

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

NIVELES DE IGF-1 EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 1
CON RETINOPATIA DIABETICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

PRESENTE
DRA. ROXANA BEATRIZ MAGAÑA PINTO

ASESORES:
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA
DRA. ALICIA IBARRA OLMOS
ENDOCRINOLOGA

MEXICO, D.F., 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

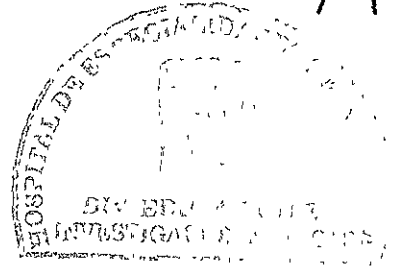
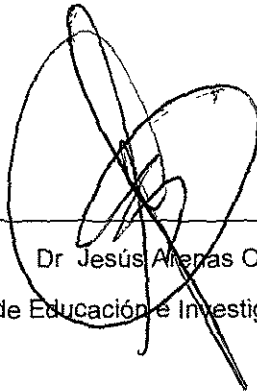
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

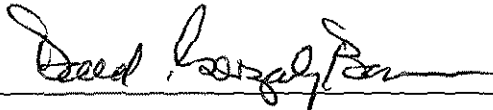
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

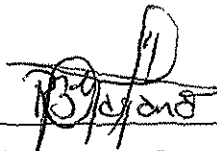
14



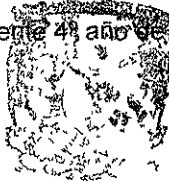
Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica



Dr. David González Bárcena
Titular de Curso de Endocrinología y Nutrición



Dra. Roxana Beatriz Magaña Pinto
Residente 4º año de Endocrinología



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
Número Definitivo de protocolo

2002-690-0082

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTO

A Dios: *por las bendiciones recibidas que me fortalecieron para finalizar esta meta*

A mi madre *por su amor y apoyo, quien es mi mejor ejemplo de superación*

A mis Hermanos y a mis tesoros más grandes: *José, Carlos, Lourdes y Renecito por su cariño que me acompaña siempre*

A mis tíos y demás familiares con todo amor

A mis amigos *Ana Lorena, Ana Elsy, Laura, Alejandro, Sandri, Reina, Dorita y José Antonio de quienes siempre recibí su apoyo y cariño incondicional*

A todas las personas que colaboraron desinteresadamente en el desarrollo de este trabajo: *Dra Ma Asunción Normandía, Jefe del Departamento de Medicina Nuclear, Perla Altamirano Bustamante, Química de Medicina Nuclear*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

RESUMEN	..2
ABSTRACT3
ÍNDICE.	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y METODOS	12
RESULTADOS.	16
DISCUSIÓN.	.21
CONCLUSIONES	..23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	...24

RESUMEN

Título niveles de IGF1 en pacientes diabéticos tipo 1 con retinopatía diabética

Objetivo conocer los niveles de IGF1 en pacientes diabéticos tipo 1 con retinopatía diabética

Material y Métodos se incluyeron en el estudio 86 pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo1 (DM tipo 1) adscritos a la consulta externa de endocrinología. Se midió el nivel del factor similar a la insulina tipo 1 (IGF1), hemoglobina glucosilada (HbA1c) y Hormona del crecimiento (HC). Se clasificó el grado de retinopatía previa evaluación oftalmológica y a su vez se registró edad de los pacientes y el tiempo de diagnóstico DM. Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática, presencia de neoplasia y enfermedades de la tiroides.

Resultados se estudiaron 36 mujeres y 50 hombres, edad \bar{X} . 23.3 años (rango 16 a 44), se encontró Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) en 72 (83.68%), Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP) en 11 (16.32%). Los resultados de IGF-1 fueron normales en 15 pacientes (17.44%), elevados en 1 (1.16%), bajos en 68 (79.9%). Se observaron niveles de IGF-1 en 68 pacientes (79%) menores a los esperados para nuestra población control normal. El nivel de IGF-1 incrementó según la severidad de la retinopatía.

Conclusiones la detección rutinaria en los niveles de IGF-1 en pacientes con DM1 pueden tener un valor predictivo en la evolución de la retinopatía diabética.

Palabras Clave Diabetes Mellitus tipo 1, IGF-1, Retinopatía diabética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

Title: levels of IGF1 in patient diabetic type 1 with Diabetic Retinopathy

Objective: to know the levels of IGF1 in patient diabetic type 1 with Diabetic Retinopathy

Material and Methods: were included in the study 86 patient with prior diagnosis of Diabetes Mellitus type1 (DM type 1) adition to the external consultation of Endocrinology. The level of the similar factor to the insuline type 1 (IGF1) was measured, HbA1c and Growth Hormone (GH) The degree was classified of retinopathy subject to evaluation oftalmology and at the same time registered age of the patient and the time of diagnostic DM They were excluded patient with illness hepatic, presence of neoplasia and pathology tiroidea

Results: were studied 36 women and 50 men, age X 23.3 years (rank: 16 to 44), was found Diabetic Retinopathy Not Proliferative (DRNP) in 72 (83.68%), Diabetic Retinopathy Proliferative (DRP) in 11 (16.32%). The results of IGF-1 were normal in 15 patient (17.44%), high in 1 (1.16%), low in 68 (79.9%). Levels were observed of IGF-1 in 68 patient (79%) smaller to them expected for our normal population control. The level of IGF-1 increased according to the severity of the retinopathy.

Conclusions: the detection routine in the levels of IGF-1 in patient with DM1 can have a value predictive in the evolution of the diabetic retinopathy.

Key words: Diabetes Mellitus type 1, IGF-1, Diabetic Retinopathy

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus son susceptibles a una variedad de problemas Oftalmológicos y puede verse afectada la mayoría de las estructuras del ojo. La retinopatía diabética es una de la más temidas de las complicaciones, amenaza la vista y eventualmente avanza en casi todos los pacientes con diabetes Mellitus (7,10). Es la causa más común de ceguera en pacientes mayores de 75 años y la principal causa de nuevos casos de ceguera en estados Unidos entre 18 y 74 años (10). La ceguera es 25 veces más común en diabéticos que en no diabéticos.

Los cambios patológicos asociados con retinopatía diabética son similares en la diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2, aunque existen un riesgo más elevado de complicaciones oculares severas más frecuentes en la diabetes tipo1. Sin embargo debido a la mayor cantidad de pacientes con diabetes tipo 2 es más elevada la proporción con pérdida de la visión (7,9)

La retinopatía diabética puede clasificarse como no proliferativa (RDNP) o proliferativa (RDP). La primera se caracteriza por anomalías estructurales de los vasos retinianos (sobre todo capilares, pero también vénulas y arteriolas), grados variables de falta de riego retiniano, edema de retina, exudados de lípidos y hemorragias intraretinianas. La RDP incluye cualquiera de los cambios presentes en la enfermedad no proliferativa con el hallazgo adicional de neovascularización de la papila óptica, retina o iris (5,6,8). El tejido neovascular contiene componentes vasculares y fibroso. El primero puede provocar hemorragia prerretiniana o del vítreo, mientras que el fibroso puede interactuar con el vítreo para producir tracción de la retina. Las principales complicaciones que amenazan la visión son edema macular, hemorragias prerretiniana o del vítreo, desprendimiento de retina y glaucoma neovascular (12,8)

El mecanismo por el que se produce la lesión inicial no está bien dilucidado y muchas teorías se han expuesto

- La hiperglucemia que aumenta la producción de polioles (sorbitol), que genera alteración de la microcirculación y del flujo sanguíneo y con ello cambios en la coagulabilidad que unido al cierre de los capilares generan isquemia retiniana
- Isquemia que produce la liberación de factores de crecimiento que conducen a la neoformación vascular

Cierto grado de retinopatía clínicamente se presenta en casi todos los pacientes con diabetes de 20 o más años de duración, aunque, las alteraciones preclínicas en el flujo sanguíneo, la cantidad de pericitos y el grosor de la membrana fundamental se presentan más temprano (4) Con una evaluación oftálmica en manos de personas experimentadas, la retinopatía diabética puede detectarse en sus primeras etapas, y resultados terapéuticos son eficaces cuando se detectan complicaciones de forma oportuna durante el proceso de la enfermedad. Además, el avance en el control glucémico está asociado con un retraso en el inicio de una progresión de la retinopatía. Pero, pese a lo anterior esta enfermedad continúa siendo la principal causa de ceguera y 5000 nuevos casos son descritos anualmente en Estados Unidos (10) El porcentaje que presenta RDNP o RDP, está asociado a la duración de la diabetes tipo 1 en años, pero las alteraciones genéricas están implícitas desde el nacimiento para estos pacientes y por ello un porcentaje mínimo con DM1 ya tienen alteraciones antes de lo esperado (posterior 5 años del diagnóstico)

Los impactos médicos y económicos de la morbilidad asociada con retinopatía son porcentualmente mayores cada año. Por lo que, el entendimiento de la patogenia, la historia natural y las opciones de tratamiento disponibles para pacientes con retinopatía

Diabética son un reto médico. Las opciones terapéuticas actuales pueden ser notablemente eficaces en la prevención de pérdidas visuales severas cuando se las administra en la forma adecuada y en el momento oportuno; lo que podría llevarnos a disminuir notablemente algunas de las pérdidas visuales que son consecuencia de retinopatía diabética.

Pese a la controversia de los factores implicados en la fisiopatología de la RD, se han documentado la liberación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), la Hormona de Crecimiento (HC) y Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El descubrimiento en rol de la patogénesis de la RD ha permitido la utilización de diversos fármacos dentro de los cuales los análogos de somatostatina (Octreotide)(13) permiten disminuir el riesgo de las complicaciones como la hemorragia vítrea antes o después de tratamiento con láser y algunos autores postulan que pudiera ser utilizado para retrasar la RDP. Por consiguiente, tratando de justificar el uso de este medicamento iniciamos la búsqueda del comportamiento del parámetro que nos pudiera servir como referencia para documentar su respuesta, así como el comportamiento del mismo.

La participación de IGF-I se ha establecido a través de la demostración de que la inhibición del receptor de IGF-I reduce la retinopatía experimental en ratones y parecen involucrar la PI3 cinasa y a la proteincinasa C.

Por lo que consideramos de importancia documentar si existen cambios de importancia en los niveles de IGF-I. y tal vez estos resultados nos sirvan de pronóstico en la retinopatía diabética; así como de propuesta para el uso de análogos de somatostatina. Lo anterior, llevaría en condiciones futuras que aunados a cuidados primarios y oftalmológicos en los

pacientes con riesgo puedan tratarse eficazmente antes de la necesidad de Láser que siempre destruye la anatomía de la retina

OBJETIVOS

- 1 Conocer los niveles de IGF -1 en pacientes diabéticos tipo 1 con retinopatía diabética
- 2 Correlacionar los niveles de IGF -1 con los grados de retinopatía y por igual con el tiempo de evolución de la diabetes

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó en " el Instituto Mexicano del Seguro Social; Departamento Clínico de Endocrinología, Laboratorio Clínico y Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza Periodo entre los meses de Febrero a Agosto del 2002.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 mayores de 18 años.
- Diagnostico de Retinopatía diabética previamente establecida por evaluación oftalmológica no mayor de un años
- Derechohabientes del IMSS
- Ambos géneros
- Aceptación a participar voluntariamente ene el estudio

Criterios de No Inclusión:

- Diagnostico previo de Diabetes Mellitus
- Conocimiento previo de enfermedades crónico degenerativas como Hipertensión Arterial, Evento Vascular Cerebral, Insuficiencia Renal en etapa terminal, Infarto Agudo al Miocardio previo, Patología Cardiaca no isquémica

Criterios de Eliminación:

- Pérdida de contacto de paciente, registró de datos incompleto, negativa del paciente para continuar dentro del estudio

- Descontrol agudo de la diabetes cetoacidosis o estado hiperosmolar, enfermedad Hepática, presencia de neoplasia , patología tiroidea
- Los niveles de IGF-1 fueron analizados en medicina Nuclear por medio del sistema DSL-2800 ACTIVE IGF1 IRMA y reportados en ng/mL

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de Estudio Se realizó un estudio prospectivo, transversal y observacional.

Descripción general del estudio: Se solicitó el consentimiento informado por escrito a los pacientes con diagnóstico ya establecido de Diabetes Mellitus tipo 1, adscrito a la consulta externa de esta clínica y que cumplían los criterios de selección. Se les tomó una muestra de sangre en la región antero cubital entre las 9 a 12 horas del día. Una vez recopilada la muestra se centrifugó por 10 minutos y luego se almacenó en un tubo de plástico debidamente sellado.

Además se recabaron datos de HbA_{1c} que correspondían a los 3 meses previos. De igual manera se registró la fecha de diagnóstico de la DM y la clasificación de retinopatía por oftalmología la cual no debería exceder a un año.

Definición operacional de variables:

1 **RETINOPATÍA DIABÉTICA** Es una microangiopatía de causa diabética que engloba cambios anatómicos en los vasos retinianos y neuroglia. En general, se considera que es una consecuencia de la hiperglucemia, aunque se acepta la existencia de otros factores que pueden condicionar su aparición: genéticos, raciales, ambientales. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la exploración oftalmológica de la retina, que nos permitirá detectar signos típicos y la clasificación en RDP y RDNP. Los

oftalmólogos usan diversos lentes que identifican edema y neovascularización maculares. La macula se observa a través de la pupila dilatada con el biomicroscopía de lámpara de hendidura; una lente colocada directamente sobre la cornea para explorar el fondo y una lente de 90 dioptrías sostenida justo frente a la cornea. Con lo anterior, se tiene una vista tridimensional de la macula.

2. **IGF-1.** Es una proteína de 70 aminoácidos y de 7.649 daltons de peso molecular. Es liberada por muchos tejidos corporales y de alguna forma, afecta a casi todas las células. Los principales órganos sintetizadores del IGF1 son la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el hígado el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. El IGF1 tiene semejanzas con la insulina y desarrolla potentes efectos en el anabolismo y en el crecimiento celular. Es también importante porque interviene en el desarrollo de la diabetes y otras enfermedades crónicas. El IGF1 es secretado primariamente por el hígado en respuesta a señales de la hormona del crecimiento (HC). Los principales tejidos diana afectados por el IGF-1, en combinación con la hormona del crecimiento son los músculos, cartílagos, huesos, hígado, riñones, nervios, piel y pulmones. El IGF1 es conocido como un "factor de desarrollo". Es capaz de ayudar a las células en su división celular y a menudo, éstas lo precisan para su activación. Cooperar con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) para aumentar la capacidad de las células de completar la síntesis de su ADN. No solo ayuda al crecimiento de las células en la división, sino que también aumenta la especialización celular. Funciones hormonales como la actividad anabólica de la GH dependen de la producción y presencia de IGF1 para alcanzar resultados positivos. Sus tasas plasmáticas no sufren variaciones diurnas, siendo su vida media de quince horas. Sus valores en sangre son

indetectables en el nacimiento y sufre un ascenso constante a lo largo de la infancia , importante incremento de esta época de la vida y posteriormente declinan paulatinamente Sus valores pueden alterarse además de la edad, por estado nutricional y obesidad Puede estar disminuida en malnutrición, hepatopatía, diabetes descontrolada e hipotiroidismo no tratado Tiene algunos efectos similares a la insulina Actúa principalmente a través del receptor de IGF -1 , el cual potencia la vía de señalamiento de la insulina Además, se pueden enumerar otras actividades

- El IGF1 incrementa el rendimiento físico, mental y la resistencia en individuos sanos
- El IGF1 comunica una señal anabólica a las células regulando la división y diferenciación celular, mientras el músculo se fortalece mientras es castigado
- El IGF1 promueve el crecimiento de hueso y músculo
- El IGF1 actúa dentro del sistema nervioso y es crítico para el crecimiento y desarrollo de las células nerviosas
- El IGF1 mantiene un elevado nivel de comunicación en las uniones neuromusculares, donde tiene lugar la cooperación nervio-músculo.

Presentación de Datos y Análisis Estadístico.

Los resultados fueron analizados por el programa software SPSS de Windows versión 10 Para la presentación de datos se utiliza datos absolutos y relativos (porcentajes). Para ello, se utilizaron tablas y gráficos

RESULTADOS

Se estudiaron 86 pacientes, 36 mujeres y 50 hombres, con un rango 16 a 44 años y un valor medio de 23.3 años.

El tiempo de diagnóstico de DM fue en promedio 11.59 años con un mínimo de 3 y máximo de 28 años. A todos los pacientes se les determinó HC, IGF-1, HbA1c y fueron enviados a valoración oftalmoscópica.

Tabla 1. Descripción estadística general de las variables independientes

	No de pacientes	Valor Mínimo	Valor Máximo	Media	Desviación Estándar
EDAD	86	16	44	23.30	6.18
EVOLUCION DE DM	86	3	28	11.59	4.95
HbA 1c	82	6.8	16.7	10.262	2.581
IGF-1	84	21	552.00	112.2525	112.1164
HG	86	01	62.80	3.8714	8.4485
	80				

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se clasificó el grado de retinopatía según la evaluación oftalmológica en Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) y proliferativa. Dos pacientes fueron excluidos ya que al evaluarlos no presentaban afectación de retina

El grupo de RDNP se agrupo en leve, moderada y severa La **Tabla 2** describe los porcentajes relacionados con el grado de retinopatía para cada grupo

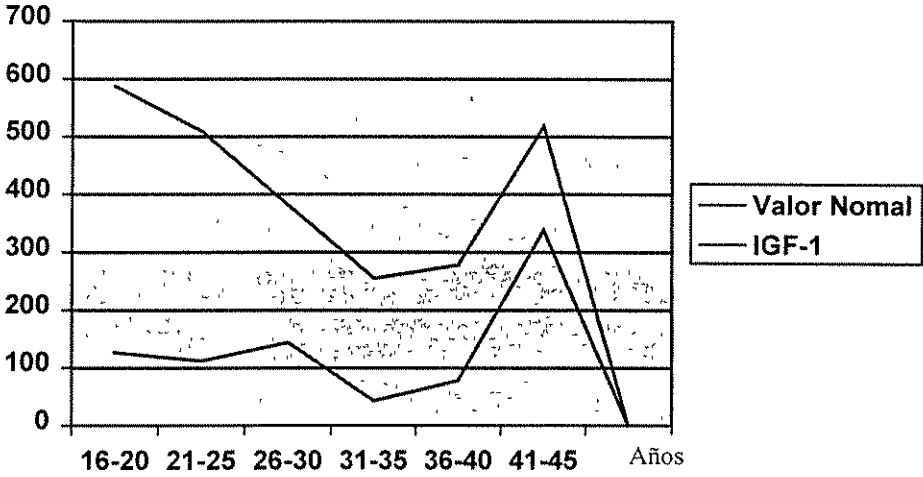
Tabla 2 Distribución de pacientes según el Grado de retinopatía

Grado de Retinopatía	No de pacientes	Porcentaje de pacientes
PDNP Leve	42	48.84%
PDNP Moderada	23	26.74%
PDNP. Severa	07	8.14%
PD Proliferativa	11	12.80%

De las muestras tomadas solo se contó con 84 de IGF-1 normales 15 pacientes (17.44%), elevado 1 paciente (1.16%) y bajo 68 pacientes (79.9%) Es importante hacer notar que niveles de IGF-1 encontrados fueron menores a los esperados para su edad que en los pacientes normal control como se muestra en el **Gráfico 1**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

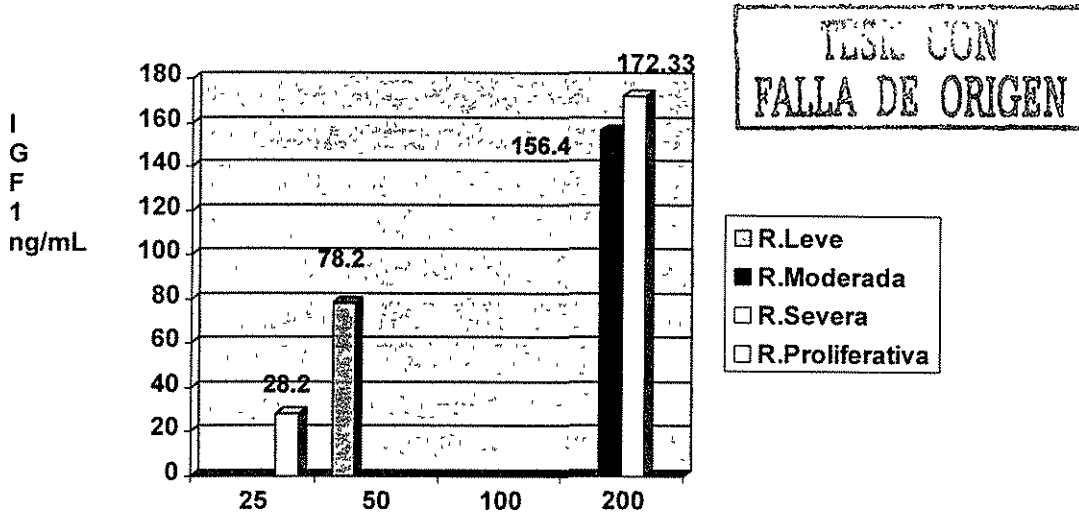
Gráfico 1 Niveles de IGF1 encontrados en comparación con los valores normales esperados para la edad



No se encontró significancia estadística entre los niveles de IGF-1 y las otras variables independientes. No obstante, pese a no encontrar correlación estadística significativa los niveles de IGF-1 aumentaron según la progresión de la retinopatía como se observa en el **Gráfico 2**

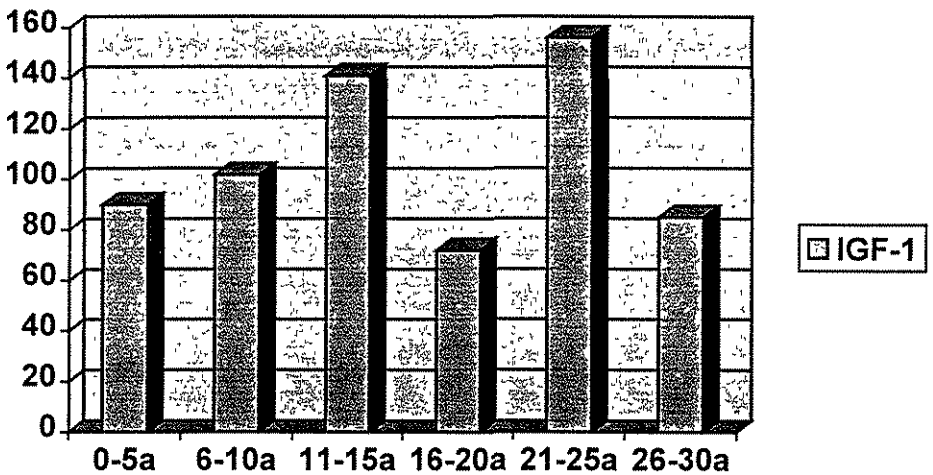
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico 2. Grados de retinopatía diabética y niveles de IGF-1



No se encontró diferencia estadística mente significativa entre los niveles de IGF-1 y el tiempo de evolución de la DM como puede observarse en el Gráfico 3. La relación de los niveles mantuvo dispersión con relación a la HbA1c y HC Gráficos 4 y 5, respectivamente

Gráfico 3. Niveles de IGF1 y el tiempo de diagnostico de DM.



LOS NIVELES NO SE
 RELACIONAN CON EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM

Gráfico 4 Niveles de IGF-1 y HbA1c encontrados en pacientes con RD

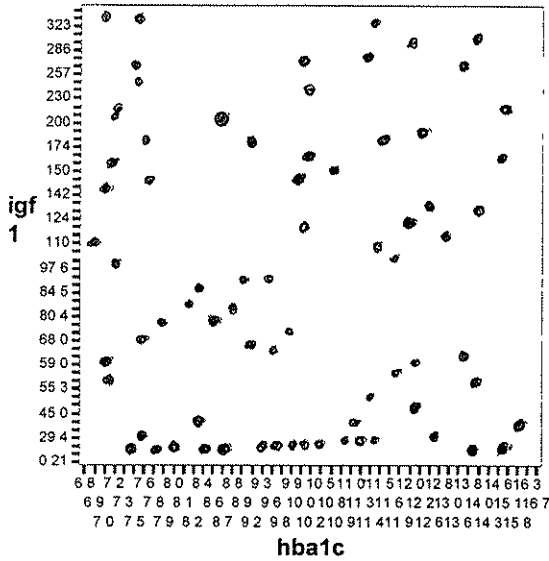
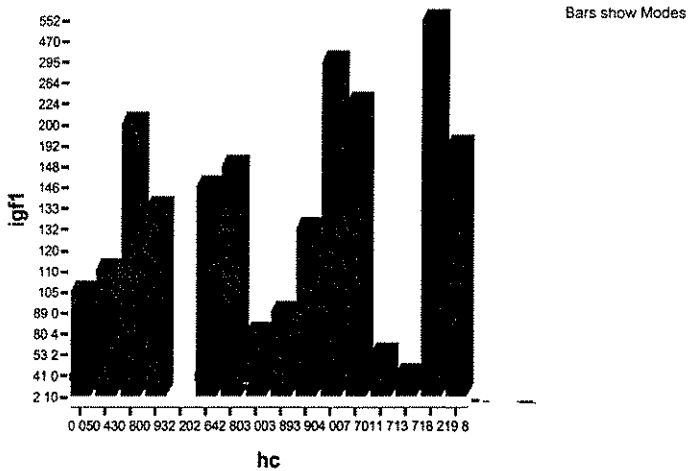


Gráfico 5 Niveles de IGF-1 y niveles de HC.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Al hablar de retinopatía diabética (RD) incluimos como resultado largas áreas sin profundir en la retina así como la formación de nuevos vasos. No obstante ante la necesidad de saber más sobre la fisiopatología de esta enfermedad se han descubierto la implicación de otros factores hormonales como lo son para el caso la HC y IGF-1

Factores que desde 1953 fueron identificados luego de la regresión de RD en una paciente con necrosis pituitaria posparto. Luego de ello el interés por conocer las implicaciones de estas hormonas aumento con el devenir de los años. Los estudios encaminados a la investigación de la neovascularización, con la esperanza de inhibir este proceso patológico y dar tratamiento oportuno se han enfocado principalmente en el ojo, ya que los vasos de la retina se desarrolla por una combinación de vasculogénesis y angiogénesis. El desarrollo vascular muestra una colaboración cardinal entre el factor de crecimiento vascular y sus receptores

La hormona del crecimiento se sintetizada y secretada por somatotropos, que constituyen alrededor de 50% de las células secretoras de hormonas de la parte anterior de la glándula. Esta liberación pulsátil está regulada por la GHRH, que estimula la liberación de la hormona, y por la somatostatina, que inhibe su liberación

Todos los efectos de esta hormona son el resultado final de su unión al factor de crecimiento similares a insulina (IGF), con efectos que pueden clasificarse como directos o indirectos.

En casi todos los tejidos la hormona del crecimiento tiene el efecto de aumentar el número de las células, más que su tamaño, a través de IGF- 1

En el estudio encontramos niveles IGF-1 bajos a lo esperado para la edad, no obstante dichos niveles incrementan según el grado de RD como se observa en el gráfico, lo que nos lleva a pensar que estos niveles puede ser más bajos aún antes de iniciada la patología ocular e incrementar de forma progresiva

Asimismo, sería oportuno saber que sucede con aquellos paciente que teniendo ya un valor bajo de IGF-1 asociado a un grado de retinopatía diabética, cual sería el porcentaje como marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad al observar incremento en sus valores

Un 17% de los pacientes estudiados tenían cifras de HC elevadas con valores de IGF-1 bajos en un 70% y normales en un 30%. Pero no se integró en ese momento alteraciones que nos lleven a consideraciones posteriores No obstante vale la pena en trabajos posteriores el estudio de los mismo para descartar desnutrición y enfermedad hepática que no se hace evidente únicamente con pruebas de función hepáticas ni clínicas

Actualmente, no existe un tratamiento con 100 % de efectividad para la RD, sin embargo nuestro trabajo es parte del esfuerzo para identificar el papel de IGF-1 en la patología. Los pacientes con DM tipo 1 puede tener lesiones oculares a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad y en porcentaje muy bajos en menor tiempo Por lo que, encontrando niveles de IGF-1 que tienden a aumentar durante un seguimiento periódico de esta, el tratamiento con análogos de somatostatina (Octiotide) puede proponerse y bloquear el estímulo que lleva al crecimiento endotelial anormal en la retina y la puerta a la ceguera.

CONCLUSIONES

- 1 Los niveles de IGF-1 en pacientes con retinopatía diabética son menores que lo esperado en la población control para la edad
- 2 Se observa un incremento de IGF-1 según la severidad de la Retinopatía diabética
- 3 Los niveles de IGF-1 pueden tener valor predictivo en la progresión de Retinopatía diabética
- 4 No se observó correlación estadísticamente significativa entre los niveles de IGF-1 y valores de HC. La falta de asociación entre estos dos valores ameritará mayor estudio en un trabajo posterior.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Aiello LP, Northrup 1M, Keyt BA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch ophthalmol 1995 ,113:1538-1544
- 2 Anonymous The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to fue risk of development and progression of retinopathy in fue Diabetes Control and Complications Trial Diabetes 1995,44 968-983
- 3 Anonymous: Lifetime benefits and costs or intensive therapy as practiced in fue Diabetes control an d complications trial The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, JAMA 1996 276: 1409-1415;published erratum, JAMA 1997,278 25
- 4 Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT ,et al. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy Am JPhysiology 1996,270. 61 - 70
5. Cárdenas Velásquez, Gómez Pérez Francisco. Oftalmopatía Diabética Enfermedades endocrinopatías en niños y adultos Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C 2001 415-421.
- 6 Fernández -Vigo J y Macarro Merino A Retinopatía Diabética Jara A Endocrinología 2001 Editorial Medica Panamericana 492-503
7. Feld Stella and Hirschberg . Growth Hormone ,the insulin-like Growth Factor System, and fue Kidney. Endocrine Reviews 1996; 17(5) 423-64.
- 8 Greenspan FS Endocrinología básica y clínica 2000 744-46.

- 9 Hasnain M Khandwala, Ian E. McCutcheon, Allan Flyvbjerg and Keith E Friend The effects of insulin-like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth Endocrino Reviews 2000 21:215-44
10. Klein R, and Klein B Vision Disorders in Diabetes Diabetes in America, 2nd Edition 1985
- 11 Klein R, and Klein B Vision Disorders in Diabetes Diabetes in America, 2nd Edition. 1985
- 12 Klein R, BE Klein Moss SE Visual impairment in Diabetes Ophthalmology 1984,91 1-9
- 13 Nakae Jun, Kido Yoshiaki and Accili domenico Distinct and overlapping Functions of Insulin and IGF-I Receptors Endocrine Reviews 2001 , 22(6) 818-35
- 14 Suparna J, Golde David, Bailey R and Geffner M. Insulin -like growth Factor- J Resistance Endocrine Reviews 1998; 19(5) . 625-46
- 15 The Diabetes control and Complications trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on fue development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus N Engli Med 1993 329 977-86
- 16 Wipf Joyce E , Ophthalmologic emergencies in fue patient with diabetes. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2000 (29) 813-29
- 17 Henricsson Marianne ,Berntorp Kerstin Progression of Retinopathy in insulin-treated type 2 Diabetic Patients Diabetes Care 2002,25(2).381-5
18. Pons Leite H, Fisberg M, Henriques JG, Brunow W, Chwals WJ The role of insulin-like growth factor I, growth hormone, and plasma proteins in surgical outcome of children with congenital heart disease Pediatr Crit Care Med 2001, 2: 29-35.

- 19 Lanes Roberto. Controversias en y limitaciones de la evaluación bioquímica de la deficiencia de la hormona de crecimiento sociedad venezolana de endocrinología y metabolismo . Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital de Clínicas Caracas N° 11 – Junio 1999
- 20 Klein R, and Klein B Vision Disorders in Diabetes Diabetes in America, 2nd Edition 1985
- 21 Nakae Jun , Kido Yoshiaki, and Accili domenico . Distinct and overlapping Functions of Insulin and IGF-I Receptors Endocrine Reviews 2001 , 22(6) 818-35
22. Suparna J, Golde David, Bailey R and Geffner M Insulin -like growth Factor-J Resistance Endocrine Reviews 1998, 19(5) : 625-46
- 23 The Diabetes control and Complications trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on fue development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus N Engli Med 1993 329. 977-86
24. Wipf Joyce E., Ophthalmologic emergencies in fue patient with diabetes Endocrinology and metabolism clinics of North America 2000 (29) 813-29
- 25 Henricsson Marianne ,Berntorp Kerstin Progression of Retinopathy in insulin-treated type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2002;25(2).381-5