/IGF-1. Estos trastornos han sido implicados en el deterioro del control metabólico y en las complicaciones microvasculares de la DM, particularmente en la retinopatía diabética. En el diabético con pobre control metabólico, los niveles de GH invariablemente están elevados, mientras que se encuentran niveles normales o bajos de IGF-1, indicando una disociación entre estos dos factores. Después de mejorar el control glucémico, los niveles de GH en veinticuatro horas disminuyen mientras que se eleva la concentración de IGF-1 (1). En niños diabéticos con pobre control metabólico, la respuesta de IGF-1 a GH exógena está disminuida en comparación con niños con mejor control metabólico (1). Se han propuesto varios mecanismos para explicar la disociación entre GH/IGF-1, entre ellos: a) Defecto hipotalámico que ocasione un aumento de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y/o una disminución en la secreción de somatostatina (SRH); b) Defecto hipofisiario con aumento en la sensibilidad a GHRH y/o disminución en la sensibilidad a SRH y/o un aumento en el número de células somatotropas; c) Reducción en el efecto feed-back inhibitorio, resultante de los bajos niveles de IGF-1, lo cual puede ser debido a 1) disminución en el número de receptores a GH o, 2) defecto a nivel postreceptor o, 3) aumento en los niveles de inhibidores de IGF-1 aún no caracterizados (1).

En su estudio de niños con DMID comparados con niños sanos, Horner (2) encontró que los primeros no solo tenían mayores niveles de GH en la noche, sino también en el día, cuando los niveles entre los controles sanos fueron bastante bajos. Así mismo, encontró que la secreción basal de GH está aumentada en la DM. Asplin (3), mediante la medición de GH en intervalos de 10 minutos durante 24 horas en controles sanos y diabéticos, encontró que en estos últimos había un nivel medio más alto de GH y una concentración basal y/o estimulada de IGF-1 reducida, en comparación con los sujetos sanos. Además de que el número de pulsos de GH (frecuencia de pulso) está elevada por lo menos en un 50% en mujeres y hombres diabéticos y, que el área de pulso está aumentada solo en hombres diabéticos. Por otro lado, la amplitud del ritmo circadiano de liberación de GH estuvo significativamente amplificada en los sujetos diabéticos. Dichas alteraciones pudieran significar que los periodos de inhibición de SRH y/o estimulación de GHRH

fueran anormalmente frecuentes. El elevado nivel de GH entre los pulsos también puede reflejar una disminución del tono somatostatínrgico con o sin aumento de la secreción de GHRH.

No se sabe si la disfunción a nivel central ocurre en hipotálamo, hipófisis o en ambos. Existe evidencia considerable de que hay una secreción exagerada de GH en la DM, al ser estimulada por: sueño, ejercicio, dopamina, arginina, clonidina y GHRH. Sin embargo, algunos de estos estímulos, actúan directamente a nivel hipofisiario y otros a nivel hipotalámico.

El aumento en la respuesta hipofisiaria, puede reflejar alteración en el número de somatotropos y/o en la capacidad secretora debido a efectos asociados con la DM que actúan directamente en esas células. Por otro lado, Pal (4) ha confirmado que la Pirenzepina, un bloqueador de los receptores colinérgicos muscarínicos, suprime la secreción de GH en adolescentes con DMID, al reducir la amplitud de los pulsos de secreción a niveles casi semejantes a los de sujetos normales, sin embargo, no modifica la frecuencia en la secreción de los pulsos.

A pesar de los elevados niveles de GH encontrados en pacientes diabéticos, los niveles de IGF-1 circulantes son reducidos. Estudios en animales sugieren que estos niveles de IGF-1 son debidos a una baja producción hepática de IGF-1, ocasionada por un número reducido de receptores celulares para GH, o por defectos a nivel postreceptor (5), esto implica un estado de resistencia a GH, con inhabilidad del hígado y otros tejidos para generar IGF-1, además de una pérdida del feedback negativo de IGF-1 existente normalmente para la producción de GH.

Recientemente han sido descubiertas en la sangre, dos proteínas de unión específicas para GH, una con alta afinidad, y la otra con baja afinidad. La proteína de unión de GH (GHBP) de alta afinidad, corresponde a la región extracelular del receptor de GH, y la evidencia sugiere, que su nivel plasmático refleja la concentración tisular del receptor; por lo tanto, GHBP ofrece la oportunidad de estudiar al receptor de GH in vivo en humanos (6). Dicha glucoproteína está constituida por una sola cadena, teniendo una masa molecular de 60Kd. Su estructura corresponde a la región extracelular del receptor de GH, comprendiendo los 240-246 aminoácidos terminales. La BP forma un complejo de 80-85 kd con GH humana, constituyendo parte de la llamada GH grande-grande. GHBP se une a la GH de 22kd con alta afinidad, de una forma rápida y reversible, dado que el hígado es un órgano con abundantes receptores a GH, parece ser que este constituye la mayor fuente de GHBP.

Baumann (7) y otros, han mostrado que el nivel de GHBP de alta afinidad está significativamente disminuido en niños y adultos con DMID, así como en sujetos desnutridos. En su estudio realizado en pacientes con DMID y DMNID y sujetos control no diabéticos, Mercado (8) encontró que los niveles de

FALLA DE ORIGEN

GHBP no estuvieron correlacionados con el grado de control glucémico (medido por hemoglobina glucosilada), índice de masa corporal, o concentraciones de IGF-1 en los sujetos con DMID. En contraste, los pacientes con DMNID (nutricionalmente repletos), tuvieron niveles normales de GHBP, los cuales correlacionaron con el índice de masa corporal (como en los sujetos sanos) y, con la concentración de IGF-1. Estas observaciones sugieren que la resistencia a GH encontrada en DMID con pobre control metabólico, es debida al menos en parte, a la reducción en el número de receptores a GH.

Aunque no se sabe con certeza qué elementos en el estado diabético son responsables de estas anomalías en el eje GH/IGF-1, se cree que la deficiencia de insulina, más que el grado de hiperglucemia, es la responsable. Esto es apoyado por la evidencia de : 1) pérdida de correlación entre glucemia y GHBP; 2) pacientes delgados con DMNID con pobre control metabólico, pero con menor grado de insulinopenia tienen niveles normales de GHBP y no tienen anomalías en GH e IGF-1.

La retinopatía proliferativa es una de las complicaciones vasculares de la diabetes más comunes y graves, llevando a la ceguera en el 50% de los pacientes con DM de 5 años de evolución. El hallazgo patológico de mayor importancia en el ojo, es la neovascularización, lo cual significa, proliferación de células endoteliales de los capilares de la retina. Se ha propuesto, entre los factores responsables de esta neovascularización a la GH y su mediador IGF-1. Hace 40 años Poulsen, describió un paciente diabético con mejoría en la retinopatía después de un infarto hipofisiario postparto, postulándose que probablemente GH estuviera involucrada en el desarrollo de retinopatía diabética (9). Más tarde, Merimee, estudió a un grupo de enanos, los que además tenían DM, encontrando ausencia de complicaciones microvasculares en estos pacientes (10).

Los efectos locales de IGF-1 en la retina pueden ser más importantes que sus niveles sistémicos como factor de riesgo para retinopatía diabética proliferativa. Grant (11), encontró niveles de IGF-1 marcadamente elevados en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa, en comparación con pacientes no diabéticos, existiendo una correlación positiva entre la concentración de IGF-1 del vítreo e IGF-1 sérica evidente sólo en pacientes diabéticos. Esta observación se propone consistente con una alteración de la barrera hemato-retiniana, en los sujetos diabéticos. Es decir, que el escape de IGF-1 a través de la barrera hemato-retiniana alterada, puede actuar sinérgicamente con los factores retinianos que aumenten la neovascularización de la retina. Se ha propuesto que pacientes con neovascularización retiniana usualmente tienen concentraciones de IGF-1 en el humor vítreo que exceden 4ng/ml (12). Los niveles séricos de IGF-1 pueden no reflejar los niveles oculares en muchos pacientes. Aunque no se ha mostrado que IGF-1



sea sintetizada en el tejido retiniano, se ha encontrado RNAm para IGF-1 en la mayoría de los tejidos. Además, receptores específicos para IGF-1 han sido encontrados en retina bovina, sugiriendo que la retina es un sitio de acción importante para IGF-1.

Por otro lado, estudios hechos por Hyer (13), sugieren que elevaciones transitorias de IGF-1 pueden preceder a la exacerbación de retinopatía diabética proliferativa en pacientes con DMID y DMNID. Hyer encontró que la concentración media de IGF-1 al inicio, uno, y dos años de su estudio, era similar en pacientes diabéticos y no diabéticos, sin embargo, la concentración de IGF-1 en el momento de aparición de nuevos vasos (neoproliferación), era significativamente mayor en comparación con el nivel de la visita previa.

Existe gran controversia en cuanto a los niveles de IGF-1 existentes en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa, ya que algunos estudios han mostrado niveles altos de IGF-1, mientras que otros no, ofreciendo resultados contradictorios. En 1983, Merimee (14) encontró que la concentración de IGF-1 en el suero de pacientes con DMID era significativamente mayor que en los sujetos normales y con DMNID, postulando que los altos niveles de IGF-1 contribuyen o causan la fase acelerada de deterioro de la retinopatía diabética proliferativa, proponiendo incluso, que los niveles de IGF-1 podrían ayudar a identificar a pacientes diabéticos con un pronóstico malo en la visión.

En 1984, Lambertson (15) en su medición de IGF-1 e IGF-II con radioinmunoanálisis, no encontró diferencia significativa en la concentración de estos factores entre sujetos diabéticos y no diabéticos sugiriendo por tanto, que la microangiopatía diabética no es secundaria a un aumento absoluto en la concentración de IGF-1.

Dills reportó en 1990 (16), el resultado de su estudio en pacientes diabéticos menores de 30 años de edad (DMID); y el 1991 (17) resultados de un segundo estudio en pacientes diabéticos mayores de 30 años de edad (DMNID) en tratamiento con insulina (Grupo 1) o sin insulina (Grupo 2). En su primer estudio (DMID), encontró que los niveles de IGF-1 fueron significativamente menores en el grupo diabético en relación al grupo control (No diabéticos), además de una tendencia inversa entre los niveles de IGF-1 y la presencia de retinopatía diabética proliferativa, es decir, que no existió ninguna asociación significativa entre IGF-1 y retinopatía diabética proliferativa en los pacientes diabéticos. En su segundo trabajo, Dills encontró que los niveles de IGF-1 fueron significativamente menores en el grupo de pacientes diabéticos (tratados con insulina y sin insulina), en comparación con el grupo control (no diabéticos), sin embargo, en el grupo de diabéticos con insulina, la frecuencia de retinopatía diabética proliferativa aumentaba con la elevación en los niveles de IGF-1, es decir, que los niveles mayores de IGF-1 estuvieron asociados significativamente con la presencia de retinopatía diabética proliferativa. En el grupo que no usó insulina,

4  
FALLA DE ORIGEN

hubo una débil asociación entre IGF-1 y la presencia de retinopatía diabética proliferativa y retinopatía diabética no proliferativa moderada.

No ha sido evidenciada hasta el momento actual la existencia de alguna relación entre los niveles de GHBP y la presencia o ausencia de retinopatía. No obstante lo anterior, las alteraciones del eje somatotrófico que ocurren en la DMID descontrolada han sido implicadas como contribuyentes a las complicaciones microvasculares de la DM. Así, el perfil somatotrófico de la DMID caracterizado por un aumento en la concentración de GH y niveles bajos o inapropiadamente normales de IGF-1 nos hablan de un estado de resistencia relativa a GH. Por otra parte, algunos estudios sugieren que los pacientes con retinopatía avanzada, tienen niveles aumentados de IGF-1. Esta discrepancia podrá ser explicada si asumimos lo siguiente: Que la resistencia relativa a GH en la DMID varía de tejido a tejido y que el endotelio vascular lejos de ser resistente a GH es hipersensible. Si lo anterior fuera cierto, y si de verdad los niveles de IGF-1 en diabéticos con retinopatía avanzada están aumentados, sería lógico pensar que los niveles plasmáticos de GHBP (que reflejan la concentración tisular del receptor de GH) estén normales o elevados. Otra posibilidad, es que esta hipersensibilidad a GH en pacientes con retinopatía avanzada que resulta en niveles elevados de IGF-1 sea un fenómeno local que ocurre a nivel de los vasos retinianos en cuyo caso, los niveles elevados de GHBP e IGF-1 tendrán que demostrarse en el humor vítreo.

Se sabe que el gen de receptor de GH genera dos isoformas mediante la transcripción alternativa del exón. Estudios en humanos demuestran que las dos isoformas se expresan en todos los tejidos y que la proporción entre una y otra isoforma puede variar de tejido a tejido y en el mismo tejido dependiendo del ambiente metabólico que prevalezca (18). Se ha demostrado en estudios in vitro que las dos isoformas del receptor de GH son igualmente capaces de interactuar con GH, sin embargo, la posibilidad de que cada isoforma siga transmisión de señales distinta, no ha sido descartada. Cabría entonces especular que los pacientes diabéticos con retinopatía avanzada que tienen niveles elevados de IGF-1 son hipersensibles a GH debido a que su expresión de las dos isoformas de receptor de GH es distinta a la expresión que ocurre en sujetos normales o en diabéticos sin retinopatía.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Debido a la controversia existente en cuanto a los niveles plasmáticos de GH, IGF-1 y GHP en pacientes diabéticos insulino dependientes y no insulino dependientes con presencia o ausencia de retinopatía, en el presente estudio se pretende describir la relación observada entre los niveles de estas hormonas y de esta proteína con los diferentes tipos de DM y con diferentes grados de retinopatía diabética. Se espera encontrar un mayor nivel de IGF-1 y GHP en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa, con la posibilidad de que GHP pueda constituir un indicador de retinopatía diabética.

## **HIPOTESIS:**

¿Existen diferencias en los niveles de GH, IGF-1 y GHBP entre los pacientes con DMID y DMNID con diferentes grados de retinopatía?, y de ser así, ¿Puede ser GHBP un indicador de retinopatía diabética?

**FALLA DE ORIGEN**

## **OBJETIVO:**

- 1. Estudiar las características del eje somatotrófico (niveles de GH, IGF-1 y GHBP) en pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética.**
- 2. Determinar si existe alguna relación entre los niveles de GH, IGF-1 y GHBP y los diferentes grados de retinopatía diabética.**
- 3. Evaluar la posibilidad de que GHBP constituya un indicador de retinopatía diabética.**

**MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:**

**1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo

**2. UNIVERSO DE TRABAJO**

Se estudiaron pacientes de la consulta externa de los servicios de Oftalmología y Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, de cualquier edad y sexo con DMID y DMNID.

**3. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

**a) VARIABLES DEPENDIENTES:**

- Grado de retinopatía diabética:
  1. Sin retinopatía
  2. Retinopatía simple
  3. Retinopatía preproliferativa
  4. Retinopatía proliferativa

- Tipo de Diabetes:
  1. Diabetes tipo I
  2. Diabetes tipo II

**b) VARIABLES INDEPENDIENTES:**

**FALLA DE ORIGEN**

- GH
- IGF-1
- GHBP

#### **c) VARIABLES DE CONFUSION:**

- Sexo: masculino, femenino
- Edad: cualquier edad
- Tratamiento de la diabetes: dieta, hipoglucemiantes orales, insulina
- Nivel de hemoglobina glucosilada: menor o igual a 8%, mayor de 8%
- Tiempo de duración de la diabetes: menos de veinte años, más de veinte años

#### **4. SELECCION DE LA MUESTRA:**

##### **a) Tamaño de la muestra:**

Se estudiaron a pacientes diabéticos de la Consulta Externa de Oftalmología y Endocrinología sin determinar un número limitado de pacientes. Los pacientes fueron divididos en dos grupos dependiendo de tipo de diabetes: Grupo I: Diabetes tipo I, Grupo II: Diabetes tipo II. Cada grupo fué dividido en 4 subgrupos dependiendo del tipo de retinopatía.

##### **b) Criterios de selección:**

###### **I. Criterios de Inclusión:**

- Cualquier sexo
- Cualquier edad
- Diagnóstico de DM, entendiéndose por:  
DMID: Dependencia absoluta a la insulina

Presentación de algún episodio de cetoacidosis

DMNID. : Controlable con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina

Ausencia de cetoacidosis

- Valoración oftalmológica reciente (un mes previo al que se efectuaron las determinaciones de GH, IGF-1 y GHBP)

## II. Criterios de No Inclusión:

- Pacientes embarazadas
- Creatinina sérica mayor de 1.5mg/dl
- Enfermedad tiroidea no tratada
- Daño hepático con repercusión en el nivel de proteínas séricas
- Desnutrición

## III. Criterios de Exclusión:

- Ninguno



## 5. PROCEDIMIENTOS:

Durante los meses de octubre de 1994 a febrero de 1995, se seleccionaron pacientes de la consulta externa de Oftalmología y Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, los cuales fueron invitados en forma verbal a participar en el estudio. Se verificó en el expediente del paciente el que éste contara con los criterios de inclusión mencionados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al tipo de diabetes: Grupo I: DMID, Grupo II: DMNID. Cada grupo fué dividido en 4 subgrupos de acuerdo al tipo de retinopatía: a) sin retinopatía, b) retinopatía simple, c) retinopatía preproliferativa, d) retinopatía proliferativa.

Después de un ayuno de 12 horas como mínimo, se tomó a cada sujeto una muestra de sangre por venopunción para determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), GH e IGF-1.

IGF-1 fué medida por Radioinmunoanálisis, habiendo tratado las muestras con ácido-alcohol para separar IGF-1 de sus proteínas transportadoras. Este ensayo fué parte de un estuche de los Diagnostic Systems Laboratories, con un coeficiente de variación intraensayo del 6.4% y un coeficiente de variación interensayo del 11.8%. La hormona de crecimiento fué medida también por Radioinmunoanálisis de un estuche de los Diagnostic Products Corporation, con un coeficiente de variación intraensayo de menos del 10% y un coeficiente de variación interensayo de menos del 10%.

Los datos obtenidos de cada una de las determinaciones hechas, fueron vaciados en hojas de recolección de datos.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Se llevaron a cabo métodos de análisis descriptivos y de correlación, incluyendo el Coeficiente de correlación No Paramétrico de Spearman.

## **CONSIDERACIONES ETICAS:**

No se planteó en el presente estudio, ningún riesgo para los pacientes ni para los controles. El estudio ofreció la posibilidad de conocer el estado de control metabólico del paciente en el momento en que se hicieron las determinaciones de HbA1c, GH e IGF-1.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO:**

1. Recursos Humanos: Participaron en el Proyecto un médico residente del tercer año de Endocrinología, además de personal de laboratorio, para el procesamiento de las muestras.
2. Recursos Materiales: Se emplearon los reactivos necesarios para hacer determinaciones de GH e IGF-1, además de HbA1c.

**ANEXOS:**

1. Hoja de recolección de Datos

2. Hoja de consentimiento del paciente

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

NUMERO DE AFILIACION \_\_\_\_\_

TIPO DE DM \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCION \_\_\_\_\_

OTRAS ENFERMEDADES \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO DE LA DM \_\_\_\_\_

SEXO DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

EDAD DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

TIPO DE RETINOPATIA \_\_\_\_\_

GLUCOSA \_\_\_\_\_

CREATININA \_\_\_\_\_

ALBUMINA \_\_\_\_\_

HbA1c \_\_\_\_\_

GH \_\_\_\_\_

IGF-1 \_\_\_\_\_

## **2. HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE**

**Por medio de la presente autorizo al personal médico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI realice toma de muestras por venopunción con el fin de realizar determinación de análisis de laboratorio.**

**Atentamente:**

---

## RESULTADOS:

En el presente estudio se incluyeron un total de 41 pacientes, de los cuales 19 tuvieron DM tipo I y 22 DM tipo II (tabla 1).

El grupo de pacientes con DM I, 10 fueron del sexo femenino y 9 del sexo masculino, con un promedio de edad de  $23.3 \pm 6.44$  años. Dieciocho de los pacientes, tuvieron una duración de la DM de menos de 20 años, y sólo en un paciente tuvo más de 20 años de duración. En cuanto al control metabólico, sólo dos sujetos mostraron niveles de HbA1c dentro de lo normal, mientras que los demás tuvieron HbA1c elevadas, siendo de  $15.01 \pm 4\%$  en todo el grupo.

El grupo de pacientes con DM II estuvo conformado por 8 sujetos del sexo femenino y 14 del sexo masculino, con un promedio de edad de  $57.5 \pm 10.49$  años. Diecisiete pacientes tuvieron DM de menos de 20 años de evolución y 5 pacientes tuvieron una duración de más de 20 años. Al igual que en el grupo anterior, sólo dos sujetos mostraron un nivel de HbA1c dentro de lo normal, es decir, un adecuado control metabólico, mientras que el resto ( $n=20$ ) tuvieron HbA1c elevada, con un promedio en todo el grupo de  $12.15 \pm 2.71\%$ .

Al momento de corte del estudio, la distribución de pacientes de acuerdo al grado de retinopatía diabética fué la siguiente (tabla 2): en los pacientes con DM I: Retinopatía grado I,  $n=15$  pacientes; Retinopatía grado II,  $n=1$  paciente; Retinopatía grado III,  $n=0$  pacientes; Retinopatía grado IV,  $n=3$  pacientes.

En el grupo de pacientes con DM II: Retinopatía grado I,  $n=0$  pacientes; Retinopatía grado II,  $n=4$  pacientes; Retinopatía grado III,  $n=6$  pacientes; Retinopatía grado IV,  $n=12$  pacientes.

Dados los resultados anteriores, y en vista de que la distribución de grupos no es homogénea, no fué posible en este estudio realizar un análisis comparativo de los niveles de GH e IGF-1 entre los diferentes grados de retinopatía, desarrollándose un análisis descriptivo de los niveles de dichas hormonas, correlacionándolo con el grado de retinopatía mediante el coeficiente de correlación No Paramétrico de Spearman.

Se encontró que el nivel de GH (tabla 3, gráfica 1) fué significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en el grupo de pacientes con DM tipo I, con un promedio de  $2.62 \pm 2.8$  ng/ml en comparación con  $0.55 \pm 0.62$  ng/ml que presentaron los diabéticos tipo II.

De acuerdo con el grado de retinopatía, el grupo de pacientes con DM I mostró los siguientes niveles de GH (tabla 4, gráfica 2): Retinopatía grado I:  $2.49 \pm 2.7$  ng/ml; Retinopatía grado II:  $0.6$  ng/ml; Retinopatía grado III: No hubo casos; Retinopatía grado IV:  $3.9 \pm 3.6$  ng/ml.

El grupo de pacientes con DM II mostró los siguientes niveles de GH de acuerdo con el grado de retinopatía (tabla 4, gráfica 3): Retinopatía grado I: No hubo casos; Retinopatía grado II:  $0.52 \pm 0.3$  ng/ml; Retinopatía grado III:  $1.1 \pm 0.8$  ng/ml; Retinopatía grado IV:  $0.28 \pm 0.28$  ng/ml.

El nivel de IGF-1 (tabla 3, gráfica 4) no tuvo significancia estadística ( $p=0.5$ ) entre ambos grupos de diabéticos, siendo en el grupo con DM I de  $256.89 \pm 110.1$  ng/ml, y en el grupo con DM II de  $226.45 \pm 123.45$  ng/ml.

De acuerdo al grado de retinopatía en los diabéticos tipo I, se encontraron los siguientes valores de IGF-1 (tabla 5, gráfica 5): Retinopatía grado I:  $263.2 \pm 162.7$  ng/ml; Retinopatía grado II:  $521$  ng/ml; Retinopatía grado III: No hubo casos; Retinopatía grado IV:  $137.3 \pm 135.7$  ng/ml.

En el grupo de pacientes con DM II, se encontraron los siguientes valores de IGF-1 de acuerdo con el grado de retinopatía (tabla 5, gráfica 6): Retinopatía grado I: No hubo casos; Retinopatía grado II:  $124.7 \pm 87.7$  ng/ml; Retinopatía grado III:  $203.3 \pm 114.7$  ng/ml; Retinopatía grado IV:  $271.9 \pm 121.2$  ng/ml.

De acuerdo al Coeficiente de Correlación de Spearman y en base a los datos anteriores, se encontró que existe correlación significativa ( $p < 0.05$ ) entre el grado de retinopatía y el nivel de IGF-1 en los pacientes con diabetes tipo II. No se encontró ningún otro tipo de correlación entre los niveles de GH o IGF-1 con los diferentes grados de retinopatía.

No se realizaron mediciones de GHBP, según lo establecido inicialmente en el Protocolo de estudio, dado que no fué posible desarrollar la técnica para su determinación en el momento de elaboración del presente estudio.



**CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA**  
**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES**

	DM TIPO I	DM TIPO II
NUMERO	19	22
EDAD (x ± DE)	23.37 ± 6.44	57.5 ± 10.49
SEXO		
femenino	10	8
masculino	9	14
DURACION		
< 20 años	18	17
> 20 años	1	5
TRATAMIENTO		
dieta	0	1
h o*	0	15
insulina	19	6

\* hipoglucemiantes orales

CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
DISTRIBUCION DE CASOS

RETINOPATIA	DM TIPO I	DM TIPO II
GRADO I	15	0
GRADO II	1	4
GRADO III	0	6
GRADO IV	3	12

CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS (x ± DE)

	DM TIPO I	DM TIPO II
HBA1c* (%)	15.0 ± 4.1	12.1 ± 2.7
GH** (ng/ml)	2.6 ± 2.8	0.5 ± 0.6
IGF-1*** (ng/ml)	256.9 ± 110.1	226.4 ± 123.4

\* hemoglobina glucosilada

\*\* hormona de crecimiento

\*\*\* somatomedina C

FALLA DE ORIGEN

CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
 HORMONA DE CRECIMIENTO ng/ml ( $\bar{x} \pm DE$ )

RETINOPATIA	DM TIPO I	DM TIPO II
GRADO I	$2.49 \pm 2.7$	-----
GRADO II	0.60*	$0.52 \pm 0.3$
GRADO III	-----	$1.10 \pm 0.8$
GRADO IV	$3.9 \pm 3.6$	$0.28 \pm 0.28$

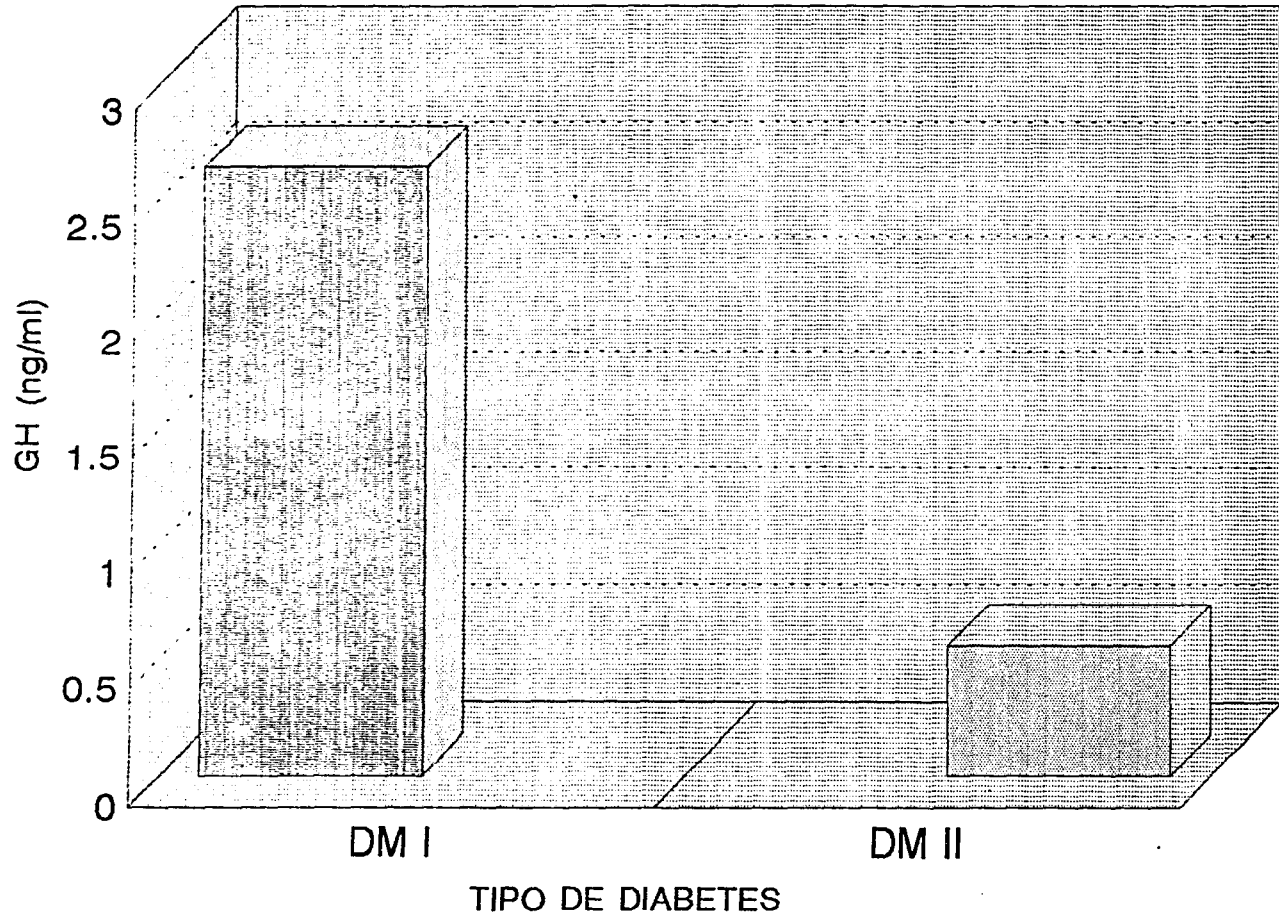
\* 1 caso

CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
 IGF-1 ng/ml ( $x \pm DE$ )

RETINOPATIA	DM TIPO I	DM TIPO II
GRADO I	263.2 $\pm$ 162.7	----
GRADO II	521*	124.7 $\pm$ 87.7
GRADO III	----	203.3 $\pm$ 114.7
GRADO IV	137.3 $\pm$ 135.7	271.9 $\pm$ 121.2

\* 1 caso

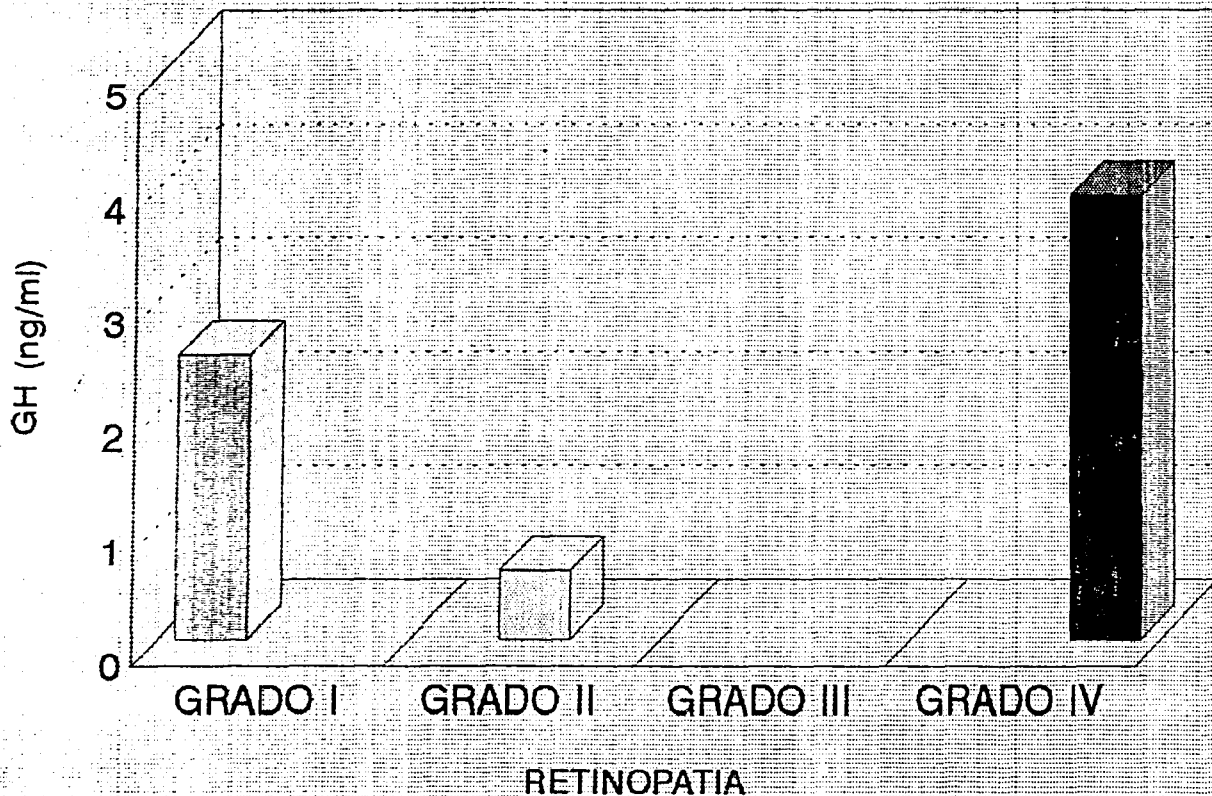
# CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA/ HORMONA DE CRECIMIENTO



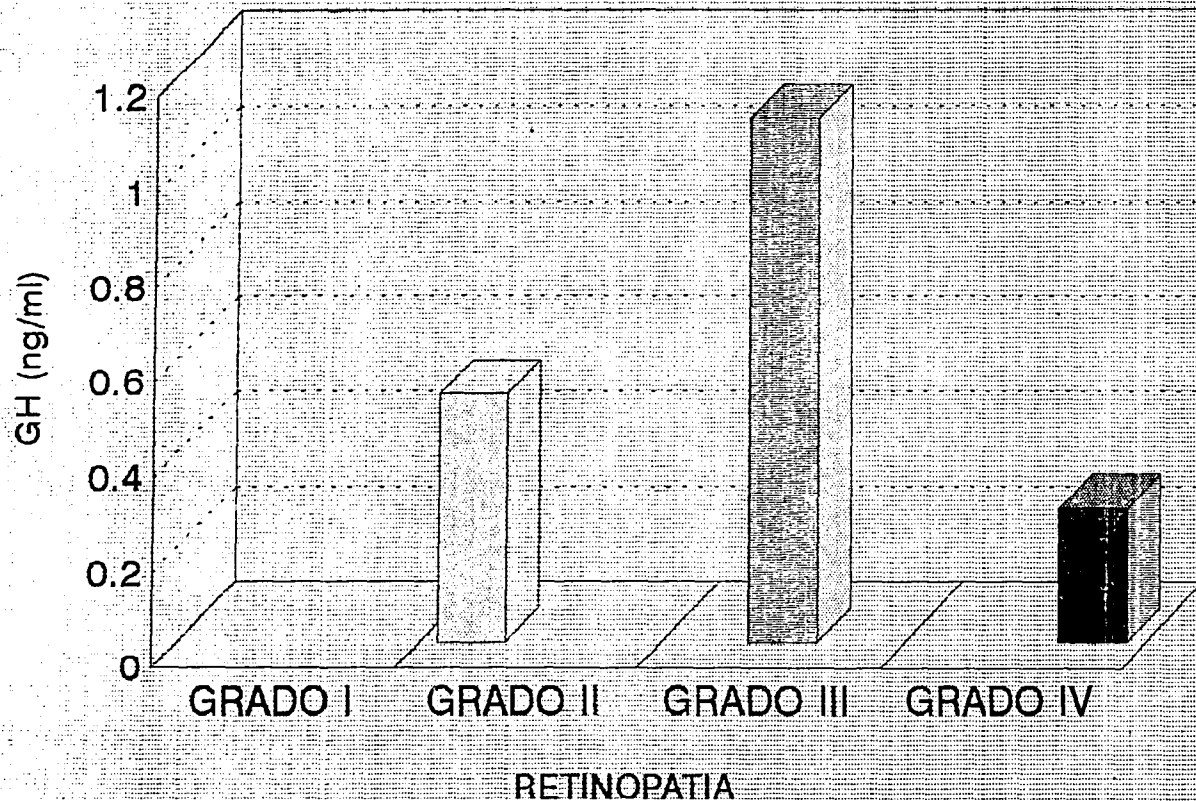
# CARACTERÍSTICAS DEL EJE SOMATOTRÓFICO EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

## HORMONA DE CRECIMIENTO Y GRADO DE RETINOPATÍA

### DIABETES TIPO I



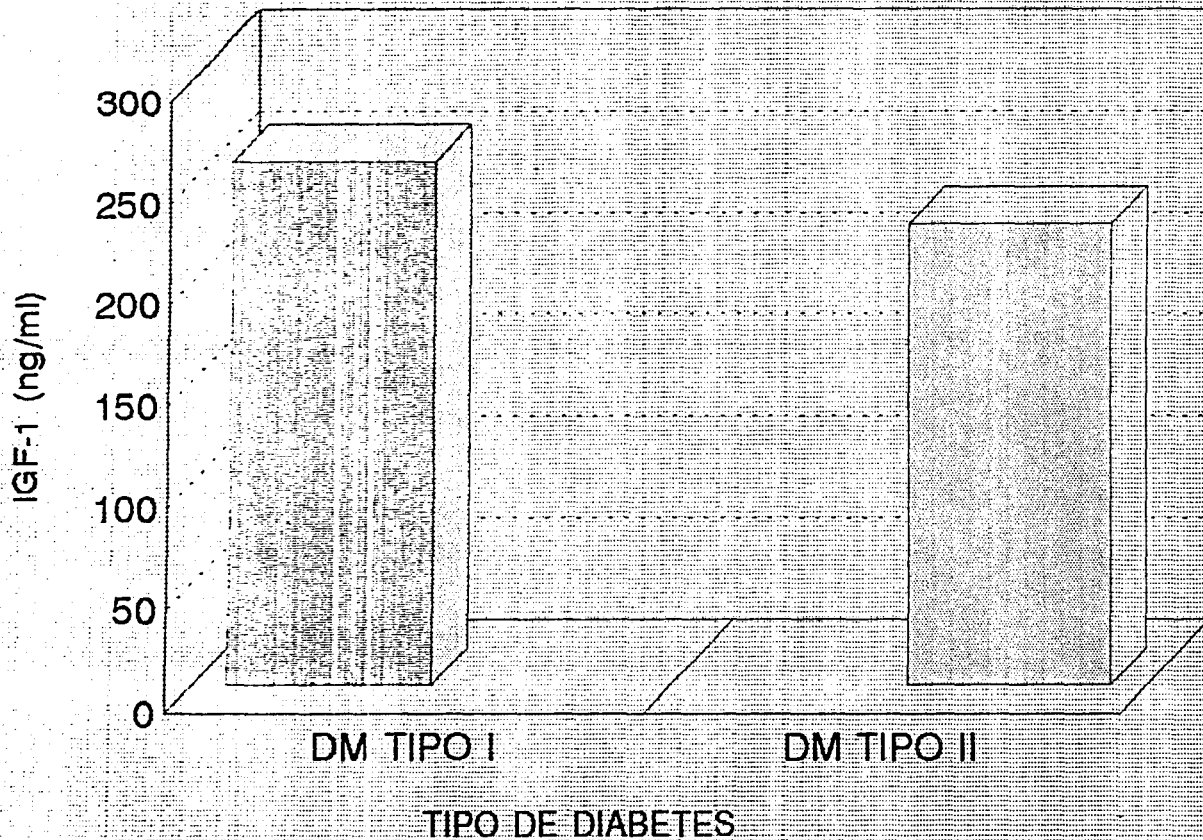
CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
HORMONA DE CRECIMIENTO Y GRADO DE RETINOPATIA  
DIABETES TIPO II



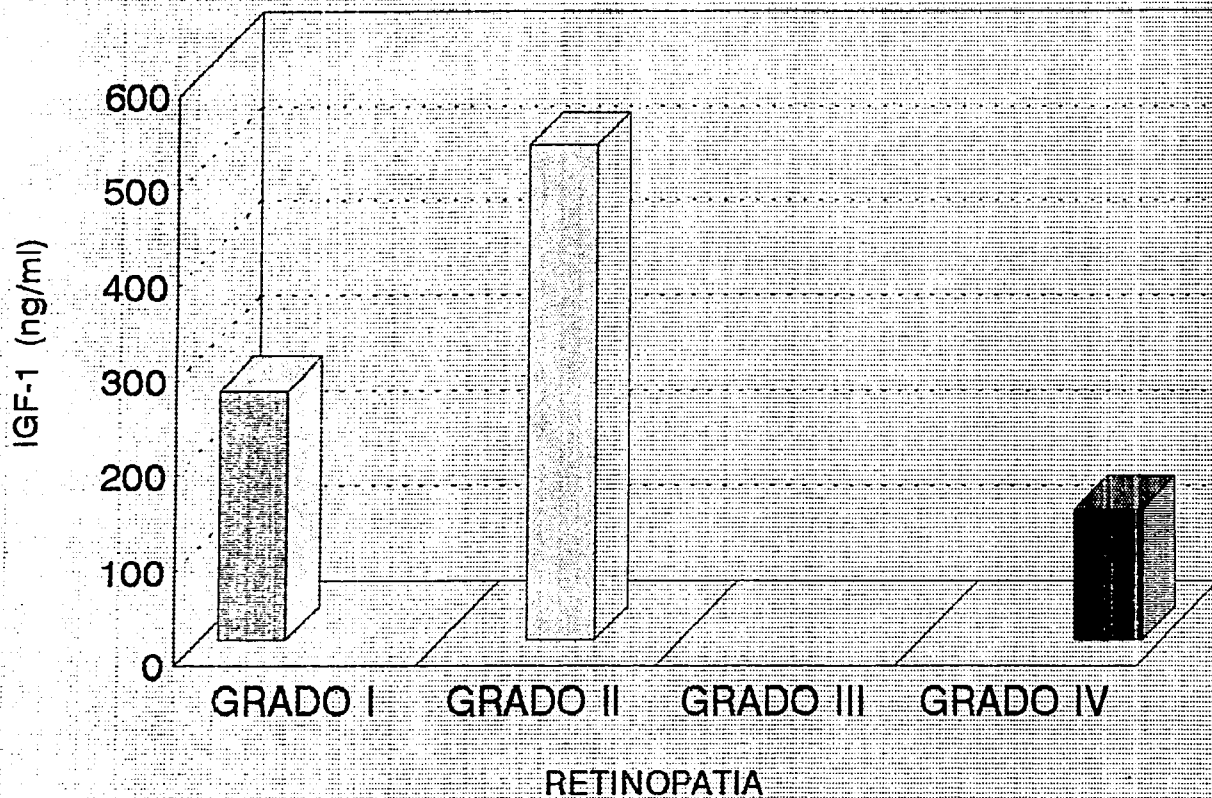


# CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA

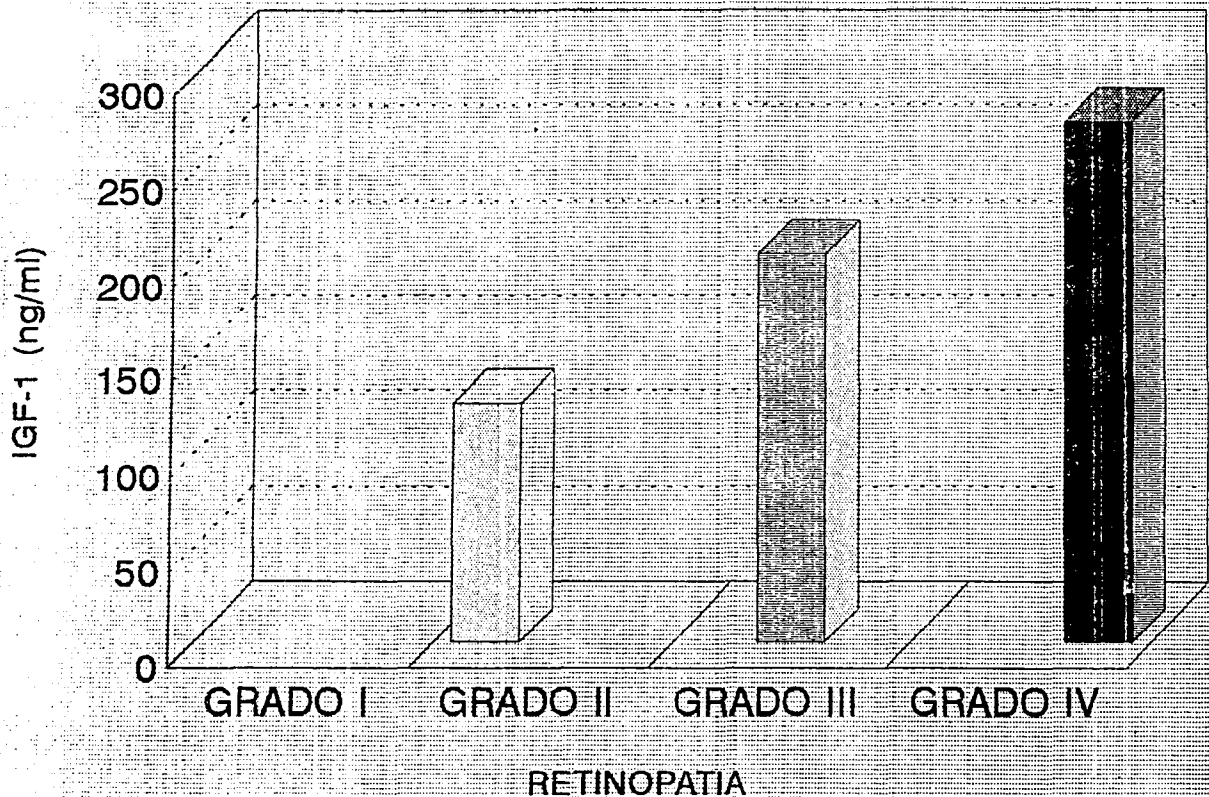
## IGF-1



CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
IGF-1 Y GRADO DE RETINOPATIA  
DIABETES TIPO I



CARACTERISTICAS DEL EJE SOMATOTROFICO EN LA RETINOPATIA DIABETICA  
IGF-1 Y GRADO DE RETINOPATIA  
DIABETES TIPO II



## DISCUSION:

Ya han sido descritas en forma previa, diversas alteraciones en el eje somatotrófico, las cuales han sido implicadas como contribuyentes a las complicaciones microvasculares de la DM, y más específicamente en la retinopatía. Sin embargo, los resultados han sido variados y controvertidos, al encontrarse ciertos patrones de presentación en cuanto a los niveles de GH e IGF-1, propios de los pacientes con DM tipo I y otros, más bien característicos de los diabéticos tipo II. Sin embargo, son pocos los reportes con los que se cuenta hasta ahora y, por lo tanto, resulta difícil establecer conclusiones definitivas.

El presente estudio fué diseñado con el objeto de establecer comparaciones entre los niveles de GH e IGF-1 en los diferentes grados de retinopatía, entre diabéticos tipo I y diabéticos tipo II, sin embargo, al momento actual, no es posible establecer dichas comparaciones, dado que la distribución de los pacientes en cada grupo no es homogénea en cuanto a número. Se realizó por tanto, un análisis descriptivo, y se estableció correlación entre los diferentes grados de retinopatía y los niveles de GH e IGF-1.

En este estudio podemos reconocer algunas de las características ya descritas que son propias del grupo de pacientes con diabetes mellitus, tales como prevalencia de DMID en el sexo femenino, mayor edad entre los pacientes con DMID y mayores casos de retinopatía avanzada al momento del diagnóstico de la diabetes en los pacientes con DM II, en comparación con los diabéticos tipo I, los cuales son oftalmológicamente sanos, al momento del diagnóstico de la DM.

Este estudio muestra que el nivel de GH fué significativamente mayor en los pacientes con DM tipo I en comparación con los diabéticos tipo II, lo cual es consistente con otros reportes previos (8), sugiriéndose como mecanismo responsable un estado de resistencia relativa a GH en el que hay niveles bajos del receptor de GH con niveles elevados de IGF-1.

Por otro lado, no encontramos diferencia significativa en el nivel de IGF-1 entre ambos grupos de diabéticos, sin embargo, no podemos descartar el que el nivel de IGF-1 encontrado en los pacientes con DM I sea bajo o inadecuadamente normal para el nivel de GH presentado por este mismo grupo, lo cual corroboraría dicho estado de resistencia relativa a GH.

En cuanto al nivel de IGF-1, este estudio nos muestra la existencia de correlación significativa ( $p < 0.05$ ) de éste, con el grado de retinopatía en el grupo de pacientes con DM II, sin existir por otro lado, correlación alguna de éste mismo con los pacientes diabéticos tipo I, lo cual concuerda con lo expuesto anteriormente por Dills (16,17). Ella encontró en sus trabajos, que no existió ninguna asociación significativa entre IGF-1 y retinopatía diabética entre los pacientes diabéticos tipo I, sin embargo, en un estudio realizado posteriormente con pacientes diabéticos tipo II, encontró que niveles mayores de IGF-1 estuvieron asociados significativamente con la presencia de retinopatía diabética proliferativa. Esto nos permite sostener la hipótesis en la que IGF-1 ha sido propuesto como factor de crecimiento para la proliferación de nuevos vasos en la retinopatía diabética, en donde, la presencia de altas concentraciones de IGF-1 en el vítreo pueden estimular la proliferación y migración de células epiteliales.

La ausencia de una correlación significativa entre las concentraciones de IGF-1 y el grado de retinopatía en DM I, también podría explicarse por el relativo estado de resistencia a GH que existe en este tipo de diabetes. En estos sujetos, la capacidad de generar IGF-1 en respuesta a GH está disminuida, y así el posible papel protagónico de la IGF-1 en las complicaciones microvasculares queda hasta cierto punto minimizado. Por otra parte, la hipersomatotropinemia de la DM I, podría jugar un papel en la microangiopatía, sin tener que generar IGF-1. Lo anterior se explicaría si postuláramos que la resistencia a GH en la DM I es tejido específica; así esta resistencia sería severa en el hígado pero no tan severa en la microcirculación retiniana.

Los datos mostrados en el presente protocolo serán completados en el futuro con determinaciones de GHBP, lo cual nos permitirá un análisis más profundo del eje somatotrófico en la diabetes en general y en la retinopatía diabética en particular.

Consideramos que se requieren estudios prospectivos adicionales para evaluar el probable significado etiológico de GH e IGF-1 como factores de riesgo en el desarrollo o progresión de la retinopatía diabética. Además es necesario tomar en cuenta la posibilidad de que existan otros factores determinantes o indicadores de la misma, aún no establecidos, tales como GHBP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Schaper NC. GH secretion in type I diabetes: a review. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 7-12.
2. HornerJM, Kemp SF, Hintz RL. Growth hormone and somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1148-53.
3. Asplin CM, Faria AC, Carlsen EC, Vaccaro B, Barr R, Iranmanesh A. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 239-45.
4. Pal BR, Mathews DR, Edge JA, Mullis, Hindmarsh FC, Dunger DB. The frequency and amplitude of growth hormone secretory episodes as determined by deconvolution analysis are in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus and are unaffected by short-term euglycemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 93-100.
5. Massa G, Dooms L, Vanderchueren-Lodeweyckx M. Serum levels of growth hormone binding protein and insulin-like growth factor Y in children and adolescents with type Y (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 239-43.
6. Mercado M, Baumann G. Growth Hormone-Binding Proteins. *The Endocrinologist* 1993; 3: 268-277.
7. Baumann G, Mercado M. Growth Hormone Binding Proteins in Plasma. *Nutrition* 1993; 9 (6): 546-53.
8. Mercado M, Molitch ME, Baumann G. Low plasma Growth Hormone Binding Protein in IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 605-9
9. Poulsen JE. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simonds syndrome. 1953; 2: 7-12.

10. Merimee TJ, Fineberg SE, Hollander W. Vascular disease in the chronic hGH deficient state. *Diabetes* 1973; 22: 813-9.
11. Grant M, Russel B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factor in vitreous: Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35: 416-20.
12. Grant M, Jerdan J, Merimee TJ. Insulin like growth factor Y modulates endothelial cell chemotaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 370-1.
13. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Burrin JM, Kohner EM. A two year follow up study of serum insulin-like growth factor I in diabetics with retinopathy. *Metabolism* 1989; 38: 586-9.
14. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors: Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309: 527-30.
15. Lamberton RP, Goodman AD, Kassoff A, Rubin CH, Treble D, Saba T. Von Willebrand factor (VIII R:Ag), and insulin-like growth factors I and II in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 1984; 33: 125-29.
16. Dills DG, Moss SE, Klein R, Klein BEK, Davis M. Is Insulin-like growth factor Y associated with diabetic retinopathy? *Diabetes* 1990; 39: 191-95.
17. Dills DG, Moss SE, Klein R, Klein BEK. Association of elevated IGF-1 levels with increased retinopathy in late-onset diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 1725-30.
18. Mercado M, Davila N, Mcleod JS, Baumann G. Distribution of Growth Hormone receptor messenger ribonucleic acid, containing and lacking exon three in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 731-5.